



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0415/2024

Rio de Janeiro, 14 de março de 2024.

Processo nº 5000746-47.2024.4.02.5107,
ajuizado por

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o laudo e receituário médicos da Fundação Oswaldo Cruz (Evento 1, ANEXO6, Página 12 a 18), emitidos em 16 de outubro de 2023, pela médica a Autora, 18 anos, apresenta diagnóstico de **fibrose cística** aos 13 anos, apresenta variante genética **G85E e Y1092X**.
2. A autora apresenta as seguintes complicações da doença: insuficiência pancreática (em uso de creon 15 cápsulas de 25.000UI/dia), comprometimento pulmonar, colonização crônica por pseudomonas e em erradicação de complexo *Burkholderia cepacia* e diabetes em investigação. Atualmente está em uso diário de dornase, salina 7%, tobramicina, reposição de enzimas pancreáticas, salbutamol, corticoide inalatório, broncodilatador inalatório de longa ação, azitromicina, vitaminas, omeprazol, pregabalina e nitrosepina, reposição de vitaminas, suplementos nutricionais, lavagem nasal e fisioterapia respiratória.
3. Considerando que, todas as possibilidades terapêuticas medicamentosas do SUS foram esgotadas, a médica assistente prescreveu o uso do medicamento **elexacaftor 100mg + tezacaftor 50mg + ivacaftor 75mg** (Trikafta®) de manhã; e ivacaftor 150mg à noite.
4. Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doença (CID-10): 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.



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 Itaboraí, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos – REMUME – Itaboraí- RJ, publicada pela Portaria Nº 005 SEMSA/GAB/2022 de 30 de março de 2022.
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.

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: 14 mar. 2024.



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. Trata-se de ação por meio da qual a parte autora, diagnosticada com **fibrose cística com mutação G85E e Y1092X**, com solicitação do **elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor** (Trikafta[®]).

2. Diante do exposto, informa-se que o medicamento **elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor** (Trikafta[®]) **não apresenta indicação em bula**², para o tratamento da **fibrose cística com mutação G85E e Y1092X**. Isto significa que o medicamento não está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA para este manejo clínico, o que caracteriza **uso off-label**.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado³.

4. Todavia, a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁴, autoriza o uso *off-label* de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Conitec, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

5. Considerando que o uso *off-label* é uma prática clínica em muitos casos correta, este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor** (Trikafta[®]) no tratamento da **fibrose cística com mutação G85E e Y1092X (em pacientes não F508del)**.

6. Em estudo de Programa Francês de Compaixão de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em pessoas com fibrose cística com doença pulmonar avançada e sem variante F508del CFTR. A Agência Europeia de Medicamentos aprovou a combinação do modulador do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor para pessoas com fibrose cística portadoras de pelo menos uma variante F508del. A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos também aprovou a elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor para pessoas com fibrose cística transportando uma das 177 variantes raras. Foram observados benefícios

² Bula do medicamento Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Trikafta[®]) por Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=138230005>>. Acesso em: 14 mar. 2024.

³ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 13 mar 2024.

⁴ DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.313-de-21-de-marco-de-2022-387356896>> Acesso em: 14 mar. 2024.



clínicos num grande subconjunto de pessoas com fibrose cística com doença pulmonar avançada e variantes de CFTR não aprovadas atualmente para elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor⁵.

7. O medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]), apresenta indicação em bula da *Vertex Pharmaceuticals Incorporated* registrada no *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da **fibrose cística (FC)** em pacientes com idade 2 anos ou mais que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR ou em **mutação no gene CFTR que responde com base em dados in vitro**⁶.

8. Destaca-se o medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]) foi analisado 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 recomendar **a incorporação ao SUS** do **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** para o tratamento da fibrose cística, em pacientes 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 tecnologia⁷.

9. Entretanto, o **elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor** (Trikafta[®]) **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS para o tratamento da **fibrose cística** com **mutação G85E e Y1092X** (em pacientes **não F508del**).

10. Assim, no que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento **Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor** (Trikafta[®]), **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 2023⁸. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁹, 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 Itaboraí e do Estado do Rio de Janeiro. Acrescenta-se que quando o medicamento pleiteado estiver disponível, a autora não terá acesso por via administrativa visto que não apresenta a mutação incorporada.

11. Para o tratamento da **Fibrose Cística**, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT (tal PCDT¹⁰ 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

⁵ Burgel PR, et. al. O Programa Francês de Compaixão de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor em pessoas com fibrose cística com doença pulmonar avançada e sem variante F508del CFTR. Eur Respir J. 2023 Feb 16;2202437. doi: 10.1183/13993003.02437-2022. Epub ahead of print. PMID: 36796836. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796836/>. Acesso em: 14 mar. 2024

⁶ Bula do medicamento Trikafta[®] por Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Disponível em: <https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2024.

⁷ Brasil. 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: 14 mar. 2024.

⁸ Brasil. 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: 14 mar. 2024.

⁹ 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: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 14 set. 2023.

¹⁰ BRASIL. 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: 14 mar. 2024



10.000UI e 25.000UI de lipase presente na formulação, Tobramicina: ampolas de 300mg/5mL e 300mg/mL de solução para inalação.

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: Alfadornase 2,5mg (ampola), Pancreatina 10.000UI (cápsula), Colistimetato de sódio (Polimixina E) 1.000.000UI (pó liofilizado para solução), Azitromicina 500mg, Xinafoato de Salmeterol + Fluticasona (aerossol), Cloreto de sódio 20% (solução), Omeprazol 20mg (comprimido), Cloridrato de Tobramicina 300mg/5mL.

13. À Autora foi prescrito a combinação dos fármacos **Elxacaftor + 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 **G85E e Y1092X** não está prevista nesta incorporação.

14. 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.

15. 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^{1,11}.

16. 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 Raras¹² 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 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 raras¹³. Tal PCDT foi descrito no item 11 desta Conclusão.

18. Ademais, o **Elxacaftor + 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

¹¹CONSELHO 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: 14 mar. 2024.

¹²BRASIL, 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: 14 mar. 2024.

¹³CONITEC. 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: 14 mar. 2024.



acontecer². Nesse sentido, é importante que o Autor seja reavaliado pelo médico assistente periodicamente, a fim de comprovar a efetividade do tratamento.

19. 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)¹⁴.

20. De acordo com publicação da CMED⁷, 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.

21. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se:

- **Elexacaftor 100mg + Tezacaftor 50mg + Ivacaftor 75mg (Trikafta®)**, apresenta preço de fábrica correspondente a R\$ 132.775,49 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 104.188,93.

É o parecer.

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

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹⁴ 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/cmmed>>. Acesso em: 14 mar. 2024.