



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1321/2023

Rio de Janeiro, 26 de setembro de 2023.

Processo nº 5009051.63.2023.4.02.5104,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Volta Redonda, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foram considerados apenas o documentos médicos datados, mais recentes e ainda com informações pertinentes ao pleito anexados ao processo.

2. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 1_LAUDO7, págs. 1 e 2) e (Evento 1_RECEIT12, pág. 1), emitidos em 28 de julho de 2023, pelo pneumologista , a Autora, 23 anos, é portadora de **fibrose cística**, com as variantes genéticas F508/del homocigoto, faz acompanhamento regular no hospital supramencionado. Clinicamente, apresenta doença nasossinusal e pulmonar crônica, infectado cronicamente por Pseudomas aeruginosa mucoide e não mucoide, com insuficiência pancreática exócrina. Tomografia computadorizada (30/05/2023) apresenta bronquiectasias císticas e varicosas esparsas, impactação mucoide. Apresenta comprometimento pulmonar funcional importante (28/07/2023) com distúrbio ventilatório obstrutivo acentuado, sem resposta a prova broncodilatadora VEF1 1,24 (39%), CVF 1,86 (51%) e VEF1/CVF 66,79. Comparado ao início de 2020, houve queda acentuada da função pulmonar. O teste de caminhada de 6 minutos apresenta distância percorrida abaixo da esperada, dessaturação e dispneia importantes com interrupção do teste antes da conclusão. O quadro levou a descompensação frequente com necessidade de hospitalização. A evolução é preocupante, com risco de óbito e indicação de encaminhamento para transplante pulmonar. O medicamento Trikafta®, neste momento, é a única opção diferente de transplante pulmonar. Foi prescrito o medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®) - Manhã: Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg – tomar 2 comprimidos; Noite: Ivacaftor 150mg – tomar 1 comprimido. Dependendo da resposta individual, pode ajuda- lá a sobreviver até o transplante ou até retirá-lo desta indicação. Foi mencionada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E84.8 - Fibrose cística com outras manifestações.**

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. No tocante ao Município de Volta Redonda, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME – Volta Redonda, 2018.
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.
2. 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. Na associação **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 Sanitária (ANVISA) e **está indicado em bula**² para o manejo do quadro clínico apresentado pela Autora **fibrose cística** com as variantes genéticas **F508/del**, conforme relato médico.

2. Destaca-se o medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta[®]) foi analisado** recentemente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de 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, a qual, recomendou em sua 121^a Reunião Ordinária, no dia **03 de agosto de 2023 a incorporação ao SUS do Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** para o tratamento da fibrose cística, em pacientes com 6 anos de idade que apresentem pelo menos uma mutação **F508del** no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia³.

3. Assim, no que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta[®])**, o mesmo **foi incorporado ao SUS**³, para o tratamento de fibrose cística, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde¹ e Portaria SECTICS/MS Nº 47, de 05 de setembro de 2023⁴. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁵, há um prazo de 180 dias, a partir da data da publicação, para efetivar a oferta

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 25, de 27 de dezembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fibrose Cística. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-25_pcdt_fibrose-cistica.pdf>. Acesso em: 26 set. 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: 26 set. 2023.

³Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. 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. Relatório de Recomendação Nº 844, agosto/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf>. Acesso em: 26 set. 2023.

⁴Brasil. Diário Oficial da União. Portaria SECTICS/MS Nº 47, de 05 de setembro de 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-47>>. Acesso em: 26 set. 2023.

⁵BRASIL Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 26 set. 2023.



desse medicamento no SUS. Portanto, o referido medicamento **ainda não está disponível** para o tratamento de pacientes com **Fibrose Cística**, no SUS, no âmbito do Município de Volta Redonda e do Estado do Rio de Janeiro.

4. Para o tratamento da **Fibrose Cística**, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT (tal PCDT⁶ **foi atualizado** pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS porém **ainda não foi publicado**), preconizou os seguintes fármacos: **Alfadornase**: ampolas de 2,5mg em 2,5mL de solução, **Ivacaftor**: comprimidos revestidos de 150mg, **Pancreatina**: cápsulas com 10.000UI e 25.000UI de lipase presente na formulação, **Tobramicina**: ampolas de 300mg/5mL e 300mg/mL de solução para inalação.

5. 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: Xinafoato de Salmeterol + Fluticasona (aerossol), Sulfato de Salbutamol 100mcg, (aerossol), Formoterol 6mcg + Budesonida 200mcg (pó para inalação), **Cloridrato de Tobramicina 300mg/5mL**, **Alfadornase 2,5mg** (ampola), **Colistimetato de sódio (Polimixina E) 1.000.000UI** (pó liofilizado para solução), **Ácido Usodesoxicólico 300mg** (comprimido), **Pancreatina 25.000UI** (cápsula) e **Alfadornase 2,5mg** (ampola), tendo efetuado a última retirada em **12 de setembro de 2023**.

6. A Autora foi prescrito a combinação dos fármacos **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]). A título de informação, acrescenta-se que de acordo com o PCDT 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 da Autora F508del 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 dos **medicamentos padronizados, alguns já são utilizados pela Autora.**

8. Informa-se ainda, que o **atual PCDT¹** 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^{1,7}.

9. 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 favorável⁸.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. PCDT em elaboração. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>>. Acesso em: 26 set. 2023

⁷CONSELHO 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: 26 set. 2023.

⁸GRAMEGNA, 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: 26 set. 2023.



10. Elucida-se ainda, que a **Fibrose Cística** é uma doença rara grave que afeta crianças causando redução significativa da qualidade de vida³. 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 Raras⁹ 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.
11. 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 raras¹⁰. Tal PCDT foi descrito no item 4 desta Conclusão.
12. Ademais, o **Elexaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)** foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 02 de março de 2022. Por ser um medicamento novo e embora a pesquisa tenha mostrado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando corretamente indicado e usado, eventos adversos imprevisíveis e desconhecidos podem acontecer². Nesse sentido, é importante que a Autora seja reavaliado pelo médico assistente periodicamente, a fim de comprovar a efetividade do tratamento.
13. Em relação *se já foi observada pelos médicos a eficácia, a efetividade, a segurança e evidência científica quanto ao medicamento Elexaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)*, informa-se que o medicamento pleiteado, possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Assim, destaca-se que o registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua eficácia e segurança¹¹.
14. Quanto ao questionamento *se há disponibilidade na rede pública para a entrega imediata do citado medicamento*. Consultar o item 3 desta conclusão. Cabe destacar ainda, que o referido medicamento não é coberto pelo Sistema APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo) para o tratamento da condição clínica da Autora.
15. No que tange *se há medicamento similar ao requerido pela parte autora, com a mesma eficácia terapêutica, constante do rol de medicamentos excepcionais distribuídos pelo SUS, e se há outro tratamento/alternativa terapêutica, fornecido pelo SUS, que possa ter a mesma eficácia que o medicamento em questão*. Consultar os itens 4 a 7 desta conclusão.
16. No que refere *ao tempo mínimo estimado para o tratamento com o pleito* – no documento (Evento 1_LAUDO7, pág. 1), foi prescrito a Autora, “...o medicamento **Elexaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta®)**. Dependendo da resposta individual, pode ajudá-la a sobreviver até o transplante ou até retirá-lo desta indicação”. Cumpre complementar que cabe à profissional assistente determinar de acordo com a avaliação individual e sua vivência clínica, o

⁹BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 26 set. 2023.

¹⁰CONITEC. 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/relatrio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 26 set. 2023.

¹¹MASTROIANNI, P.C.; LUCCHETTA, R.C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/108343/ISSN1808-4532-2011-32-1-127-132.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 26 set. 2023.



tempo mínimo de tratamento com o referido pleito. Contudo, é importante que a Autora seja reavaliada pelo médico assistente periodicamente, a fim de comprovar a efetividade do tratamento.

17. No que concerne ao valor do medicamento pleiteado, 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)¹².

18. De acordo com publicação da CMED¹³, 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.

19. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento **Elexacftor + Tezacftor + Ivacaftor (Trikafta®)** possui preço de fábrica R\$ 132.775,49 e o preço máximo de venda ao governo R\$ 104.188,93, para o ICMS de 20%¹².

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Volta Redonda, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS

Farmacêutica
CRF-RJ 14680
ID. 4459192-6

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹²BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 26 set. 2023.

¹³BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_gov_20230912_083151803.pdf>. Acesso em: 26 set. 2023.