

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

ELEXACFTOR/TEZACFTOR/IVACFTOR

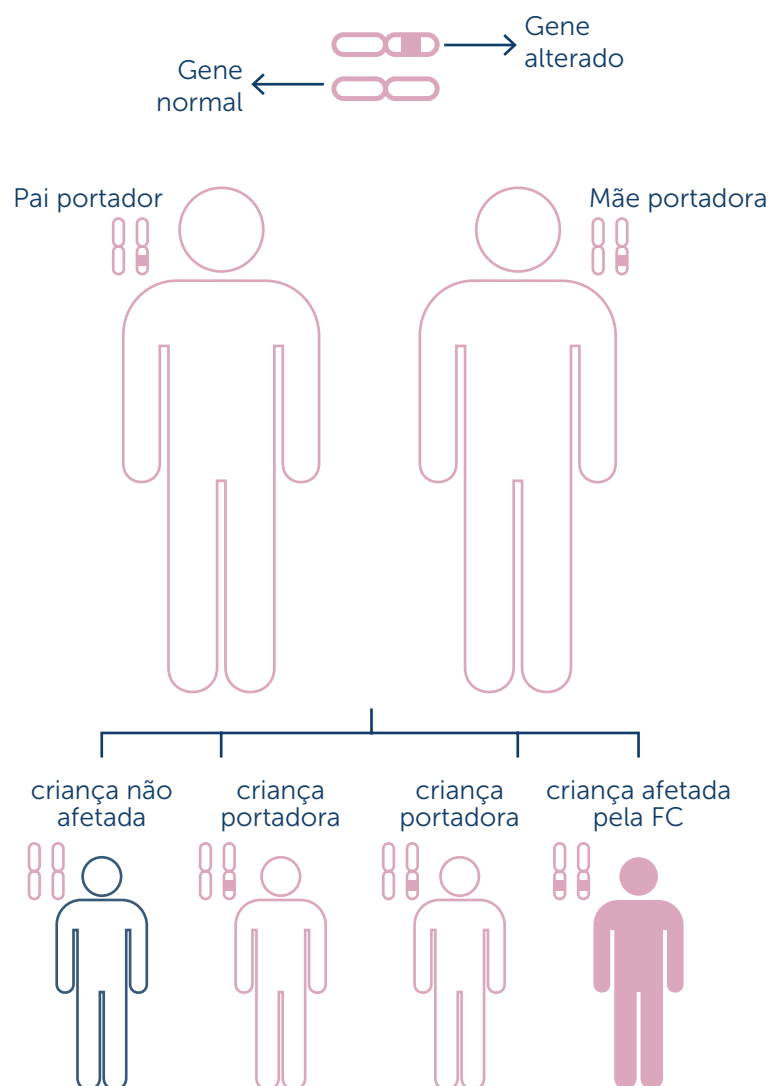
para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 6 anos de idade ou mais, com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana de fibrose cística

O que é a fibrose cística?

A Fibrose Cística (FC) é uma doença rara e grave, que ocorre devido à uma mutação no gene CFTR. Isso afeta o trânsito da água utilizada pelo organismo para produzir muco, suor e sucos digestivos. Como consequência, essas secreções se tornam mais espessas (grossas), dificultando sua circulação e eliminação pelo corpo.

A FC persiste por toda a vida, com sintomas progressivos, reduzindo significativamente a qualidade e expectativa de vida. É uma doença hereditária, ou seja, o gene disfuncional é transmitido pelos pais, que podem não apresentar a doença.

A FC costuma atingir vários sistemas do corpo humano, principalmente os trato respiratório e digestivo. A manifestação da doença depende do tipo de mutação que afeta o gene, o que vai exigir diferentes abordagens terapêuticas. Neste sentido, as mutações do gene CFTR são categorizadas em seis classes, sendo que a maioria delas não pertence exclusivamente a uma única classe.



A expectativa de vida de uma pessoa com FC é em torno dos 50 anos. Embora possa atingir pessoas de todas as raças, a FC ocorre mais comumente em pessoas brancas. Os sintomas costumam aparecer nos primeiros anos de vida e o diagnóstico é baseado em achados

clínicos, sendo confirmado por exames laboratoriais e genéticos. Estes últimos permitem a identificação das mutações responsáveis pela doença.

Estima-se que existam mais de 90.000 doentes com FC no mundo. A incidência no Brasil é amplamente variável, conforme a região geográfica e ascendência étnica das populações locais. No Brasil, 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.

Como os pacientes com fibrose cística são tratados no SUS?

Devido à complexidade da doença, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística, publicado em 2021, orienta que o paciente seja acompanhado por equipe multidisciplinar, em serviços especializados ou Centros de Referência.

No âmbito do tratamento farmacológico, o documento recomenda o uso dos seguintes medicamentos: alfadornase, pancreatina e tobramicina. O SUS também disponibiliza o ivacaftor, um modulador da proteína CFTR, que facilita o transporte de cloreto. Porém, este medicamento só é considerado eficaz para pacientes acima de seis anos que apresentem uma das seguintes mutações de *gating* (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R125 do PCDT.



Ao tratamento farmacológico devem ser associadas estratégias não medicamentosas, tais como fisioterapia respiratória, acompanhamento nutricional e nebulizações, para amolecer as secreções e facilitar a eliminação, promovendo conforto para o paciente e prevenindo infecções.

Medicamento analisado: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

A solicitação de avaliação para incorporação do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com seis anos de idade ou mais com ao menos uma mutação f508del no gene regulador de condução transmembrana da fibrose cística no SUS foi demandada pela Empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

O medicamento compreende uma associação de três princípios ativos que, ao atuarem conjuntamente, conseguem corrigir o mecanismo de regulação da condução transmembrana em pacientes com a mutação F508del.

Para estabelecer a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, foram analisadas evidências clínicas e econômicas.

As evidências clínicas indicaram que o medicamento é seguro, bem tolerado e promove benefícios de forma contínua. Também foi possível identificar que é capaz de promover a redução de uso de antibióticos, hospitalizações, oxigenoterapia, ventilação não invasiva e necessidade de transplante pulmonar.

A avaliação econômica foi feita por meio de um estudo de custo-efetividade/utilidade, com a finalidade de estimar a diferença entre os custos e resultados. Isso foi feito comparando o desempenho e o custo da tecnologia com as que já estão disponíveis no SUS para o tratamento da FC. Os efeitos da tecnologia em avaliação foram medidos também em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), que agrega a qualidade de vida aos anos de vida ganhos.

Para estimar o custo-efetividade, foi elaborado um modelo de microssimulação, ao qual foram agregados dados de diversos estudos e do registro brasileiro. Dados referentes, entre outros, à evolução da doença, taxas dos subgrupos de mutações e mortalidade. No entanto, o modelo apresentou algumas inconsistências por conta da grande quantidade de extrapolações, que são conclusões que vão além do que os dados utilizados são capazes de sustentar.

De acordo com os cálculos e projeções efetuados na avaliação econômica, estimou-se que o tratamento com o medicamento em avaliação, para os pacientes elegíveis, esteve associado a 19,7 a 31,6 de vida anos ganhos. A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) (valor referente à relação entre custo e utilidade da tecnologia em avaliação, que é acrescido ao valor do tratamento padrão, ou seja, ao que já é atualmente gasto para tratamento da doença) foi de R\$ 771.132 por AVAQ ganho e R\$ 912.013 por ano de vida ganho.

A avaliação do impacto orçamentário indicou um acréscimo entre R\$ 354 milhões e R\$

431 milhões por ano, ao SUS, chegando a 1,99 bilhões, em cinco anos. Com isso, apesar das evidências demonstrarem que o tratamento com o medicamento em avaliação reduz hospitalizações, carga de tratamento, exacerbações pulmonares, necessidade de transplante de pulmão e doença pulmonar avançada, os valores do impacto orçamentário sinalizam que a incorporação da tecnologia pode ter impacto importante sobre o orçamento do SUS.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública de número 03/2023, para participar da Perspectiva do Paciente, ficou aberta entre 13 e 16 de fevereiro de 2023. Sessenta pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma *on-line*, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Em seu relato, o participante, de 33 anos, contou que foi diagnosticado com FC aos seis meses e que durante toda a vida precisou se submeter a um tratamento que qualificou como “pesado”, realizado durante 365 dias por ano, sem folgas, envolvendo o uso de enzimas pancreáticas, nebulizações, fisioterapia e antibióticos, inclusive, de uso venoso. Em 2010, descobriu uma diabetes relacionada à FC, passando a usar insulina injetável.

Contou que sentia muita dor de cabeça e expelia uma secreção verde-escura. Nos finais de tarde os sintomas pioravam e a secreção aumentava. Em 2015, a doença se agravou “ainda mais”, pois passou a expectorar, rotineiramente, secreção com sangue. Não conseguia mais se deitar com a barriga para cima pois tinha acessos de tosse seguidos por sangramento. Expectora sangue coagulado e tinha de tomar medicamento para parar o sangramento, que era abundante. Após tais episódios, apresentava ainda muita secreção.

Para evitar sangramentos, passou a deitar apenas do lado direito do corpo, uma vez que seu pulmão esquerdo é o mais comprometido pela doença.

Como alguns antibióticos inalatórios o faziam sangrar, ficou restrito ao uso desses medicamentos por via oral ou endovenosa. Esta última forma de uso lhe deixava muito aflito.

Como tinha muita secreção, todo dia tinha de sentar-se por cerca de 30 minutos para tossir e expectorar. Às vezes vomitava de tanto tossir. À noite sempre tinha acessos de tosse, “muito grandes”, como se o pulmão estivesse “fechando”. Contou que sentia muitas dores de estômago, de tanto ingerir secreção. Tinha falta de apetite, o que resultava em perda de peso, que custava a recuperar.

Precisava fazer fisioterapia todos os dias, senão tinha febre, o pulmão enchia de secreção e com isso precisava usar antibiótico oral ou venoso. Ao final da fisioterapia, disse, apresentava

temperatura elevada, o que também ocorria ao final do dia. Precisava utilizar todos os dias o reanimador de Muller, um equipamento que auxilia na respiração.

Contou que vivia na tensão de sangrar e na expectativa da tosse e da secreção. Disse que sentia muito medo e vivia para se tratar, para evitar internações e uso de antibiótico. Porém não apresentava grande melhora, conseguia apenas estabilizar. Chegou a ter indicação de transplante.

Tudo isso tornava sua vida muito restrita. Era difícil sair de casa e não sentia estímulo para fazer nada devido à grande fadiga que sentia, além de uma grande desmotivação. Neste sentido, em 2019, precisou fazer tratamento psicológico, usar antidepressivo e medicamento para dores crônicas, devido aos grandes e constantes acessos de tosse.

Em 3 de maio de 2022, o participante iniciou o uso do medicamento em avaliação, cujo acesso foi obtido por meio de liminar. A partir de então, relatou que sua vida melhorou. A glicemia ficou mais baixa logo no primeiro dia de uso. Teve aumento de apetite e ganho de peso (quando começou a usar o medicamento estava com 49 kg, hoje está com 61 kg). A produção de muco diminuiu e se tornou fluida. Estabilizou a saturação e a frequência cardíaca. Não apresentou mais picos de temperatura. Passou a conseguir realizar, sem esforço, atividades cotidianas como andar e tomar banho, que antes lhe traziam cansaço. Diminuiu a ansiedade e com isso não precisou usar mais medicamento para depressão. As dores crônicas sumiram e com isso foi capaz de parar com uso do remédio que tomava para esta finalidade. Contou que, após a primeira semana de uso do medicamento, não teve mais hemoptise e já conseguia dormir de qualquer lado, assim como deitar em qualquer posição.

Relatou que já estava com a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, que tornava necessária a internação para fazer uso da colistina, mas devido ao uso do medicamento em avaliação, no exame de escarro já não cresce mais nenhuma bactéria. Também relatou que, além da melhora da sinusite, não apresentou mais dores de cabeça, nem expeliu secreção escura. Chegou a ficar sem fisioterapia por três dias, só usando um colete terapêutico e que mesmo assim a secreção não aumentou.

Com a melhora, passou a fazer coisas simples que antes não conseguia, como deitar-se para ver TV, frequentar academia e fazer pilates.

Em 15 novembro de 2022, o paciente conta que houve a interrupção do fornecimento do medicamento. Com isso, os sintomas rapidamente voltaram: ocorreu elevação da temperatura, precisou retomar o uso contínuo de medicamentos, voltaram a tosse e a perda de apetite e de peso, a secreção aumentou, houve queda da saturação, hemoptise... Precisou parar a academia e voltar a fazer fisioterapia todos os dias. A ansiedade retornou devido à insegurança

relacionada à obtenção do remédio. Cerca de um mês depois, o fornecimento foi retomado, ele voltou a fazer uso do medicamento e os benefícios retornaram.

O paciente definiu sua história como “de muita luta e de muita impotência”. Disse que perdeu um tempo precioso se tratando e que seu único sonho era viver normalmente. Finalizou afirmando que isso se tornou realidade com o trikafta.

O vídeo da 117ª Reunião pode ser acessado em: https://www.youtube.com/watch?v=K6_waw6s_NM

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, no SUS, do ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR para o tratamento da fibrose cística em pacientes com seis anos de idade ou mais e que apresentem pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR. Esse tema foi discutido durante a 117ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 28 e 29 de março de 2023. Na ocasião, os membros da Conitec consideraram que, embora as evidências apontem os benefícios clínicos que também foram relatados na Perspectiva do Paciente, a elevada razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário são incompatíveis com o cenário de orçamento do SUS. Sendo assim, pelo custo de oportunidade, não é possível disponibilizar o acesso a este tratamento de forma sustentável. Também houve questionamento quanto à falta de transparência nos preços dos medicamentos.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 18, durante 20 dias, no período de 25/05/2023 a 13/06/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, [clique aqui](#) e com contribuições técnico-científicas, [acesse aqui](#).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está [disponível aqui](#).