

NOTA TÉCNICA Nº 1282/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5012683-26.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 14/06/2022
- 1.5. Data da Resposta: 21/06/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/01/2002 – 20 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.4. Histórico da doença: Fibrose cística – E84.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento – Trikafta
- 4.2. Princípio Ativo: Trikafta (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor)
- 4.3. Registro na ANVISA: não
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:
Ivacaftor (Kalydeco) - Com registro ANVISA, avaliação favorável CONITEC;
Ivacaftor + Lumacaftor (Orkambi) - Com registro ANVISA, avaliação desfavorável pela CONITEC;
Ivacaftor + Tezacaftor (Symdeko) - Com registro ANVISA, sem avaliação CONITEC;
Terapia tripla (Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor = Trikafta) - Com registro ANVISA. Sem avaliação CONITEC.

De acordo como Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Portaria Conjunta nº 25, de 27 de dezembro de 2021) são previstos para tratamento: alfadornase, tobramicina, pancreatina, ivacaftor e transplante.

Disponível no SUS:

- Pancreatina – fibrose cística com insuficiência pancreática

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não existe

4.7. Custo da tecnologia: € 44.702,27 - 84 comprimidos (4 carteiras, cada carteira contém 14 comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e 7 comprimidos de ivacaftor)

4.7.1. Denominação genérica: -

4.7.2. Laboratório: Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda

4.7.3. Marca comercial: TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)

4.7.3. Apresentação:

Comprimidos revestidos de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor coabalados com comprimidos revestidos de 150 mg de ivacaftor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).

Comprimidos revestidos de 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor coabalados com comprimidos revestidos de 75 mg de ivacaftor - Embalagem com 84 comprimidos (4 cartelas com 21 comprimidos cada).

4.8: Tratamento mensal: 90 comprimidos/mês

4.8.1: Dose diária recomendada: 3 comprimidos/dia

4.9. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Um estudo publicado em 2019, duplo-cego, randomizado, de fase 3, avaliou a eficácia e segurança do regime de combinação de elexacaftor mais tezacaftor mais ivacaftor em pessoas com fibrose cística homozigotas para a mutação F508del. O estudo aconteceu em 44 locais em quatro países. Os participantes elegíveis foram aqueles com fibrose cística homozigotos para a mutação F508del, com idade igual ou superior a 12 anos com doença

estável e com uma porcentagem prevista de volume expiratório forçado em 1 s (ppVEF1) de 40-90%. Após um período inicial de 4 semanas de tezacaftor mais ivacaftor, os participantes foram aleatoriamente designados (1:1) para 4 semanas de elexacaftor 200 mg por via oral uma vez ao dia mais tezacaftor 100 mg por via oral uma vez ao dia mais ivacaftor 150 mg por via oral a cada 12 h versus tezacaftor 100 mg por via oral uma vez ao dia mais ivacaftor 150 mg por via oral a cada 12 h sozinho. O desfecho primário foi a alteração absoluta desde a linha de base (medida no final do teste de tezacaftor mais ivacaftor) no ppVEF1 na semana 4. Os principais desfechos secundários foram alteração absoluta no cloreto do suor e domínio respiratório revisado pelo Questionário de Fibrose Cística (CFQ-R RD) pontuação. Um total de 107 participantes foram aleatoriamente selecionados (55 no grupo elexacaftor mais tezacaftor mais ivacaftor e 52 no grupo tezacaftor mais ivacaftor) e completaram o período de tratamento de 4 semanas. O grupo elexacaftor mais tezacaftor mais ivacaftor teve melhorias no resultado primário de ppFEV1 (mínimos quadrados médios [LSM] diferença de tratamento de 10,0 pontos percentuais [95% CI 7,4 a 12,6], $p < 0,0001$) e os principais resultados secundários da concentração de cloreto no suor (diferença de tratamento LSM $-45,1$ mmol/L [IC 95% $-50,1$ a $-40,1$], $p < 0,0001$) e pontuação CFQ-R RD (tratamento LSM diferença de 17,4 pontos [IC 95% 11,8 a 23,0], $p < 0,0001$) em comparação com o grupo tezacaftor mais ivacaftor. O regime de combinação tripla foi bem tolerado, sem interrupções. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados; eventos adversos graves ocorreram em dois (4%) participantes que receberam elexacaftor mais tezacaftor mais ivacaftor e em um (2%) que recebeu tezacaftor mais ivacaftor. Os autores concluíram que o Elexacaftor mais tezacaftor mais ivacaftor forneceu benefício clinicamente robusto em comparação com tezacaftor mais ivacaftor sozinho, com um perfil de segurança favorável e mostra o potencial de levar a melhorias transformadoras na vida de pessoas com fibrose cística que são homocigotas para a mutação F508del.

Uma revisão da Cochrane, publicada em 2020, avaliou os efeitos dos corretores de cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) (com ou sem potenciadores) em benefícios e malefícios clinicamente importantes em pessoas com fibrose cística, de

qualquer idade com mutações de CFTR de classe II (mais comumente F508del). Foram analisados 19 ECRs (2959 participantes). Os revisores concluíram que não há evidências suficientes de que a monoterapia com corretor tenha efeitos clinicamente importantes em pwCF com F508del/F508del. Ambas as terapias duplas (lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor) resultam em melhorias semelhantes na qualidade de vida e na função respiratória com menores taxas de exacerbação pulmonar. Lumacaftor-ivacaftor foi associado a um aumento na falta de ar transitória precoce e aumentos de longo prazo na pressão arterial (não observado para tezacaftor-ivacaftor). Tezacaftor-ivacaftor tem um melhor perfil de segurança, embora faltem dados em crianças menores de 12 anos. Nesta população, lumacaftor-ivacaftor teve um impacto importante na função respiratória sem preocupações de segurança imediatas aparentes; mas isso deve ser equilibrado com o aumento da pressão arterial e a falta de ar observados em dados de adultos de longo prazo ao considerar lumacaftor-ivacaftor. Há evidências de alta qualidade de eficácia clínica com provavelmente pouca ou nenhuma diferença nos EAs para terapia tripla (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) em pwCF com uma ou duas variantes de F508del com 12 anos ou mais. Mais RCTs são necessários em crianças (menores de 12 anos) e aquelas com função respiratória mais grave.

O TRIKAFTA foi aprovado pela FDA - EUA, NHS – Inglaterra, EMEA – Europa.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

- Controle e estabilidade da doença
- Melhora da saúde e qualidade de vida

5.3. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O medicamento tem algum grau de benefício clínico nos estudos disponíveis até o momento. O seu elevado custo diante de uma perspectiva limitada de benefício não estabelece um parâmetro apropriado de custo-efetividade numa perspectiva populacional. Uma análise mais apropriada nesse sentido ainda precisa ser realizada pela CONITEC - e o medicamento ainda carece de valor estabelecido para sua comercialização no país.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators?search=Cystic%20fibrosis%20and%20Trikafta%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2807878945

Cystic fibrosis: NHS England strikes deal to offer triple combination treatment BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2643> (Published 01 July 2020)

Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev. 2020;12:CD010966. Epub 2020 Dec 17.

Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP