



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1733/2023

Rio de Janeiro, 15 de dezembro de 2023.

Processo nº 5127023-63.2023.4.02.5101,
ajuizado por

neste ato representada por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®).

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração do presente parecer técnico, foi avaliado o documento médico mais recente acostado aos autos, emitido em impresso do Instituto Fernandes Figueira (Evento 1_ANEXO7_Páginas 1/18), em 30 de outubro de 2023, pela médica , suficiente para apreciação do pleito.
2. Narra o referido documento que a Autora, 06 anos, apresenta diagnóstico de **fibrose cística**, com insuficiência pancreática, comprometimento pulmonar e colonização por *Burkholderia cepacia*. Com uma cópia da variante genética **L1077P e 3120 + 1G>A**, torna-se elegível exclusivamente para tratamento com **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta®).
3. Foi participado pela médica assistente que a Autora já esgotou todas as possibilidades terapêuticas ofertadas pelo Sistema Único de Saúde – SUS, cabíveis ao seu quadro. Atualmente está em uso de Dornase, Salina 7%, Tobramicina, Enzima Pancreática, Salbutamol, Corticóide inalatório associado a broncodilatador de longa duração, Azitromicina, vitaminas A, D, E e K, Omeprazol, Ácido Ursodesoxicólico, além dos suplementos Calogen e Trophic. Acrescenta-se que, apesar da aderência ao tratamento, vem apresentando evolução desfavorável.
4. A Classificação Internacional de Doenças (CID-10) citada: **E84.9 – fibrose cística não especificada**.

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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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.

DO PLEITO

1. O **Elexacftor** (ELX) + **Tezacftor** (TEZ) + **Ivacftor** (IVA) (Trikafta[®]) ELX e TEZ são corretores de CFTR, e IVA é um potencializador de CFTR. O efeito combinado de elexacftor, tezacftor e ivacftor 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. Trata-se de ação por meio da qual a parte autora, diagnosticada com **fibrose cística** com variante genética **L1077P e 3120 + 1G>A**, pretende o fornecimento da associação farmacêutica **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]).

2. A princípio, elucida-se que fibrose cística decorre de mais de 1.000 variantes patogênicas em ambos os alelos do gene CFTR, sendo a F508del a mais comum dentre elas.

3. Com este entendimento, informa-se que o medicamento pleiteado **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]), apresenta indicação prevista em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA², **apenas** para o tratamento da fibrose cística 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).

4. Para o caso em tela, a mutação atestada em investigação molecular ocorreu nos alelos L1077P e 3120 + 1G>A (Evento 1_ANEXO7_Páginas 1/18).

5. Em continuidade, no documento médico analisado por este Núcleo, foi mencionado pela médica assistente, que a associação **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]) está autorizada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), para outras mutações não-F508del, dentre elas a atribuída à Autora a saber: **L1077P** (Evento 1_ANEXO7_Página 4).

6. Todavia, em consulta ao sítio eletrônico no FDA, verificou-se que a lista das demais mutações de CFTR responsivas ao **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]) estão baseadas em estudos *in vitro*³.

7. Considerando o ensaio *in vitro*, um estudo pré-clínico, realizado fora de um organismo vivo, envolvendo células, tecidos ou órgãos isolados, com objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos farmacológicos da substância em experimentação, **não é possível inferir se o medicamento aqui pleiteado apresenta indicação para o quadro clínico da Requerente**.

8. No que tange à disponibilização, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Conitec-MS) avaliou o **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]) para o tratamento da **fibrose cística**, e, após a matéria ter sido disponibilizada em

¹ BRASIL, 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: 15 dez. 2023.

² Bula do medicamento Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor (Trikafta[®]) por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=138230005>>. Acesso em: 15 dez. 2023.

³ FDA – *Food and Drug Administration*. Elexacftor, Tezacftor, and Ivacftor tablets (Trikafta[®]). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217660s000lbl.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.



Consulta Pública, o Comitê, em sua 121ª Reunião Ordinária, no dia 03 de agosto de 2023, **recomendou pela incorporação do medicamento no SUS**⁴.

9. Conforme explicitado nos Art. 20, 21 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, concluído o processo no âmbito do Comitê, com a recomendação final, o processo foi encaminhado pela Secretaria-Executiva da CONITEC ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde para decisão final⁵.

10. Assim, em atendimento à referida legislação, foi publicada em Portaria SECTICS/MS nº 47, de 5 de setembro de 2023, a **decisão de incorporação**, no âmbito do SUS, do medicamento **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]) para o tratamento da **fibrose cística**, em **pacientes ≥ 6 anos de idade** que apresentem **po menos uma mutação F508del** no gene CFTR, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde e condicionada ao monitoramento clínico e econômico da tecnologia⁶.

11. A partir da publicação da decisão de incorporar tecnologia em saúde, ou protocolo clínico e diretriz terapêutica, as áreas técnicas terão prazo máximo de **cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS**⁴. Portanto, o referido medicamento **ainda não está disponível** para o tratamento de pacientes com **fibrose cística**, no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

12. No momento, para o tratamento da **fibrose cística** no SUS, está em vigor o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado pelo Ministério da Saúde em 27 de dezembro de 2021. Nele os seguintes fármacos são preconizados: Alfadornase: ampolas de 2,5mg em 2,5mL de solução, Ivacftor: 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.

13. 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 disponibilizados no SUS para o manejo de sua patologia, a saber: Xinafoato de Salmeterol + Fluticasona 25 + 125mcg/dose (aerossol), Cloreto de Sódio 20% (solução injetável), Ácido Ursodesoxicólico 300mg (comprimidos), Xinafoato de Salmeterol + Fluticasona 50 + 250mcg/dose (pó para inalação), Ácido Ursodesoxicólico 150mg (comprimidos), Alfadornase 2,5mg (ampola), Tobramicina 300/5mg/mL (solução inalatória) e Pancreatina 10.000UI.

14. À Autora foi prescrita a combinação dos fármacos **Elexacftor + Tezacftor + Ivacftor** (Trikafta[®]). A título de informação, acrescenta-se que de acordo com o PCDT ministerial, o Ivacftor (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, L1077P, não está prevista nesta incorporação.**

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

16. Elucida-se ainda, que a **fibrose cística** é uma doença rara e grave que afeta crianças causando redução significativa da qualidade de vida¹. Assim, cumpre salientar que o Ministério da

⁴ CONITEC. 121ª Reunião Ordinária. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2023/Pauta121ReuniaoMedicamentos.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.

⁵ Brasil. 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: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm>. Acesso em: 15 dez. 2023.

⁶ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SECTICS/MS nº 47, de 5 de setembro de 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-47>>. Acesso em: 15 dez. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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.

17. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (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 12 desta Conclusão.

18. No que concerne ao valor, 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.

19. De acordo com publicação da CMED, 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.

20. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, para o ICMS 20% o **Elexaftor 50mg + Tezacaftor 25mg + Ivacaftor 37,5mg** (Trikafta[®]) apresenta preço de fábrica correspondente a R\$ 132.775,49 e preço máximo de venda ao governo correspondente a R\$ 104.188,93.¹⁰

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.

GABRIELA CARRARA

Farmacêutica
CRF-RJ 21.047
ID: 5083037-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

⁷ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 15 dez. 2023.

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:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pcdt_doenasraras_cp_final_142_2015.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.

⁹ BRASIL 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/cmcd/precos>>. Acesso em: 15 dez. 2023.

¹⁰ BRASIL 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/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2023_02_v2-1.pdf/@download/file/lista_conformidade_pmvg_2023_03_v2.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.