



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1057/2023

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 2023.

Processo nº 5004300-21.2023.4.02.5108,
ajuizado por
representado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal de São Pedro da Aldeia**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Instituto Nacional Fernandes Figueira (Evento 1, LAUDO6, Páginas 1 a 10), emitidos em 13 de maio de 2022 por a Autora apresenta diagnóstico de **fibrose cística**, feito a partir de sintomas persistentes e teste genético evidenciando duas **mutações: F508del/G542X**. O seguimento do Autor vem sendo realizado segundo a colonização da via aérea. Necessita de fisioterapia respiratória regular e atualmente faz uso de alfadornase, salina hipertônica, salbutamol e formoterol+budesonida por via inalatória para doença pulmonar, bem como azitromicina de forma crônica como anti-inflamatório pulmonar. Apresenta boa adesão aos tratamentos propostos. Para a mutação apresentada pelo Autor, tem indicação de uso do medicamento **elxacaftor 100mg + tezacaftor 50mg + ivacaftor 75mg (Trikafta®)**.

2. Esquema posológico para o medicamento **elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta®)** - *Manhã: elxacaftor 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.

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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações 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. No tocante ao Município de Saquarema, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos – REMUME – Saquarema 2021, conforme Decreto nº 2.198 de 27 de outubro de 2021.
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

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



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 pelo Autor (DN: 17/10/2012 - 10 anos de idade) – **fibrose cística com mutação F508del/G542X**, conforme relato médico (Evento 1, LAUDO6, Páginas 1 a 10).

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 do Autor)³.

4. O relatório de recomendação da CONITEC relativo à tratativa, ainda em sua versão preliminar (ou seja, que pode sofrer alterações após a referida 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. 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.

6. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que o Autor **está cadastrado** no CEAF para recebimento dos medicamentos: xifanoato de salmeterol 25mcg + fluticasona 125mcg (aerossol), cloreto de sódio 20% (solução), tobramicina (solução inalatória), pancreatina 10.000UI (cápsula), alfadornase 2,5mg (ampola) e colistimetato de sódio (polimixina E) 1.000.000 UI.

7. Ao Autor foi prescrito a combinação dos fármacos **elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor** (Trikafta[®]). A título de informação, acrescenta-se que de acordo com o PCDT

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 com 6 anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística. Brasília, DF/março de 2023. 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.



ministerial, o ivacaftor (não associado) foi incorporado somente para pacientes acima de 6 anos, que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. **A mutação do Autor F508del não está prevista nesta incorporação.**

8. Dessa forma, o Autor não preenche os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde para acesso pela via administrativa do fármaco isolado ivacaftor, bem como, observa-se que dos medicamentos padronizados, alguns já são utilizados pelo Autor.

9. Vale informar que não há alternativa terapêutica no SUS à classe de fármacos pleiteados (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor). O PCDT atual recomenda o tratamento sintomático das manifestações pulmonares, incluindo um programa de fisioterapia respiratória, suporte nutricional, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação das secreções. Além disso, recomenda o uso de alfadornase para a redução da viscosidade do muco, cujo uso está associado à melhora ou manutenção da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida^{1,5}.

10. Quanto as evidências de uso do medicamento pleiteado, em uma busca realizada na base de dados científicas, tem-se uma revisão sistemática, publicada em 2020, a qual 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 **elexacaftor/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.

11. Elucida-se ainda, que a **fibrose Cística** ou Mucoviscidose é uma doença genética rara, crônica e progressiva, caracterizada pela ocorrência de secreções espessas e viscosas que afeta diversos órgãos, principalmente: pulmões e o pâncreas⁷. Assim, cumpre salientar 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. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁸ 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 raras⁹. Tal PCDT foi descrito no item 5 desta Conclusão.

⁵CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA - CNJ. 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.

⁶GRAMEGNA, 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: 08 ago. 2023.

⁷GOVERNO 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.

⁸BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁹CONITEC. 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: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

15. No que concerne ao valor do pleito **elexacaftor + tezacaftor + 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)¹⁰.

16. De acordo com publicação da CMED¹¹, 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 **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) possui os seguintes Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), respectivamente para ICMS 20%¹².

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

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de São Pedro da Aldeia, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁰BRASIL 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.

¹¹BRASIL. 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.

¹²BRASIL 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_06_v1.pdf/@download/file>. Acesso em: 08 ago. 2023.