



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1504/2023

Rio de Janeiro, 24 de outubro de 2023.

Processo nº 5105926.07.2023.4.02.5101,
ajuizado por

neste ato representada por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª 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 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 Instituto Fernandes Figueira - IFF (Evento 1_LAUDO9, págs. 1 a 11), emitidos em 20 de setembro de 2023, pela pneumologista a Autora, nascida em 06/08/2013, encaminhado para o referido instituto para investigação **fibrose cística** devido a testes de triagem neonatal alterados, desconforto respiratório e déficit no crescimento. Idade ao diagnóstico de **fibrose cística**: 05 meses de vida. Resultados de testes diagnósticos: teste do cloreto do suor (TS): 17/12/2013 – 99meq/L; 03/01/2014 – braço esquerdo:100meq/L; 25/02/2014 - braço esquerdo: 90meq/L; Sequenciamento do gene **CFTR: F508/del e G85E**. É acompanhada no referido serviço desde 2014, com consultas regulares com a pneumologia, gastroenterologia, nutrição e fisioterapia respiratória. O monitoramento do paciente e da doença é feito por meio de avaliação clínica e laboratorial, sendo atendido trimestralmente, agrupada segundo a colonização bacteriana das vias aéreas. Atualmente encontra-se no grupo de *Pseudomonas Aeruginosa*. Em 2023, apresentou piora clínica, e de imagem funcional, com necessidades de múltiplos esquemas de antibiótico de forma ambulatorial e internação hospitalar em julho 2023. Últimos exames: tomografia computadorizada (07/2023) – espessamento peribrônquico difusos, com bronquiectasias cilíndricas difusas; prova de função pulmonar por espirometria (04/2023) – CVF 91%, VEF1 80%, distúrbio ventilatório obstrutivo leve, não sendo avaliada resposta broncodilatadora, paciente não tolerou.

3. Atualmente faz uso diariamente e regular de Sulfato de Salbutamol 100mcg spray – 4 jatos de 12/12 horas, Salmeterol 25mcg + Fluticasona 125mcg – 2 jatos de 12/12 horas, nebulização com solução salina 7% - 2 vezes ao dia, nebulização com Alfadornase – 2 vezes ao dia, N-acetilcisteína 200mg – 1 sachê 2 vezes ao dia, enzimas pancreáticas, inibidor de bomba de prótons, suplementos nutricionais e vitaminas. Foi prescrito, em uso contínuo, o medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®) - Manhã: Elexacaftor 50mg + Tezacaftor 25mg + Ivacaftor 37,5mg – 2 comprimidos; Noite: Ivacaftor 75mg – 1 comprimido.



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/RJ 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.

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 121ª 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.

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: 24 out. 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: 24 out. 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:



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 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), Cloreto de sódio 20% (solução), Omeprazol 20mg (comprimido), Cloridrato de Tobramicina 300mg/5mL, Pancreatina 10.000UI (cápsula) e Alfadornase 2,5mg (ampola), tendo efetuado a última retirada em 17 de outubro 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}.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230906Relatorio844elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf>. Acesso em: 24 out. 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: 24 out. 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: 24 out. 2023.

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: 24 out. 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: 24 out. 2023.



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.
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 **Elexacaftor + 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 reavaliada pelo médico assistente periodicamente, a fim de comprovar a efetividade do tratamento.
13. 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)¹¹.
14. De acordo com publicação da CMED¹², 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**

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: 24 out. 2023.

⁹BRASIL, 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: 24 out. 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/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 24 out. 2023.

¹¹BRASIL 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: 24 out. 2023.

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/arquivos/pdf_conformidade_gov_20231023_144817441.pdf>. Acesso em: 24 out 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

(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.

15. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de preços CMED o medicamento **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor (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 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, 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