Nota Técnica 395528

Data de conclusão: 27/08/2025 14:29:04

Paciente

Idade: 1 ano

Sexo: Feminino

Cidade: Sapiranga/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 395528

CID: E84 - Fibrose cística

Diagnóstico: E84 Fibrose cística

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: ivacaftor grânulos orais 25 mg - 01 cx. Dar 01 envelope diluído em

alimento com gordura ou leite 12-

Posologia: ivacaftor grânulos orais 25 mg - 01 cx. Dar 01 envelope diluído em alimento com gordura ou leite 12-12 horas

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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 crianças com menos de 6 anos de idade, os medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da FC são a alfadornase, a tobramicina e a pancreatina. Além disso, estão disponíveis tratamentos não medicamentosos

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 (VX-770) é um modulador da CFTR, que 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 obter 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 (diferente 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. 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 cefaleia, 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.
O estudo STRIVE, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou o uso do ivacaftor em indivíduos com fibrose cística, com 12 anos ou mais e pelo menos uma mutação G551D. Os participantes foram randomizados para receber 150 mg de ivacaftor a cada 12 horas ou placebo por 48 semanas. O desfecho primário foi a variação média estimada, em relação ao valor basal até a semana 24, na porcentagem do VEF1. O ivacaftor promoveu melhora do VEF1, com um aumento de 10,6 pontos percentuais em relação ao placebo até a semana 24 (P<0,001). Na semana 48, 67% dos participantes do grupo ivacaftor, em comparação com 41% do grupo placebo, estavam livres de exacerbações pulmonares (Hazard ratio: 0,455; P=0,001). A variação em relação ao valor basal do cloreto no suor foi de -48,7 mmol/L no grupo ivacaftor e de -0,8 mmol/L no grupo placebo, com efeito do tratamento mantido até a semana 48 (efeito do tratamento: -48,1; P<0,001). A incidência de

eventos adversos foi semelhante entre os grupos, com uma proporção menor de eventos adversos graves com ivacaftor comparado ao placebo (24% vs. 42%).
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 clínicos randomizados, STRIVE (citado acima) e ENVISION, controlados por placebo, duplo-cegos, com acompanhamento por até 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 pacientes apresentavam, pelo menos, um alelo com a mutação G551D e 40% ou mais de VEF1 (ou seja, disfunção respiratória 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.
Um estudo de braço único, fase 3, avaliou a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do ivacaftor em lactentes de 4 a 12 meses de idade com uma ou mais mutações gating (16). Os lactentes receberam 25 mg ou 50 mg de ivacaftor a cada 12 horas, de acordo com idade e peso, por 4 dias na parte A e por 24 semanas na parte B. Vinte e cinco lactentes receberam ivacaftor (parte A, n=12; parte B, n=17; quatro participaram de ambas as partes). A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada. Na parte B, tosse foi o evento adverso mais comum (n = 10; 58,8%). Cinco lactentes (parte A, n = 1, 8,3%; parte B, n= 4, 23,5%) apresentaram eventos adversos graves, considerados não relacionados ou pouco prováveis de estarem relacionados ao ivacaftor. Não ocorreram óbitos nem descontinuação do tratamento. Um lactente (5,9%) apresentou elevação da alanina aminotransferase >3 a <5 vezes o limite superior da normalidade na semana 24. Houve melhora nas concentrações de cloro no suor e nos parâmetros relacionados à obstrução pancreática. Cabe ressaltar que, por se tratar de um estudo de braço único, sem grupo comparador, a interpretação dos desfechos de segurança e clínicos fica limitada.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
IVACAFTOR	25 MG GRAN OR13 CT ENV AL AL X 56		R$ 66.219,25	R$ 860.850,25

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). 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 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. 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 e granulados. Após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi produzida a tabela acima.
Não há avaliação de custo-efetividade da terapia pleiteada no contexto brasileiro para pacientes com idade inferior a 6 anos, como no caso em tela.
A Agência Canadense de Medicações e Tecnologias em saúde (do inglês, Canadian Drugs Agency (CDA) 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 (17,18). Com o custo de USD $ 306.600,00 ao ano, estimou-se uma RCEI de USD $ 2 a 9 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade, o que supera significativamente o limite 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) (19). 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 final da CONITEC, onde foi avaliado o uso de ivacaftor para pacientes acima de 6 anos (diferente do caso em tela), divulgado em dezembro de 2020, estimou-se RCEI de R$ 2.004.848/QAR $ 2.002.160,16/Ano de vida e R$1.985.335,29/QALY (11). A incorporação do ivacaftor ao SUS apresenta impacto orçamentário acumulado de R$280.383.810 nos primeiros cinco anos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de cloreto no suor e na taxa de exacerbação em pacientes com fibrose cística com a mutação da parte autora, porém benefício incerto para idade inferior a 6 anos, faixa etária para a qual as evidências ainda são limitadas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: IVACAFTOR

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A fibrose cística representa uma condição rara e de importante morbimortalidade. Embora atualmente nenhuma terapêutica seja considerada curativa, os fármacos com potencial modulador da CFTR representam um avanço no tratamento desta doença; a evidência disponível até o momento para o cenário em tela, paciente com menos de 6 anos de idade, apresenta fragilidade metodológica pois trata-se de um estudo aberto, sem comparador, de curta duração. Por isso, restam dúvidas quanto ao impacto clínico das diferenças observadas na concentração de cloreto no suor e questões de segurança em faixa etária tão precoce. Além disso, não há pesquisas de longo prazo que avaliem os efeitos do referido medicamento na sobrevida dos pacientes pediátricos abaixo de 6 anos.
Compreende-se o desejo do paciente, família e mesmo da equipe assistente de buscar

tratamento para uma doença progressiva como a fibrose cística. No entanto, frente às incertezas sobre o real impacto clínico do tratamento nesta faixa etária; à estimativa de perfil de custo-efetividade; do cumprimento das exigências do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da fibrose cística e da avaliação da CONITEC, que reservam o uso do ivacaftor apenas para pacientes com 6 anos ou mais, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Brasil. Ministério da Saúde. 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 SUS e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União. 2014.

1. Katkin JP. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com

1. 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.

1. Filbrun AG, Lahiri T, Ren CL. Handbook of cystic fibrosis. Springer; 2016.

1. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Ann Hum Genet. 2003;67(5):471–85.

1. 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.

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: 2017 annual data report [Internet]. Bethesda (MD): CFF; 2017 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf

1. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr. 1998;132(4):589–95.

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alertas de monitoramento de horizonte tecnológico em saúde: Ivacaftor (Kalydeco®) para fibrose cística [Internet]. 2017 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta4_Ivacaftor_Junho2017.pdf

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística (manifestações pulmonares e insuficiência pancreática) [Internet]. 2017 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-da-Fibrose-Cistica-Manifestacoes-Pulmonares-e-Insuficiencia-Pancreatica-05-09-2017.pdf

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ivacaftor para pacientes acima de 6 anos com mutações de “gating” (classe III) [Internet]. Relatório nº 581. 2020 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201231_relatorio_581_ivacaftor_fibrose-cistica.pdf

1. 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).

1. 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).

1. 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.

1. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al.; 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;187(11):1219–25.

1. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, et al. Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation: results of a two-part phase 3 clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):585–93.

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC recommendation: ivacaftor for cystic fibrosis with G551D mutation [Internet]. 2013 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf

1. 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 em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0379_Kalydeco_Dec-23-14.pdf

1. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ivacaftor 50 mg and 75 mg granules in sachet (Kalydeco®) [Internet]. SMC No. 1134/16. 2016 [citado em 23 ago 2025]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1879/ivacaftor_granules_kalydeco_final_april_2016_for_website.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portadora de fibrose cística (Evento 1, DECL6, Página 1). O diagnóstico foi estabelecido por meio da triagem neonatal e confirmado por testes laboratoriais específicos e análise genética, que identificou duas variantes patogênicas no gene CFTR: G551D e 1717-1G>A (Evento 1, DECL7, Página 1). Conforme exame de raio-x de tórax anexado aos autos, não há evidência de alteração significativa nos pulmões, pleuras e mediastino (Evento 1, EXMMED11, Página 1). Neste contexto, pleiteia acesso ao medicamento ivacaftor grânulos de 25 mg.
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 proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (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.
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).