

NOTA TÉCNICA 3520

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: ÚNICA

COMARCA: Camanducaia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 31 anos

PEDIDO DA AÇÃO: TRIKAFTA - ELEXACAFITOR 100mg + TEZACAFITOR 50mg + IVACAFITOR 75mg - 60

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E840

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Informação sobre o uso dos medicamentos, se possuem outros com o mesmo princípio ativo no sus e se de fato possuem eficácia no tratamento da doença da requerente

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-29914

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003520

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre os medicamentos dos medicamentos TRIKAFTA - ELEXACAFITOR 100mg + TEZACAFITOR 50mg + IVACAFITOR 75mg - 60 comprimidos ao mês - e IVACAFITOR 150mg (30 comprimidos ao mês) para tratamento da fibrose cística (CID E84.8, E84.0), sendo a requerente submetida a pesquisa de mutações genéticas para a doença e teve identificadas variantes F508del em homozigose. Além disso, a requerente tem insuficiência pancreática, é colonizada cronicamente por e Pseudomonas aeruginosa, apresenta distúrbio ventilatório obstrutivo grave, com FEV1 de 37% do previsto, tendo perdido

por volta de 20 pontos percentuais nos últimos 4 anos.

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS :

De acordo com relatório médico de 03/10/2022 assinado pelo CRM 29914 trata-se DCB nascido em 09/08/1991 portador de fibrose cística atualmente presente colonização por P aeruginosa e insuficiência pancreática

Fibrose Cística:

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum entre as populações de descendência norte-europeia, com uma frequência de 1 em 2.000 a 3.000 nascidos vivos. A sobrevida média prevista para pacientes com FC nos Estados Unidos foi de 47,4 anos para aqueles nascidos em 2018, de acordo com o Cystic Fibrosis Foundation 2018 Registry Report. Esses números não levam em consideração o impacto potencial de novas drogas moduladoras do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que agora estão amplamente em uso. A FC é causada por mutações na proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), um canal de cloreto complexo e proteína reguladora encontrada em todos os tecidos exócrinos. A proteína CFTR controla o fluxo adequado de água e cloreto para dentro e fora das células que revestem os pulmões e outros órgãos. Em pessoas com FC, as mutações no gene CFTR causam a produção de uma proteína defeituosa ou na ausência de produção tal situação leva ao acúmulo de muco espesso e viscoso, que pode acarretar infecções nos pulmões, lesões no pâncreas e problemas em outros órgãos do corpo. Em pessoas com determinadas mutações, os moduladores da CFTR ajudam a proteína defeituosa a se mover pela superfície da célula e funcionar corretamente. Para alguns, o problema está apenas na superfície celular, onde a proteína defeituosa impede o fluxo de água e cloreto. O diagnóstico de

FC é baseado na descoberta de anormalidades genéticas e / ou funcionais do gene CFTR. A forma clássica ou típica de FC é diagnosticada se um paciente demonstra doença clínica em um ou mais sistemas de órgãos e tem cloreto no suor elevado (≥ 60 mmol / L). Os pacientes ainda podem ser diagnosticados com FC se atenderem aos critérios genéticos ou funcionais para o diagnóstico, incluindo duas cópias de uma mutação causadora da doença no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) em cada alelo parental ou diferença de potencial nasal anormal (NPD). O paciente típico com FC desenvolve doença multissistêmica envolvendo vários ou todos esses órgãos. Os sinais e sintomas de apresentação usuais incluem infecção pulmonar persistente, insuficiência pancreática e níveis elevados de cloreto no suor. No entanto, muitos pacientes demonstram sintomas leves ou atípicos. As manifestações respiratórias típicas da FC incluem tosse produtiva persistente, hiperinsuflação dos campos pulmonares na radiografia de tórax e testes de função pulmonar consistentes com doença obstrutiva das vias aéreas. O início dos sintomas clínicos varia amplamente devido às diferenças no genótipo CFTR e outros fatores individuais, mas as anormalidades da função pulmonar geralmente são detectáveis mesmo na ausência de sintomas. Conforme a doença progride, os pacientes desenvolvem bronquite crônica com organismos típicos. As infecções repetidas, com agregação de células inflamatórias e liberação de seu conteúdo, causam danos às paredes brônquicas, com perda do suporte cartilaginoso e do tônus muscular, podendo levar à bronquiectasia. A progressão da doença inclui exacerbações agudas com tosse, taquipneia, dispneia, aumento da produção de expectoração, mal-estar, anorexia e perda de peso. Esses eventos agudos estão associados à perda aguda e transitória da função pulmonar, que melhora com o tratamento, mas que leva à perda perma-

nente da função pulmonar ao longo do tempo. O baqueteamento digital é frequentemente observado em pacientes com doença moderada a avançada. A infecção transitória das vias aéreas por bactérias patogênicas geralmente ocorre no início da vida. Eventualmente, ao longo dos anos e variando amplamente entre os indivíduos, a infecção crônica das vias aéreas por *Staphylococcus aureus* ou bactérias gram-negativas é estabelecida, geralmente com evidências radiográficas de bronquiectasia. *S. aureus* e *Haemophilus influenzae* não tipável são patógenos comuns durante a primeira infância, mas *Pseudomonas aeruginosa* acaba sendo isolada das secreções respiratórias da maioria dos pacientes. *S. aureus*, e particularmente as variantes de crescimento lento ou "pequenas colônias", continuam a causar morbidade significativa em crianças mais velhas e adultos com FC. Outros micróbios aos quais os pacientes com FC parecem suscetíveis à colonização e infecção incluem *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, complexo *Burkholderia cepacia*, micobactérias não tuberculosas (especialmente complexo *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium abscessus*) e o fungo filamentosso *Aspergillus fumigatus*. Essa predisposição à infecção por *P. aeruginosa* pode ser em parte devido à eliminação deficiente induzida diretamente por um defeito no CFTR.

Sobre o tratamento usual da FC: Não existe cura para FC, de forma que as opções terapêuticas buscam aliviar sintomas e reduzir complicações. Para o manejo das complicações pulmonares da fibrose cística, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática) propõe alívio da obstrução de vias aéreas por meio de fisioterapia, medicamentos fluidificantes e broncodilatadores, tratamento de infecções, supressão de inflamação e, por vezes, transplante pulmonar. Destaca-se o uso de alfadornase, a fim

de melhorar ou manter a função pulmonar e diminuir o risco de exacerbações respiratórias, e de tobramicina, diante da presença de *Pseudomonas aeruginosa* em culturas de secreção respiratória. A dificuldade de limpar as secreções purulentas das vias aéreas é uma queixa universal entre os pacientes com FC que têm doença pulmonar moderada a grave. A análise química do escarro da FC mostrou que sua alta viscosidade é causada pela interação de várias macromoléculas, incluindo glicoproteínas do muco, DNA desnaturado e polímeros de proteínas, como os filamentos de actina. A limpeza das vias aéreas é realizada por uma combinação de drogas inaladas para soltar e liquefazer o muco inspirado (dornase alfa [DNase] e / ou solução salina hipertônica), meios físicos para desalojar e ajudar o paciente a expectorar as secreções (manobras de respiração / tosse, oscilação expiratória dispositivos de pressão positiva [PEP], coletes percussivos), normalmente administrados em duas ou mais sessões diárias. É possível que o advento da terapia moduladora de CFTR reduza a utilidade dos agentes de desobstrução das vias aéreas inaladas. Para resolver essa questão, a Cystic Fibrosis Foundation (CFF) iniciou um estudo no qual os pacientes em terapia moduladora CFTR serão randomizados para interromper a DNase ou a solução salina hipertônica por seis semanas, após o que as consequências clínicas serão avaliadas. As diretrizes do CFF recomendam que a maioria dos pacientes com FC use tanto DNase quanto solução salina hipertônica, sem atribuir prioridade a um sobre o outro.

Sobre a medicação Trikafta®: Moduladores CFTR são uma nova classe de drogas que atuam melhorando a produção, processamento intracelular e / ou função da proteína CFTR defeituosa. Todos os pacientes com FC devem ser submetidos à genotipagem CFTR para determinar se carregam uma mutação que os tornam elegíveis para terapia com modula-

dor CFTR, que inclui F508del e muitas outras mutações. As terapias baseadas nos moduladores da CFTR (proteína reguladora do canal que atravessa a membrana celular) corrigem a proteína defeituosa produzida pelo gene CFTR na Fibrose Cística. Uma vez que diferentes mutações causam defeitos diversos na proteína, os medicamentos desenvolvidos até o momento são eficazes apenas para pessoas com mutações específicas. Hoje, há quatro moduladores da CFTR para pessoas com determinadas mutações CFTR: Kalydeco® (ivacaftor), Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor), Symdeko® (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) e Trikafta™ (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). A combinação de drogas Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor foi avaliada em um estudo aberto de 24 semanas em 66 crianças de 6 a 11 anos de idade que eram homozigotas para F508del ou heterozigotas para F508del com uma segunda mutação de função mínima. O perfil de segurança e a farmacocinética foram semelhantes aos de indivíduos mais velhos, e os pacientes apresentaram melhora na função pulmonar (mudança no VEF1, 10,2 pontos percentuais; IC 95% 7,9-12,6), sintomas respiratórios, cloreto de suor e peso corporal. Com base neste estudo, o Food and Drug Administration dos EUA aprovou este medicamento para crianças ≥ 6 anos com FC e genótipos elegíveis. A terapia de combinação tripla foi aprovada nos Estados Unidos em 2019 e em 2020 na Inglaterra e na União Europeia. Em ensaios clínicos envolvendo pacientes com uma ampla gama de genótipos de FC, os moduladores CFTR mostraram melhorar o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), a qualidade de vida relacionada aos sintomas (QV) e reduzir as exacerbações pulmonares agudas. Se um paciente tiver um genótipo elegível para mais de uma terapia, sugere-se iniciar o regime que tem o maior número de moduladores aprovados para a faixa etária do paciente (ou seja, terapia tripla > terapia dupla > monoterapia). Elexacaftor foi iden-

tificado pela mesma estratégia de triagem de alto rendimento que identificou outros moduladores CFTR. Elexacaftor, em combinação com tezacaftor-ivacaftor, aumentou o nível de transporte de cloreto em células epiteliais brônquicas humanas heterozigotas para F508del para aproximadamente 50% do normal e ainda mais alto em células homozigóticas F508del. Uma correção de 50% é aproximadamente o mesmo nível que foi alcançado pelo ivacaftor em células que expressam a mutação G551D. Um ensaio randomizado controlado por placebo envolveu 403 indivíduos com idade ≥ 12 anos, que eram heterozigotos para F508del e tinham uma segunda mutação que não produzia proteína CFTR ou uma proteína que não respondia ao ivacaftor ou tezacaftor-ivacaftor. Em comparação com o placebo, a terapia de combinação tripla com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor aumentou a porcentagem do volume expiratório forçado previsto em um segundo (VEF1) em 13,8 pontos (IC de 95% 12,1-15,4) após quatro semanas de tratamento (desfecho primário), e em 14,3 pontos (IC de 95% 12,7-15,8) após 24 semanas. O número de exacerbações pulmonares diminuiu 63% no grupo da droga ativa em comparação com o placebo, e o cloreto no suor diminuiu 41,8 mmol /L. Os sintomas respiratórios melhoraram significativamente no grupo tratado com terapia de combinação tripla, conforme medido por um questionário padronizado. Uma extensão aberta desses dois ensaios clínicos randomizados para pacientes homozigotos e heterozigotos demonstrou eficácia contínua durante 24 semanas adicionais de terapia. Estudo randomizado em mais de 250 heterozigotos F508del ≥ 12 anos de idade comparou terapia tripla (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) para controle ativo com qualquer terapia dupla (tezacaftor-ivacaftor em pacientes com genótipos de função residual F508del [n = 81]) ou monoterapia (ivacaftor) e em pacientes com genótipos com controle de F508del [n = 45]). A terapia tripla por oito semanas

melhorou os sintomas respiratórios (mudança da linha de base +10,3 pontos em uma escala de 100 pontos em comparação com +1,6 pontos para o controle ativo; diferença entre os grupos 8,7 pontos [IC 95% 5,3-12,1]), bem como pulmonares (mudança da linha de base FEV1 3,7% versus 0,2% para o controle ativo; diferença entre os grupos 3,5% [IC 95% 2,2-4,7]) e cloreto do suor (mudança da linha de base -22,3 mmol / L versus +0,7 mmol / L para o ativo ao controle). Estudos in vitro em células geneticamente modificadas para expressar mutações raras do gene CFTR identificaram 177 mutações que respondiam ao elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. A combinação tripla de drogas aumentou o transporte de cloreto acima da linha de base em cada uma dessas mutações em pelo menos 10% do transporte medido em células normais. Um estudo observacional de 245 pacientes foi realizado com pacientes que apresentavam doença pulmonar avançada e utilizaram o tratamento com elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor por um a três meses. O resultado demonstrou uma melhora acentuada da função pulmonar (aumento médio no VEF1 15,1); o número de pacientes que requeriam oxigenoterapia crônica diminuiu em 50% e o número dos que requeriam ventilação não invasiva diminuiu em 30%. O peso corporal médio aumentou 4,2 kg e o número de pacientes que requeriam alimentação enteral diminuiu 50%. Em 45 pacientes, a rápida melhora na função pulmonar foi suficiente para removê-los da consideração de transplante de pulmão durante o período de estudo. A segurança de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em crianças mais jovens foi avaliada em um estudo aberto, com duração de 24 semanas, em crianças de 6 a 11 anos homozigotas para F508del ou heterozigotas para F508del com uma segunda mutação de função mínima (n = 66). O perfil de segurança e farmacocinética foram semelhantes aos de indivíduos mais velhos, e os pacientes experimentaram melhora no percentual pre-

visto de VEF1 (10,2%; IC 95% 7,9-12,6), sintomas respiratórios, cloreto de suor e peso corporal. Com base neste estudo, a combinação de medicamentos foi aprovada para essa faixa etária em junho de 2021 pela FDA.

BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA: Atuar na diminuição da progressão da doença e da morbidade do requerente, reduzindo as exacerbações da FC, melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde, função pulmonar e a saúde digestiva. Os estudos disponíveis não evidenciaram aumento na sobrevida global.

RECOMENDAÇÕES DA CONITEC

O medicamento demandado ainda não foi apreciado pela CONITEC. O PCDT para a fibrose cística, publicado em 2021, menciona, dentre as alternativas de tratamento, apenas o medicamento ivacaftor, conforme Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE: A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o uso do medicamento Ivacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Elexacaftor 75mg (Trikafta®) para o tratamento da fibrose cística em pacientes com 12 anos ou mais que possuem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR e que apresente na espirometria VEF1 <90% e >40%. A duração do tratamento inicial deve ser de no máximo 6 meses para reavaliação de resposta (critérios de melhora, pelo menos um dos quesitos: melhora da CVF na espirometria em pelo menos 5% comparada a espirometria realizada no máximo 90 dias antes de iniciar o tratamento, diminuição no número de dias ou de internações por infecção, melhora na qualidade de vida segundo questionário- aumento no escore em 4 ou mais pontos CFQ-R, ausência de diminuição no índice de massa corporal). De acordo com o relatório,

dada a totalidade de evidências, concluiu-se que essa associação medicamentosa atendeu a algumas das necessidades identificadas pelos pacientes: reduzir as exacerbações da FC, melhorar qualidade de vida relacionada à saúde, função pulmonar e a saúde digestiva, permitindo que as pessoas mantenham um peso corporal saudável. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, fez um acordo com a empresa farmacêutica que produz o Trikafta, de fornecimento contínuo do medicamento para coleta de dados durante 4 anos para uma futura avaliação da tecnologia. Assim, o NICE suspendeu a avaliação do medicamento.

Até recentemente, o medicamento prescrito Ivacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Elexacaftor 75mg (Trikafta®) não possuía registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tal registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua segurança e qualidade. Medicamentos sem registro não possuem diretrizes nacionais que orientem seu uso. Considerando que o pleito é de um medicamento importado, cabe esclarecer que a importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, alterada pelas RDC nº 28, de 28 de junho de 2011 e RDC nº 48, de 31 de agosto de 2012. Contudo, a autorização e a entrega ao consumo se restringem aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam às exigências sanitárias dispostas na referida portaria e legislação sanitária pertinente. O PCDT da fibrose cística, publicado em 2021, aponta, dentre as alternativas de tratamento, o medicamento ivacaftor, conforme Portaria SCTIE/MS nº 68, de 31 de dezembro de 2020. São contemplados pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de FC com

idade maior ou igual a seis anos e, pelo menos, 25 kg, que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III) no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, o que não se enquadra ao caso da requerente. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o uso do medicamento Trikafta® para o tratamento da fibrose cística em pacientes com 12 anos ou mais que possuem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR e que apresente na espirometria VEF1 <90% e >40%. A paciente tem esse parâmetro reduzido e com piora nos últimos anos: atualmente VEF1 de 33% do previsto. Sendo assim, a resposta ao tratamento neste subgrupo de pacientes é incerta.

IV – CONCLUSÃO

- ✓ Paciente apresenta à espirometria FEV1 de 37% do previsto , de acordo com protocolo o tratamento está indicado VEF1 <90% e >40%
- ✓ De acordo com o relatório, dada a totalidade de evidências, concluiu-se que essa associação medicamentosa(Ivacafotr 100mg + Tezacafotr 50mg + Elexacaftor 75mg (Trikafta®) atendeu a algumas das necessidades identificadas pelos pacientes: reduzir as exacerbações da FC, melhorar qualidade de vida relacionada à saúde, função pulmonar e a saúde digestiva, permitindo que as pessoas mantenham um peso corporal saudável.
- ✓ Para avaliar a correta indicação da medicação no caso em tela é necessário pericia médica demonstrando que o paciente se en-

quadra nos critérios de tratamento. Avaliando somente o FEV1 a paciente não teria indicação do tratamento

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal CNJ
- ✓ NATJUS DF
- ✓ Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, Prais D, Pressler T, Ratjen F, Reix P, Robinson PD, Selvadurai H, Stehling F, Ahluwalia N, Arteaga-Solis E, Bruinsma BG, Jennings M, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Weinstock TG, Wu P, Wainwright CE, Davies JC. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for *F508del* and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Dec 1;206(11):1361-1369. doi: 10.1164/rccm.202202-0392OC. PMID: 35816621; PMCID: PMC9746869.

VI – DATA: 28/08/2023

NATJUS TJMG