



RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

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

TEZACFTOR-IVACAFTOR

para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações:

P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F,
R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T

2022 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 e Inovações em
Saúde – DGITIS

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: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Incorporação de Tecnologias –
CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Clarice Moreira Portugal

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde – SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, produtos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

TEZACAFITOR-IVACAFITOR

para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais com mutação F508del do gene CFTR em homozigose ou com mutação F508del e uma das seguintes mutações: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T

O QUE É A FIBROSE CÍSTICA?

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética que causa o desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor. Esse processo pode gerar infecções pulmonares e, eventualmente, insuficiência respiratória, além de também atingir o pâncreas, fígado, intestino e o sistema reprodutivo. Ou seja, a FC é uma doença grave e rara e que pode afetar vários sistemas do organismo, tendo impacto negativo sobre a qualidade de vida de pacientes e dos seus familiares, além de reduzir significativamente a sobrevida das pessoas com essa condição de saúde.

A gravidade e a frequência das manifestações da doença variam bastante entre os pacientes, que geralmente apresentam sintomas já nos primeiros anos de vida. Tosse crônica, excesso de gordura nas fezes e “suor salgado” são alguns deles. Ao nascer, entre 10% e 18% dos pacientes podem apresentar bloqueio no intestino delgado causado por conteúdo intestinal denso e viscoso. Diante dessa manifestação, deve-se investigar, pois 90% acabam sendo diagnosticados como casos de FC.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e que, aos poucos, passa a apresentar escarro mucoso ou rico em pus. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se pelo aumento da frequência ou intensidade da tosse, respiração acelerada, dificuldade de respirar ou falta de ar, mal-estar, falta de apetite, febre e perda de peso. Na fase final da doença, podem ocorrer eventos como insuficiência respiratória e o aumento do ventrículo direito do coração, que pode levar à hipertensão arterial pulmonar. Outros sintomas observados são inflamação permanente dos seios da face (semelhante à sinusite), que está presente em quase 100% dos pacientes, e inflamação nasal recorrente, que ocorre em cerca de 20% dos

casos, podendo ser a primeira manifestação da doença. No sistema reprodutor, pode haver puberdade tardia, infertilidade em até 95% dos homens (devido ao bloqueio à passagem dos espermatozoides) e diminuição da fertilidade em mulheres.

A FC pode se manifestar em todos os grupos étnicos, mas se apresenta com maior frequência entre a população caucasiana (branca). Estima-se que haja cerca de um caso para cada 3.000 nascidos vivos, mas esses valores variam de acordo com a região. Enquanto na União Europeia há em torno de um caso para 2.000 a 3.000 nascidos vivos, nos Estados Unidos da América (EUA) tem-se cerca de um caso para cada 3.500 nascidos vivos. Já no Brasil se estima que haja um caso para cada 7.000 nascidos vivos.

COMO OS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA SÃO TRATADOS NO SUS?

O diagnóstico de FC baseia-se em achados clínicos, sendo confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto no suor ou pelo estudo genético com a identificação de mutações responsáveis pela doença. Sabe-se que existem mais de 2.000 mutações ligadas à FC, sendo a F508del a mais comum delas. O principal teste para o diagnóstico de FC é o que mede as concentrações de cloreto no suor. Os valores acima de 60 mEq/L em qualquer faixa etária indicam diagnóstico de FC, enquanto os valores entre 30 e 59 mEq/L são considerados intermediários, devendo ser realizado o estudo genético para estabelecer ou descartar o diagnóstico. Quando as concentrações de cloreto no suor estão abaixo de 29 mEq/L, considera-se improvável o diagnóstico de FC. Em recém-nascidos, o teste pode ser repetido se indicado por histórico familiar ou se ocorrerem sintomas que apontem para a possibilidade de FC.

No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da FC aborda as manifestações pulmonares e a insuficiência pancreática. Em casos de manifestações pulmonares, o PCDT inclui o uso de alfadornase para todos os pacientes com diagnóstico confirmado. A alfadornase torna o muco das vias aéreas menos viscoso, o que facilita o seu desbloqueio e, assim, a respiração. Dessa forma, o seu uso contínuo contribui para a manutenção ou melhora da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações respiratórias e melhora da qualidade de vida.

No caso de identificação de *Pseudomonas aeruginosa* – bactéria que frequentemente causa infecções em pacientes com FC e que está associada ao comprometimento progressivo da função pulmonar e aumento da mortalidade em adolescentes e adultos –, é recomendada a terapia com antibióticos por via inalatória, mais especificamente com tobramicina. A ideia é que esse tratamento estabilize ou mesmo restaure a função pulmonar. Com ele, a tobramicina fica em maior concentração nas vias aéreas, mostrando-se uma alternativa menos tóxica para o organismo do que outros antibióticos.

Quando ocorre insuficiência pancreática, recomenda-se o uso da pancreatina, que promove o aumento da absorção de gordura e demais nutrientes, de forma que as evacuações ficam menos frequentes, há melhora na consistência das fezes e ganho de peso.

Vale destacar que o PCDT de Fibrose Cística (em atualização) não faz menção ao uso de medicamentos direcionados para a proteína CFTR (do inglês *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* - CFTR), que é responsável por regular a entrada de cloreto nas células. De todo modo, em dezembro de 2020, a Conitec recomendou a incorporação do modulador de CFTR ivacaftor 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 S549R20.

MEDICAMENTO ANALISADO: TEZACAFTOR-IVACAFTOR

Os medicamentos tezacaftor e ivacaftor agem de forma complementar. O tezacaftor aumenta a quantidade de proteína CFTR disponível na superfície das células. O ivacaftor, por sua vez, potencializa a ação da proteína CFTR, o que contribui para melhorar o transporte de cloreto. Seu uso combinado, portanto, leva a uma maior disponibilidade e melhor atividade da proteína CFTR na superfície celular, favorecendo o transporte de cloreto e minimizando as consequências orgânicas da FC.

A análise de evidências científicas se amparou em dois estudos. Em um deles, pôde-se notar que o uso de tezacaftor-ivacaftor proporcionou melhora de 5,1 pontos no domínio respiratório até a semana 24 quando comparado ao placebo (substância sem ingredientes ativos usada em pesquisas clínicas como se fosse o medicamento em estudo). No segundo estudo, notou-se uma diferença de 11,1 pontos quando se considera o período de início do estudo até as semanas 4 e 8 a favor do tezacaftor-ivacaftor. Essa medida se baseia no instrumento CFQ-R (do inglês *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Application*). Ele foi desenvolvido especificamente para pacientes com FC e busca medir o impacto geral da doença na saúde, vida diária, bem-estar e sintomas. Ele inclui pontuações padronizadas que variam de 0 a 100 diversos aspectos, tais como: função física, funcionalidade geral, vitalidade, percepções de saúde, funções emocionais e sociais, imagem corporal, distúrbios alimentares, carga de tratamento e sintomas respiratórios e digestivos. Sendo assim, quanto maior a pontuação, maior é qualidade de vida no que diz respeito ao domínio avaliado.

Com relação à função respiratória, um dos estudos observou uma melhora com o uso de tezacaftor-ivacaftor, com uma diferença de 4% em um período de 24 semanas, em comparação ao placebo. No outro, verificou-se uma diferença a favor do tezacaftor-ivacaftor de 6,8% em 4 e 8 semanas em comparação com o placebo e de 2,1% em relação ao ivacaftor em uso isolado. Além disso, tezacaftor-ivacaftor proporcionou uma diminuição de 35% e 46% no risco de ocorrência de exacerbações pulmonares em cada um dos estudos. Em relação ao estado nutricional dos pacientes, não foram observadas diferenças significativas.

No que diz respeito à concentração de cloreto no suor, uma das pesquisas verificou que o tezacaftor-ivacaftor apresentou uma redução de 10,1 mmol/L. Já na outra, a redução do cloreto no suor observada foi de 9,5 mmol/L (em comparação com placebo) e 5,1 mmol/L (quando comparado ao ivacaftor). Não foram identificados óbitos nos estudos e a frequência de eventos adversos foi menor entre os pacientes do grupo tezacaftor-ivacaftor do que entre os que fizeram uso do ivacaftor isolado ou placebo.

Ou seja, de maneira geral, houve resultados favoráveis ao tezacaftor-ivacaftor em relação aos seguintes aspectos: função respiratória, diminuição no risco de ocorrência de exacerbações pulmonares, concentração de cloreto no suor. Esses resultados foram obtidos quando o tezacaftor-ivacaftor foi comparado ao placebo e também ao ivacaftor usado isoladamente. Quanto ao estado nutricional dos pacientes, não foram observadas diferenças significativas, embora tenha sido observado maior ganho de Índice de Massa Corporal (IMC) no grupo de pacientes tratados com tezacaftor-ivacaftor em relação aos demais.

Quando são considerados os anos de vida ganhos com o uso do tezacaftor-ivacaftor e os anos de vida com qualidade, chega-se a um valor de um acréscimo de gastos de R\$ 1.549.120,03 por ano de vida ganho e de R\$ 1.580.752,23 por ano de vida com qualidade adicional. Esses valores, porém, consideraram a isenção de impostos, logo, podem ser superiores quando os impostos são considerados. Nesse caso, pode haver um aumento de 18% (considerando somente o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços - ICMS) a 32,3% (contando com a incidência de todos os tributos). Ou seja, tezacaftor-ivacaftor é mais eficaz e mais caro em comparação ao tratamento padrão isoladamente.

Em se tratando do impacto da possível incorporação para os cofres públicos, estimou-se que ela resultará em um aumento de gastos no valor de R\$ 592.270.679,72 acumulados ao longo de cinco anos. No entanto, este valor pode ser ainda maior, se forem considerados os impostos. Nesse caso, esse valor sofreria um aumento 18% a 32,3%, o que pode fazer com que esse impacto varie de R\$ 698.879.402,07 a R\$ 783.574.109,27 em cinco anos.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/08/2021 a 27/08/2021. Quatro pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A paciente inicia seu relato afirmando não ter qualquer tipo de vínculo com a indústria e enfatiza como, convivendo com uma doença que não tem cura, o medicamento Symdeko® (nome comercial do medicamento tezacaftor-ivacaftor) mudou sua vida. A paciente, de 40 anos de idade, lembra que chegar a essa idade é algo pouco frequente para pessoas com FC, pois, em geral, as pessoas com essa doença sobrevivem por aproximadamente vinte anos. Ela conta que sempre trabalhou e estudou, mas com a progressão da doença começou a ficar muito cansada e “não ter mais vitalidade” (sic). Traz ainda que não conseguia dormir e, para isso, precisava ficar praticamente sentada na cama devido à sua dificuldade para respirar. Além disso, acordava durante a noite com falta de ar por causa do excesso de muco, tossindo a ponto de vomitar. Por isso, ela já acordava muito cansada e indisposta, não conseguindo dar conta de suas atividades de trabalho. Ela também cursava faculdade à noite, o que mostra que tinha uma vida ativa que ela perdeu devido à sua condição de saúde. Além disso, ela se engasgava com a secreção ao falar com as pessoas e chegava mesmo a evitar rir para não ter mais episódios de tosse. Na mesma linha, conta que não conseguiu realizar seus sonhos, como o de ser mãe.

Ela informa que fazia uso de nebulização com tobramicina e alfadornase e isso ajudava. No entanto, ela chegava a fazer cinco nebulizações por dia e em cada uma delas eliminava cerca de 190 mL (medida de um copo americano) de secreção. Com o tempo, ela percebeu que durante o dia, quando expelia o muco, ela melhorava à noite. No entanto, no dia seguinte não havia melhora e o acúmulo de secreção se repetia dia após dia.

Essa situação mudou quando ela teve acesso ao Symdeko®. Ela recebe periodicamente três caixas do medicamento, por via judicial. Atualmente, está na nona caixa. A paciente afirma que, com dez dias de uso dessa medicação, ela se levantou à noite com uma força que lhe surpreendeu. Ela se emociona ao falar que “não sabia o que era respirar” (sic) e que ali ela descobriu, pois até aquele momento apenas conseguia inspirar o ar e expectorar o muco. Com o uso do medicamento, conseguiu efetivamente respirar e passou a se sentir forte, com vontade de voltar a trabalhar e pensa em fazer um tratamento para engravidar. Ela fala que, a partir de agora, está vivendo e não apenas sobrevivendo.

Fez uso regular das primeiras três caixas e, com isso, conseguiu fazer atividades físicas, brincar com seus animais de estimação e até mesmo subir grandes lances de escadas. Quando faz isso, sente apenas o cansaço corporal, mas consegue manter a respiração. Também passou a fazer apenas uma nebulização por dia e reduziu o uso de enzimas pancreáticas devido às manifestações intestinais da doença, que também se regularizaram com o advento do Symdeko®. Todavia, houve um atraso de 45 dias para o recebimento da nova remessa, o que fez com que todos os seus sintomas retornassem. Por causa disso, teve de voltar a usar as medicações e fazer mais nebulizações.

Ela também coloca que teve Covid-19, mas sentiu apenas moleza no corpo e enjoo, não tendo nenhum tipo de alteração no nariz ou na garganta. Antes da medicação, ela tinha muito medo de ser infectada por esse vírus, pois achou que seria internada, entubada e poderia ficar com sequelas, como ocorreu com amigos seus que têm fibrose cística e tiveram Covid-19. Diante disso, ela afirma que o medicamento que usa foi “uma cura” (sic).

A paciente finaliza o relato ressaltando que respira e tem uma vida, destacando a importância de disponibilizar esse medicamento aos pacientes de FC, para que essas pessoas possam, como ela, ter uma vida e realizar seus sonhos. Ela contrapõe sua situação à do representante suplente, que não faz uso dessa medicação e que usa um respirador e está na fila de transplante. Nesse sentido, argumenta que, se ele tivesse acesso a esse tratamento, possivelmente não estaria na situação em que se encontra. Por fim, afirma que respirar é vida e que os pacientes com FC têm esse direito.

A seguir, foi questionada pelo Plenário a respeito dos efeitos adversos do medicamento e a paciente relata não ter sentido nenhum. É perguntado ainda se ela voltou a trabalhar e ela diz que já preparou seu currículo e que se sentiu segura de visitar seu pai no hospital, que estava com câncer durante a pandemia. Segundo ela, isso só foi possível por estar utilizando o medicamento em questão. Reforça ainda como se sente forte com ele. O Plenário também questiona se a paciente conhece outras pessoas com FC que usam essa medicação; se sim, quantos são e se essas pessoas percebem resultados semelhantes aos que ela relata. A paciente responde

que sabe de uma pessoa que usa, com quem ainda não teve contato, e que saiu da fila de transplante depois de usar o medicamento. Coloca, então, que essas pessoas, tal como ela, estão bem e começando a viver.

Perguntou-se ainda se antes do Symdeko® ela havia feito uso do ivacaftor isoladamente. A paciente responde que não usou e que fazia uso de tobramicina, duas vezes ao dia, pois chegou a ser infectada por quatro bactérias ao mesmo tempo e até por bactérias encontradas em ambientes hospitalares de cuidado intensivo. Traz também que usou solução salina hipertônica e alfadornase para diluição das secreções. Ela declara que o processo de recuperação dessas infecções foi muito difícil e que, com o Symdeko®, seu organismo ficou muito mais forte e resistente. Traz ainda que, como todas as pessoas com FC, faz exames periódicos de cultura de escarro e que conseguia encher o pote de coleta da amostra rapidamente, visto que produzia secreção em grande quantidade de forma constante. De todo modo, depois de um mês de uso do medicamento, ela não conseguiu expelir o escarro imediatamente, de maneira que precisou juntar “aos poucos” o conteúdo para preencher o pote. A seguir, foi perguntado há quanto tempo a paciente faz uso do medicamento. Ela responde que faz uso há nove meses e que está na última caixa, muito embora tenha havido atrasos no recebimento nesse intervalo, e que aguarda com ansiedade o recebimento da nova leva.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública. O vídeo da reunião pode ser acessado pelo link:

<https://www.youtube.com/watch?v=VrE2KojNuEI>

RECOMENDAÇÃO INICIAL

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação do tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística com 12 anos de idade ou mais tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. Este tema foi discutido durante a

105ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de fevereiro de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que há fragilidade na evidência científica apresentada e elevado impacto orçamentário.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 5, durante 20 dias, no período de 16/03/2022 a 04/04/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

Entre 16/3/2022 e 4/4/2022, foram recebidas 1.880 contribuições: 191 técnico-científicas e 1.689 sobre experiência ou opinião. Das 191 contribuições técnico-científicas recebidas, 190 discordaram da recomendação preliminar da Conitec e uma não opinou. A demandante, Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., apresentou uma nova proposta de preço da tecnologia, de R\$ 35.910,15 (embalagem com 56 comprimidos), enquanto o preço inicial proposto foi R\$ 47.501,47 (embalagem com 56 comprimidos). Considerando esse novo valor, haveria uma redução do impacto orçamentário de R\$ 207.586.700,24 (35,05%) em cinco anos. Sendo assim, ele passa a ser estimado em R\$ 384.683.979,48.

Quanto às contribuições sobre experiência ou opinião, 99% discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Os principais argumentos utilizados a favor da incorporação do medicamento foram: melhora da qualidade de vida do paciente e da família; falta de acesso ao medicamento, devido ao alto custo e/ou ao fato de não estar disponível no SUS; aumento da expectativa de vida; e pausa na progressão da doença. Além disso, comentou-se que as tecnologias disponíveis no SUS não param a progressão da doença e que o tratamento toma muito tempo diário, impedindo a realização de atividades cotidianas. Ainda assim, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudar a recomendação preliminar.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 5 de maio de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do tezacaftor-ivacaftor no tratamento de pacientes com Fibrose Cística (FC) com 12 anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T. Foram considerados a fragilidade na evidência científica apresentada e o elevado impacto orçamentário, além da ausência de contribuições da consulta pública que pudessem modificar a recomendação preliminar.

DECISÃO FINAL

Com base na recomendação da Conitec, a secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tezacaftor-ivacaftor para o tratamento de pacientes com fibrose cística (FC) com doze anos de idade ou mais que tenham duas cópias da mutação F508del, ou que tenham uma cópia da mutação F508del e pelo menos uma das seguintes mutações no gene da FC: P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220601_Relatorio_728_tezacaftor_ivacaftor_FC.pdf