



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0713/2022

Rio de Janeiro, 25 de julho de 2022.

Processo nº 5052096-63.2022.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representada por
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos mais recentes, do Hospital dos Servidores do Estado acostados no *Evento 7_LAUDO4_Páginas 1/3*, emitidos em 18 de julho de 2022, pela médica [REDACTED].
2. Descrevem os documentos que a Autora, 12 anos, tem **fibrose cística** com comprometimento pulmonar **grave**, **mutação homozigota F508** (F508del) e história de inúmeras internações. Por conta de quadro infeccioso pulmonar e grau de nutrição (magreza acentuada), vem apresentando piora clínica considerável desde o 2º semestre do ano de 2021, já tendo sido encaminhada para a equipe especializada em transplante pulmonar (Incor – SP). Entretanto, não houve prosseguimento.
3. Prova de função respiratória evidencia distúrbio obstrutivo acentuado/severo. Tomografia computadorizada de tórax mostra evolução importante da doença, o que corrobora sua deterioração clínica.
4. A Autora é colonizada por bactérias *Escherichia coli* e *Stenotrophomonas maltophilia* com presença de biofilmes bacterianos, acarretando maior resistência ao tratamento com antimicrobianose, piora da sua função pulmonar e, conseqüentemente, piora clínica, com insuficiência respiratória e risco de vida. Devido à gravidade do quadro, evoluiu com necessidade e oxigenoterapia por cateter continuamente.
5. De modo secundário à **fibrose cística**, a Autora também apresenta **diabetes mellitus insulino-dependente**, em uso de insulina NPH e insulina Regular desde 2021 e, **desnutrição protéico-calórica**, tendo sido realizada gastrostomia em setembro de 2019. Entretanto, apresenta peso no *z-score* menor que -3, índice de massa corporal (IMC) = 11,89kg/m², dificuldades de ganho ponderal, necessitando de aporte calórico maior que 150kcal/kg/dia para recuperação nutricional. Desse modo, a médica assistente indica à Autora tratamento com **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**, conforme prescrição:

- Manhã: **Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg** – 2 cápsulas;
- Noite: **Ivacaftor 150mg** – 01 cápsula;



- O intervalo entre as doses deve ser de pelo menos 12 horas. Uso diário. Ingerir com alimentos ricos em gordura.
6. Foram mencionados os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E84.0 – Fibrose cística com manifestações pulmonares; E10.8 – Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações não especificadas e E44.0 – Desnutrição protéico-calórica moderada.**

II – ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo,



considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **fibrose cística (FC)** é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes. Estima-se que existam mais de 90.000 doentes de **FC** no mundo, e a incidência no Brasil é variável. Cerca de 6.000 pacientes estão atualmente cadastrados no Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), base de dados proveniente da atuação de profissionais da saúde de mais de 50 centros de referência (CR) distribuídos pelo País. A fisiopatologia da **FC** decorre de variantes patogênicas em ambos os alelos do gene CFTR, codificador da proteína CFTR, um canal de cloreto e bicarbonato presente na superfície apical das células epiteliais do organismo e que bombeia substratos de forma ativa através das membranas. Defeitos na sua síntese ou função resultam em manifestações clínicas variáveis, incluindo insuficiência pancreática exócrina e má absorção de nutrientes, doença pulmonar crônica progressiva, risco aumentado de desidratação e distúrbios metabólicos, com redução significativa da expectativa de vida dos pacientes. Existem mais de 2.000 mutações identificadas no gene CFTR, registradas na base de dados *Cystic Fibrosis Mutation Database*. Essas mutações são classificadas conforme o tipo de defeito que causam na proteína CFTR (maior ou menor expressão ou alteração de sua função nas células epiteliais). As mutações do gene CFTR são categorizadas em seis classes distintas: Classe I (produção); Classe II (processamento) – síntese de uma proteína imatura, com pouca ou nenhuma proteína na membrana apical. Nesta classe, a mutação mais frequente é a Phe508del; Classe III (regulação); Classe IV (condução); Classe V (síntese reduzida); e Classe VI (degradação acelerada)¹.

2. O **diabetes mellitus (DM)** não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. A classificação atual da doença baseia-se na etiologia, e não no tipo de tratamento, portanto os termos **DM insulino dependente** e **DM não insulino dependente** devem ser eliminados dessa categoria classificatória. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e aqui recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional².

DO PLEITO

1. **Elexacftor** e **Tezacftor** atuam como corretores de CFTR e **Ivacacftor** é um potencializador de CFTR. O efeito combinado de **Elexacftor**, **Tezacftor** e **Ivacacftor** (Trikafta[®]) é o aumento da quantidade e da função do CFTR na superfície celular, resultando em aumento na atividade de CFTR medida pelo transporte de cloreto mediado por CFTR. Está indicado para o tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação **F508del** no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)³.

¹ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 25, de 27 de dezembro de 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2022.

² DIRETRIZES Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2022.

³ Bula do medicamento Elexacftor + Tezacftor + Ivacacftor (Trikafta[®]) por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=138230005>>. Acesso em: 22 jul. 2022.





III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de solicitação de tratamento com **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) para Requerente de 12 anos, com diagnóstico de **fibrose cística**, decorrente da mutação **F508del**.

2. A doença que acomete a Autora se caracteriza por defeitos/mutações no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). O medicamento pleiteado **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) **está indicado em bula²** para o aumento da atividade de CFTR, no tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes que tenham pelo menos uma mutação **F508del** no gene CFTR, **portanto, indicado para o quadro clínico da Autora**.

3. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) até o momento **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁴ para o tratamento da **fibrose cística**. Dessa forma, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação ambulatorial pelo SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

4. Para o tratamento da **fibrose cística**, há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT),¹ aprovado através da Portaria Conjunta N° 25, de 27 de dezembro de 2021, que preconizou os seguintes fármacos: Alfadornase: ampolas de 2,5mg em 2,5mL de solução, **Ivacaftor**: comprimidos revestidos de 150mg, Pancreatina: cápsulas com 10.000 e 25.000UI de lipase presente na formulação, Tobramicina: ampolas de 300mg/5mL e 300mg/mL de solução para inalação.

5. Considerando que a disponibilidade ambulatorial de medicamentos no SUS ocorre por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica, sendo: Componente Básico, Componente Estratégico e Componente Especializado, que possuem características, forma de organização, financiamento e elenco de medicamentos diferenciados entre si, bem como critérios distintos para o acesso e a disponibilização destes medicamentos, foi realizada consulta junto ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS), onde verificou-se que a Autora **está cadastrada** no CEAF para recebimento dos medicamentos: Sulfato de Salbutamol 200mcg (aerossol), Sulfametoxazol 400mg + Trimetoprima 80mg (comprimidos), Xinafoato de Salmeterol 25mcg + Fluticasona 125mcg (aerossol), Tobramicina 300mg/5mL (ampola), Alfadornase 2,5mg (ampola), Pancreatina 10.000UI (cápsula) e Colistimetato de Sódio (Polimixina E) 1.000.000UI (pó liofilizado).

6. À Autora foi prescrita a combinação dos fármacos: Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta[®]). Entretanto, a título de informação, acrescenta-se que Portaria SCTIE/MS N° 68, de 30 de dezembro de 2020, que torna pública a decisão de incorporar no âmbito do SUS, somente o Ivacaftor (não associado) para pacientes acima de 6 anos, para as seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. **A mutação da Autora F508del e não está prevista nesta incorporação.**

7. Dessa forma, a Autora não preenche os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para acesso pela via administrativa do fármaco isolado Ivacaftor, bem como observa-se que os demais medicamentos padronizados já são utilizados pela Autora.

8. Acrescenta-se ainda que, a **fibrose cística (FC)** ou mucoviscidose é uma doença **genética rara**, crônica e progressiva, caracterizada pela ocorrência de secreções espessas e viscosas

⁴ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 20 jul. 2022.





que afeta diversos órgãos, principalmente: pulmões e o pâncreas. A doença pulmonar representa a principal causa de **morbidade e mortalidade** para os indivíduos com FC. A desnutrição e o déficit de crescimento na FC são frequentes e ocorrem tanto pela dificuldade em alcançar as necessidades energéticas aumentadas, quanto pela perda de energia devido à inflamação e à infecção pulmonar crônicas⁵.

9. Em busca realizada na base de dados científicas, uma revisão sistemática, publicada em 2020, descreve que os moduladores CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística) mostraram a capacidade de melhorar os resultados clínicos relevantes em pacientes com fibrose cística (FC). Em termos de função pulmonar, pacientes com mutação **F508del**, tanto homocigotos quanto heterocigotos, recebendo **elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor** tiveram os efeitos benéficos mais relevantes em termos de função pulmonar, diminuição da exacerbação pulmonar e melhora dos sintomas. Os moduladores CFTR mostraram um perfil de segurança geral favorável⁶.

10. Nesse sentido, considerando que se trata de uma doença rara, elucida-se que o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio.

11. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁷ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

12. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras⁸. Tal PCDT foi descrito no item 4.

13. Adicionalmente, informa-se que o pleito **Elxacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) tem registro ativo na Agência Nacional de Vigilância de Sanitária (ANVISA), datado de 02 de março de 2022.

14. No que concerne ao valor do pleito **Elxacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]), no Brasil para um medicamento ser comercializado é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁹.

⁵ GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Fibrose Cística - Mucoviscidose. Secretaria de Estado de Saúde. Disponível em: <<https://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/homepage/outros-destaques/fibrose-cistica-mucoviscidose>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

⁶ GRAMEGNA, A. et al. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. International Journal of Molecular Sciences – MDPI, 2020 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461566/>> Acesso em 25 jul 2022.

⁷ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 20 jul. 2022.

⁸ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoencasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2022.

⁹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmcd/apresentacao>>. Acesso em: 20 jul. 2022.



15. De acordo com publicação da CMED¹⁰, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemprar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

16. Apesar do exposto acima, considerando que o medicamento **Elexacافتor + Tezacافتor + Ivacaافتor** (Trikafta[®]) recebeu registro na ANVISA em **02 de março de 2022**, após consulta a tabela CMED, em 22 de julho de 2022, verificou-se que tal medicamento ainda não tem preço descrito tabela da CMED¹¹.

17. Quanto ao pedido advocatício (Evento 1_INIC1_Página 16) referente ao provimento de “... medicamentos/suplementos (...) alterados a qualquer tempo após o julgamento da lide, sejam os mesmos fornecidos pela Ré”, ressalta-se que o provimento dos mesmos sem laudo e receituário médico não é recomendado, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de tecnologias em saúde, incluindo medicamentos, pode implicar em risco à saúde. Assim como, devem ser incluídos detalhadamente em pedido advocatício.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA

Farmacêutica
CRF-RJ 21.047
ID. 5083037-6

MARCELA MACHADO DURAQ

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARQ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹⁰BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 20 jul. 2022.

¹¹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2022_03_v1.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2022.