Nota Técnica 348850

Data de conclusão: 16/05/2025 13:50:31

Paciente

Idade: 44 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 348850

CID: E84.0 - Fibrose cística com manifestações pulmonares

Diagnóstico: fibrose cística com manifestações pulmonares

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IVACAFTOR

Via de administração: VO

Posologia: ivacaftor 150 mg, 1 comprimido de 12/12h. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IVACAFTOR

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o manejo medicamentoso de fibrose cística, o SUS oferece alfadornase 2,5 mg (manifestac?o?es pulmonares e outras) e pancreatina 10.000UI e 25.000UI (manifestac?o?es intestinais).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IVACAFTOR

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IVACAFTOR

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IVACAFTOR

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ivacaftor é um modulador da CFTR, ou seja, age melhorando e intensificando o transporte de cloreto, o que tornaria as secreções menos espessas, aliviando os sintomas da doença. É o primeiro medicamento com esse mecanismo de ação a angariar registro de comercialização (11).
Revisão sistemática, publicada pelo grupo Cochrane, avaliou ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo, envolvendo potencializadores da CFTR (12,13). A maioria dos estudos foi feita com pacientes portadores da mutação F508del, diferentemente do caso em tela. Dos 13 estudos inicialmente incluídos, 7 avaliaram o uso de potencializadores em monoterapia (totalizando 317 pacientes) versus placebo. Nenhum dos estudos relatou mortes ou melhorias clinicamente relevantes em qualidade de vida com o uso do fármaco. Além disso, não havia evidências suficientes para determinar o efeito de qualquer um dos potencializadores da CFTR examinados nos resultados da função pulmonar. Também não houve diferença demonstrada nos efeitos adversos leves, moderados ou graves; no entanto, foi difícil avaliar a relevância clínica desses eventos com a variedade de eventos e o pequeno número de participantes. Os autores concluíram que não há evidências suficientes de que a monoterapia com corretores tenha efeitos clinicamente importantes em pessoas com FC que têm duas cópias da mutação F508del.
Nessa linha, em relatório sobre novas tecnologias divulgado em 2017, que buscou avaliar tecnologias ainda emergentes sem oferecer parecer ou recomendação, a CONITEC citou quatro ECR, duplo-cego, de fase 3 - STRIVE, ENVISION, KONNECTION, KONDUCT - comparando ivacaftor com placebo. Nenhum dos ECR avaliou as mutações presentes no caso em tela. Destacou-se em relatório que tais estudos possuem importantes limitações (9). Primeiro, os desfechos primários avaliados são substitutivos, como alteração de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), de forma que não se relacionam necessariamente a benefícios clínicos, como redução de mortalidade e de exacerbações pulmonares ou aumento de qualidade de vida global. Segundo, não se trata de uma medicação inócua: efeitos adversos foram descritos, como cefaléia, dor abdominal e orofaríngea, infecção do trato respiratório superior, diarreia, erupções cutâneas, náuseas e tonturas. Por fim, todos os estudos foram patrocinados pela empresa fabricante do ivacaftor.
A CONITEC fez avaliação do uso de ivacaftor em pacientes com FC e com as mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R (11). Na revisão sistemática contida neste relatório, foram incluídos dois ensaios cli?nicos randomizados (STRIVE e ENVISION), controlados por placebo, duplo-cegos, com acompanhamento por ate? 48 semanas. Os estudos incluíram ao todo 213 pacientes, sendo 109 pacientes no grupo randomizado para utilizar ivacaftor 150 mg, via oral, a cada 12h, e 104 pacientes no grupo placebo. O estudo STRIVE (14) incluiu pacientes acima de 12 anos e o estudo ENVISION (15) incluiu pacientes entre 6 e 11 anos. Os participantes eram pacientes com, pelo menos, um alelo com a mutac?a?o G551D e 40% ou mais de VEF1 (ou seja, disfunc?a?o respirato?ria leve ou moderada). Nos pacientes acima de 12 anos (estudo STRIVE), 34% dos pacientes que receberam ivacaftor e 56% dos pacientes que receberam placebo tiveram pelo menos uma exacerbação pulmonar durante as 48 semanas de tratamento (Razão de taxas de 0,43; IC95% 0,27 a 0,68; P=0,0003), indicando uma redução do risco de 57% (evidência com qualidade alta). Em acréscimo, os participantes em uso de ivacaftor apresentaram pontuação superior em

uma escala específica para avaliar sintomas respiratórios em pacientes com FC (diferença de 8,6 pontos em escala de 100 pontos; P <0,001), evidenciando melhora sintomática. A incidência de eventos adversos foi similar entre pacientes em uso de ivacaftor e de placebo.
Contudo, em 2017 foi realizado o EXPAND study, um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 2 períodos, 3 tratamentos, cruzado, multicêntrico, conduzido em pacientes com 12 anos ou mais com fibrose cística heterozigotos para Phe508del - CFTR e um segundo alelo com uma mutação CFTR com função residual, incluindo o alelo 2789+5G?A, o qual a parte é portadora. O tratamento com tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor resultou em melhorias estatisticamente significativas no desfecho primário, alteração absoluta na porcentagem do VEF1 previsto em comparação com o placebo. A diferença média do tratamento dos mínimos quadrados (LS) (intervalo de confiança [IC] de 95%) em relação ao placebo da linha de base do estudo até a média da semana 4 e da semana 8 foi de 6,8 (5,7, 7,8) pontos percentuais (P<0,001) para tezacaftor-ivacaftor e 4,7 (3,7, 5,8) pontos percentuais (P<0,001) para ivacaftor. A diferença de tratamento entre tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor foi estatisticamente significativa em favor de tezacaftor-ivacaftor (P<0,001). A mudança absoluta na porcentagem do volume expiratório forçado previsto em 1 segundo (VEF 1) da linha de base foi avaliado para subgrupos pré-especificados favoreceu consistentemente o tratamento com tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor em relação ao placebo, independentemente da idade, sexo, função pulmonar basal, região, uso de medicamentos comuns para fibrose cística, colonização por Pseudomonas aeruginosa e grupo de mutação. Os eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento para zero pacientes no grupo tezacaftor-ivacaftor, dois (1,3%) pacientes no grupo ivacaftor e um (0,6%) paciente no grupo placebo. No geral, os eventos adversos mais comuns foram típicos das manifestações clínicas da fibrose cística (21).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IVACAFTOR	150 MG COM REV13 CT BL AL PLAS ACLAR/PVC TRANS X 56		R$ 88.728,64	R$ 1.153.472,32

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 02/10/2020. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 11, de 19 de dezembro de 2019, o CAP é de 20,09%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O ivacaftor é produzido pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda sob o nome comercial Kalydeco® na forma farmacêutica de comprimidos. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2024 e a prescrição médica, foi elaborada a tabela acima.
A Agência Canadense de Medicações e Tecnologias em saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) recomenda o reembolso do ivacaftor para pacientes com seis anos ou mais portadores das mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R exclusivamente se houver redução importante do preço (18,19). Com o custo de $306.600,00 ao ano, estimou-se uma RCEI de $2

a 9 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade, o que supera significativamente o limiar de custo-efetividade estipulado pelo governo canadense.
Tal decisão está de acordo com a recomendação do Consórcio de Medicina Escocês (do inglês, Scottish Medicines Consortium ou SMC) (20). Com uma RCEI de £609.316,00, o governo escocês também julgou o uso de ivacaftor para pacientes portadores das mutações G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R pouco custo-efetivo. Em acréscimo, ambas agências governamentais levantaram as restrições metodológicas, previamente discutidas, nos estudos disponíveis.
Em relatório parcial da CONITEC, divulgado em julho de 2020, estimou-se RCEI de R$ 2.004.848/QALY (11). A incorporac?a?o do ivacaftor ao SUS apresenta impacto orc?amenta?rio acumulado de R$ 280.383.810,26 nos primeiros cinco anos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do desfecho espirométrico VEF1 e possivelmente melhora na qualidade de vida.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IVACAFTOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível sobre o uso de ivacaftor provém de estudos que envolvem predominantemente uma populac?a?o especi?fica de pacientes portadores de mutac?o?es no gene G551D, dificultando generalizações. Apenas um estudo utiliza um dos alelos da mutação apresentada pela parte e este estudo demonstrou principalmente melhora em um desfecho espirométrico (VEF1).
Além disso, aponta-se o custo elevado do medicamento, acarretando em raza?o de custo-efetividade superior à disposição de pagamento de sistemas de saúde públicos, como o SUS. Mesmo no contexto de países de alta renda, órgãos responsáveis pela avaliação para incorporação de novas tecnologias em saúde concluíram que o Ivacaftor não é custo-efetivo.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Brasil. Portaria No 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Of União. 2014;
2. Katkin JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Cyst Fibros. :37.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p. F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. J Cyst Fibros. 2008;7(1):15–22.
4. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of cystic fibrosis. Springer; 2016.
5. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003;67(5):471–85.
6. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic

fibrosis mutations in European populations. Hum Mutat. 1997;10(2):135–54.
7. Cystica Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry: Annual Report. [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. Disponível em: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
8. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132(4):589–95.
9. CONITEC. Alertas de monitoramento de horizonte tecnológico em saúde: Ivacaftor (Kalydeco®) para fibrose cística. [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta4_Ivacaftor_Junho2017.pdf
10. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (Manifestações Pulmonares e Insuficiência Pancreática) [Internet]. 2017 [citado 1o de março de 2020]. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-CisticaManifestacoes-Pulmonares-e-Insuficiencia-Pancreatica-05-09-2017.pdf
11. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de gating (classe III), G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201231_Relatorio_581_Ivacaftor_Fibrose-Cistica.pdf
12. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(8).
13. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
14. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, D?evínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365(18):1663–72.
15. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R; VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jun 1;187(11):1219-25.
16. Bitonti M, Fritts L, So TY. A Review on the Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Modulators in Pediatric Patients. J Pediatr Health Care. 2019 May-Jun;33(3):356-364.
17. Vertex Pharmaceuticals, Inc. (2017a). Kalydeco (ivacaftor) prescribing information. Boston, MA: Author. Disponível em https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC Recommendation: Ivacaftor for Cystic Fibrosis with G551D Mutation [Internet]. 2013 [citado 4 de março de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC Recommendation: Ivacaftor for Cystic Fibrosis with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, or G970R mutation [Internet]. 2014 [citado 4 de março de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0379_Kalydeco_Dec-23-14.pdf
20. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivacaftor 50mg and 75mg granules in sachet (Kalydeco ®) [Internet]. 2016 [citado 4 de março de 2020]. Report No.: SMC No. 1134/16). Disponível em:

https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1879/ivacaftor_granules__kalydeco__final_april_2016_for_website.pdf
21. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099333; PMCID: PMC6472479.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela possui diagnóstico de fibrose cística (CID10 E84.0), com diagnóstico estabelecido aos 22 anos e faz acompanhamento no serviço de pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Possui as mutac?aões 1898+1G>A e 2789+5G>A. Em pesquisa no website CFTR2 (https://cftr2.org/) foi possível verificar que existe apenas um pacientes no mundo que apresenta estas duas mutações. Conforme laudo médico, apresenta manifestac?o?es pulmonares e gastrointestinais. Ademais, tem história de internações hospitalares frequentes e é portador da bactéria Pseudomonas aeruginosa. Neste contexto é pleiteado o uso do medicamento ivacaftor.
A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara (1), embora seja a doença genética autossômica dominante mais frequente entre caucasianos (2). No Brasil, estimou-se a incidência de 1 caso a cada 7.576 nascidos vivos (3). A doença é causada por mutação do gene que codifica a protei?na reguladora da conduta?ncia transmembrana da fibrose ci?stica (CFTR, do inglês, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (4). Até o momento, mais de mil mutações genéticas responsáveis por alterações no funcionamento da CFTR foram descritas. Dessa forma, as mutações são muito raras: menos de 20 mutações apresentam frequência maior de 1% do total de pacientes acometidos por FC (5). A mutação F508del é a mais comum entre caucasianos e aparece em dois terços dos pacientes diagnosticados com FC (6). Essas mutações são divididas em classes de acordo com a alteração que provocam no funcionamento da CFTR.
Para o entendimento do processo e do uso do medicamento pleiteado, é de interesse o conhecimento da classe III (que causam uma abertura anormal do canal de cloreto) e da classe V (que reduzem de maneira geral a produção de proteínas CFTR). O paciente apresenta uma mutação de classe V e o uso do medicamento pleiteado (como será detalhado abaixo) está aprovado para uso no Brasil e recomendado pela CONITEC para mutações de classe III.
Defeitos na proteína CFTR acarretam em uma doença multissistêmica com, mais frequentemente, acometimento gastrointestinal e pulmonar. Quando a FC foi inicialmente descrita, em meados de 1930, os pacientes raramente sobreviviam à primeira infância. Atualmente, nos Estados Unidos, mais da metade dos pacientes ultrapassa os 40 anos de idade e a mediana de sobrevida é de cerca de 46 anos (7). A morbimortalidade deve-se predominantemente ao acometimento pulmonar, em que se tem infecções bacterianas de repetição associadas a inflamação com remodelamento brônquico, acarretando doença pulmonar obstrutiva crônica e irreversível (8).
Não existe cura para FC de forma que as opções terapêuticas buscam aliviar sintomas e reduzir complicações (9,10). 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 (10).