



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1056/2023

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 2023.

Processo nº 5012904-62.2023.4.02.5110,
ajuizado por
representado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **6ª Vara Federal** de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Instituto Nacional Fernandes Figueira (Evento 1, LAUDO10, Páginas 1 a 9), emitidos em 02 de março de 2023 por a Autora (DN: 22/03/2008) apresenta diagnóstico de **fibrose cística (CID-10: E84.9), mutação F508del/A559T**. Apresenta os seguintes dados espirométricos recentes 2022: VEF1 93%, CVF 100%, distúrbio ventilatório obstrutivo leve com prova broncodilatadora positiva; e tomografia computadorizada de 2021: parênquima heterogêneo com perfusão em mosaico, além de áreas de aprisionamento aéreo, espessamento brônquico e bronquiectasias em lobo superior direito. Vem em uso de broncodilatadores, alfadornase, enzimas pancreáticas e reposição de vitaminas. Apresenta boa adesão aos tratamentos propostos. Está indicado o uso do medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**.
2. Esquema posológico para o medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)** - *Manhã*: **Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg** – 2 cápsulas laranja claro; *Noite*: **Ivacaftor 150mg (Trikafta®)** – 1 comprimido. O intervalo das doses deve ser de pelo menos 12 horas (Evento 1, RECEIT7, Página).

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 Portaria nº 521 de 10 de abril de 2014 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de Japeri dispõe sobre a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – REMUME – Japeri.
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.

DO PLEITO

1. O **Elexacaftor (ELX) + Tezacaftor (TEZ) + Ivacaftor (IVA)** (Trikafta[®]) ELX e TEZ são corretores de CFTR, e IVA é um potencializador de CFTR. O efeito combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor 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)².

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância de Sanitária (ANVISA) e **está indicado em bula**² para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora (DN: 22/03/2008 - 15 anos de idade) – **fibrose cística com pelo menos uma mutação F508del**, conforme relato médico (Evento 1, LAUDO10, Páginas 1 a 9).

2. No entanto, tal medicamento **não integra** nenhuma lista oficial de dispensação no SUS, **não cabendo** seu fornecimento a nenhuma das esferas de gestão do SUS.

3. Elucida-se que este medicamento **encontra-se em consulta pública** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS) para o tratamento da **fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR (caso da Autora)**³.

4. O relatório de recomendação da CONITEC relativo à tratativa, ainda em sua **versão preliminar** (ou seja, que pode sofrer alterações após a consulta pública), demonstra que a comissão deliberou pela **não incorporação no SUS** desse medicamento no tratamento da fibrose cística, uma vez que a alta razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não são compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS e que, pelo custo de oportunidade, não é possível viabilizar o acesso a esse tratamento de forma sustentável⁴.

5. Destaca-se a importância da CONITEC, criada pela lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, em assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à **incorporação**, exclusão ou

¹BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 25, de 27 de dezembro de 2021. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2023.

²Bula do medicamento Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta[®]) por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TRIKAFTA>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

³ CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas> >. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁴ CONITEC. Relatório de Recomendação (versão preliminar). Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230524_relatorio_tecnico_medicamento_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor_cp18.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2023.



alteração de tecnologias em saúde pelo SUS e sua análise deve ser baseada em evidências científicas, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes⁵.

6. A **Fibrose cística não possui cura** e o tratamento sintomático consiste no uso de agentes que reduzam a viscosidade das secreções pulmonares facilitando a expectoração e no tratamento de complicações e/ou sintomas, sendo o transplante de pulmão uma opção, principalmente para pacientes adultos.

7. Mais recentemente, têm sido desenvolvidos medicamentos que podem ser considerados como opções para o tratamento da FC uma vez que potencializam a atividade da proteína CFTR (ex.: **ivacaftor**) ou que corrigem o defeito da proteína produzida (ex.: **elexacaftor + tezacaftor**)⁶.

8. Foram observadas avaliações de incorporação no SUS realizadas pela CONITEC para o tratamento da FC envolvendo a associação de um *potencializador* e *corretor*:

- **Ivacaftor + tezacaftor** para o tratamento de pacientes com FC com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. Decisão de **não incorporar no SUS** com base na fragilidade na evidência científica apresentada e elevado impacto orçamentário⁷.
- **Ivacaftor + Lumacaftor** para o tratamento de pacientes com 6 anos ou mais com FC homozigótica para a mutação F508del. Decisão de **não incorporar no SUS** considerando que os resultados sobre eficácia e segurança dessa associação não foram suficientemente comprovados, assim como o incremento dos custos em relação à sua efetividade e o impacto orçamentário são muito elevados⁸.

9. Com relação à posição de agências internacionais de avaliação de tecnologia, vale dizer que:

- O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – agência do Reino Unido) está analisando o uso da associação aqui pleiteada no tratamento da FC, com data prevista para publicação em 02/2024⁹.

⁵ CONITEC. Conheça a Conitec. Disponível em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec> >. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁶ Cystic Fibrosis Foundation. CFTR Modulator Therapies. Disponível em: < <https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies> >. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁷ CONITEC. Relatório de Recomendação nº 728. Maio/2022. Tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220601_relatorio_728_tezacaftor_ivacaftor_fc.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁸ CONITEC. Relatório de Recomendação nº 579. Novembro/2020. Ivacaftor + Lumacaftor para o tratamento de pacientes com FC homozigótica para a mutação F508del. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/20201203_relatorio_lumacaftor_ivacaftor_para_fibrose_cistica_579.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁹ NICE: National Institute for Health and Social Care Excellence. Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, tezacaftor-ivacaftor and lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis [ID3834]. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11187> >. Acesso em: 08 ago. 2023.



- A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH – agência canadense) decidiu pelo reembolso da associação **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** no tratamento da fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR, estabelecendo critérios a serem atendidos para início, continuação e interrupção do tratamento¹⁰.

10. Para o tratamento da **Fibrose Cística** no SUS, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença¹, por meio da Portaria Conjunta Nº 25, de 27 de dezembro de 2021, o qual preconiza 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.

11. Assim, em alternativa à associação pleiteada ivacaftor/elexacaftor + tezacaftor (potencializador/corretor), a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro disponibiliza em atenção ao PCDT supracitado, o potencializador de proteína CFTR **ivacaftor** (não associado ao corretor) para o tratamento de pacientes acima de 6 anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G55ID, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R¹¹. **A Autora, contudo, apresenta a mutação F508del/A559T, o que inviabiliza o recebimento desse medicamento por via administrativa.**

151.801.737-10,

12. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora está cadastrada no CEAF para recebimento dos medicamentos: salmeterol, xifanoato 25mcg + fluticasona 125mcg (aerossol), cloreto de sódio 20% (solução), pancreatina 25.000UI (cápsula) e alfadornase 2,5mg (ampola), colestimetato de sódio (polimixina E) 1.000.000UI (solução injetável).

13. Acrescenta-se ainda que a Fibrose Cística ou Mucoviscidose é uma doença genética rara, crônica e progressiva¹². Nesse sentido, 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. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras¹³ 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.

14. 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,

¹⁰ CADTH. Reimbursement Recommendation. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Disponível em: < <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor> >. Acesso em: 08 ago. 2023.

¹¹ Conselho Nacional de Justiça. Parecer Técnico-Científico: Lumacaftor/ivacaftor para o tratamento da fibrose cística. São Paulo, agosto de 2019. Disponível em: < <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=8f5e349e84b8ff0278b21ba6e8545bed25f62a62> >. Acesso em: 08 ago. 2023.

¹² 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: 08 ago. 2023.

¹³ 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: 08 ago. 2023.



levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras¹⁴.

15. No que concerne ao valor do pleito **Elexacftor + Tezacacftor + Ivacaftor** (Trikafta®), no Brasil para um medicamento ser comercializado no país 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)¹⁵.

16. De acordo com publicação da CMED¹⁶, 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 contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

17. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento referência **Elexacftor + Tezacacftor + Ivacaftor** (Trikafta®) possui os seguintes Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), respectivamente para ICMS 20%¹⁷:

MEDICAMENTO	PF	PMVG
Elexacftor 100mg + Tezacacftor 50mg + Ivacaftor 75mg (56cp) e Ivacaftor 150mg (28cp)	R\$132.775,49	R\$ 104.188,93
Elexacftor 50mg + Tezacacftor 25mg + Ivacaftor 37,5mg (56cp) e Ivacaftor 150mg (28cp)	R\$132.775,49	R\$ 104.188,93

18. Dessa forma, concluiu-se que o medicamento pleiteado é de alto custo e sua inclusão no SUS foi para consulta pública, com recomendação preliminar da CONITEC pela não incorporação com base na alta razão custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário não serem compatíveis com o atual cenário de orçamento do SUS; e não ser possível, pelo custo oportunidade, viabilizar o acesso a esse medicamento de forma sustentável.

¹⁴CONITEC. 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_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2023.

¹⁵BRASIL 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/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

¹⁶BRASIL. 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: 08 ago. 2023.

¹⁷BRASIL 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/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2023_07_v2.pdf/@download/file>. Acesso em: 08 ago. 2023.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

19. Além disso, as diretrizes do SUS para o manejo da Fibrose Cística ainda não preveem o uso do associação aqui pleiteada (potencializador/corretor), não havendo, portanto, critérios definidos de posologias recomendadas, mecanismos de controle clínico, acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

É o parecer.

À 6ª Vara Federal de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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