

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Agosto / 2022

Ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Versão Preliminar

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia,

segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1- Estimativa da população com fibrose cística elegível para o tratamento com ivacaftor, sob a perspectiva epidemiológica, entre 2022 e 2026, com inclusão do teste de suor.....	15
---	----

QUADRO

Quadro 1 - Recomendações para assegurar a qualidade na realização do teste do suor.....	11
Quadro 2 - Custos do procedimento.....	14

FIGURA

Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada.

Versão Preliminar

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	9
4.2	CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10).....	10
4.3	DIAGNÓSTICO	10
4.3.1.	TRIAGEM NEONATAL	10
4.3.2.	CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA	10
5.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA.....	12
6.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	13
6.1	Impacto orçamentário.....	13
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	16
8	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	16
9.	REFERÊNCIAS.....	17

Versão Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Algumas demandas de avaliação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) são analisadas pela Conitec de forma simplificada. Esta demanda se enquadra nesse critério, por se tratar de uma solicitação de ampliação de uso de um procedimento já incorporado no SUS. Desse modo, este relatório se refere à avaliação da Ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos, demandada pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) / Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), do Ministério da Saúde (MS), por meio do Despacho Nº 76/2021/CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS, constante no processo 25000.137686/2021-57.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão Preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dosagem de cloreto no suor.

Indicação: Pacientes com fibrose cística a partir de seis anos.

Demandante: Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS) / Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Contexto: A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética em que se observa desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células que produzem as secreções do corpo, como muco e suor. Como resultado do acúmulo de muco e consequente proliferação de patógenos, observa-se como principais sintomas: tosse crônica, pneumonia de repetição, diarreia, pólipos nasais, e déficits de peso e estatura. O diagnóstico é feito a partir da sintomatologia apresentada, teste do suor e testagem genética. O novo PCDT de FC encontra-se em fase de atualização. Nele é preconizado o uso do ivacaftor para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, já incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS).

Justificativa da demanda: No intuito de atualizar o referido PCDT, a Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) considerou as informações do Relatório de Recomendação e também a opinião de especialistas, os quais ratificaram a necessidade do exame para avaliação da resposta ao tratamento com ivacaftor. Contudo, ao verificar a disponibilidade do exame de dosagem de cloreto no suor para pacientes com FC, a CGPCDT identificou apenas o procedimento 02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR, o qual é restrito aos pacientes com, no máximo, dois anos de idade. Deve-se atentar também que o procedimento se encontra vinculado a triagem neonatal, sendo necessário seu uso mais amplo.

Impacto orçamentário: Para a ampliação de uso do teste do suor, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 9.031 no primeiro ano e R\$ 14.405 no ano de 2026, o que de forma geral representa um aumento de 0,017% no resultado amplo do orçamento. Já o impacto orçamentário incremental acumulado nos 5 anos da ampliação do teste é estimado em mais de R\$ 58,8 mil ao orçamento.

Considerações finais: Considerando que o medicamento ivacaftor é preconizado para pacientes a partir de seis anos de idade, verifica-se que o procedimento atualmente disponível no SUS não possibilita o atendimento desta população, uma vez que a idade máxima permitida é de dois anos. Ressalta-se que aqueles pacientes que não apresentarem melhora nos níveis de cloro no suor após exposição ao ivacaftor não devem continuar recebendo o medicamento pela baixa chance de apresentar resposta clínica. Portanto, a realização do exame é fundamental para que haja o uso racional do medicamento. Como apresentado sua inclusão possui um baixo impacto financeiro no orçamento total. Dessa forma, entende-se como um procedimento necessário para o completo tratamento da FC aos pacientes atendidos no SUS.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de agosto de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A fibrose cística (FC) é uma doença genética com acometimento multissistêmico e impacto significativo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes¹. Estima-se que existam mais de 90.000 doentes com FC no mundo², e a incidência no Brasil é amplamente variável, conforme a região geográfica e o grau de miscigenação populacional, sendo entre 1:1.000 nos estados da região sul até 1:10.000 em São Paulo³. Dados da triagem neonatal de Santa Catarina mostram a incidência de FC variando entre 1:6.165 e 1:3.684 nos anos de 2004 a 2008⁴. O rastreamento obrigatório da FC pelo teste de triagem neonatal, com dosagem do tripsinogênio imunorreativo, vem ampliando e consolidando esses dados.

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 país⁵. O registro tem acesso protegido e conta com dados demográficos, diagnósticos, genéticos, terapêuticos e de evolução da doença, com divulgação periódica. O REBRAFC mostra uma distribuição heterogênea de pacientes no País, com maior número de casos nas regiões sudeste e sul (68% dos casos). O número de novos diagnósticos tem oscilado entre 250 e 300 casos por ano. A maioria dos pacientes brasileiros é jovem, com mediana de idade de 12,7 anos, mas o número de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos vem crescendo, compreendendo mais de 25% do total de casos em 2018⁵.

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^{1,6-8}.

Um grande aumento do conhecimento sobre o perfil genético dos pacientes ocorreu no Brasil nos últimos anos. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes cadastrados na base de dados do REBRAFC contaram com estudo de genotipagem⁵.

Apesar desses avanços, a FC está associada a morbidade significativa e elevada mortalidade¹²⁻¹⁴, e o acesso a serviços de saúde para o seu diagnóstico e tratamento é heterogêneo¹⁴. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares
- E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1. TRIAGEM NEONATAL

O diagnóstico da FC pode ser feito a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) ou quando há suspeita clínica, conforme a Figura 1¹⁴⁻¹⁶. Esse algoritmo baseia-se na quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo (TIR) em duas dosagens, sendo a segunda, obrigatoriamente, realizada até os 30 dias de vida¹⁴. Os valores de corte da dosagem dos níveis de TIR são definidos pelos laboratórios responsáveis. Frente a duas dosagens elevadas (positivas), está indicado o teste do suor, para confirmação ou exclusão diagnóstica da FC. É importante ressaltar que a triagem neonatal para FC identifica os recém-nascidos com risco da doença, mas não confirma o diagnóstico. O índice de testes falso-positivos pelo algoritmo empregado no Brasil (duas dosagens de TIR) é bastante alto. Por outro lado, a triagem neonatal negativa não exclui o diagnóstico de FC^{14,16}.

4.3.2. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Teste do Suor

O teste do suor (dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor) é o método de escolha no Brasil para o diagnóstico dos casos positivos na triagem neonatal. Trata-se de um exame relativamente simples, mas que, no entanto, demanda treinamento e equipamento adequados para sua correta realização e interpretação^{14,17}.

O teste do suor envolve quatro etapas:

- I. Estimulação da sudorese pela iontoforese por pilocarpina;
- II. Coleta do suor em gaze, papel-filtro ou espirais de plástico (*macroduct*);
- III. Avaliação da quantidade coletada (miligramas ou microlitros); e
- IV. Análise quantitativa da concentração de cloro no suor.

São elegíveis para este teste os indivíduos com idade superior a duas semanas e peso superior a 3 kg¹⁷. O teste do suor deve ser adiado em situações de doença aguda grave, desidratação, edema ou alterações cutâneas extensas em que não haja área disponível de pele sã para a coleta. Resultados falso-positivos do teste do suor são incomuns, estando

associados a questões técnicas do exame e, raramente, a hipotireoidismo, pseudo-hipoaldosteronismo ou uso de topiramato¹⁸. Resultados falso-negativos também são descritos por questões técnicas ou em pacientes com desnutrição grave.

O teste do suor é considerado **positivo** quando a dosagem de cloro é maior que 60 mmol/L e **negativo**, quando menor que 30 mmol/L. Resultados do teste do suor entre 30 e 59 mmol/L são considerados **inconclusivos** e requerem encaminhamento para um centro de referência especializado, para testes adicionais (genéticos, por exemplo). Preconiza-se o controle de qualidade interno e externo dos laboratórios responsáveis por esse teste, com o mínimo de 100 testes/ano (mínimo de dez testes/ano/técnico) e com, no máximo, 5% das amostras totais com coleta insuficiente¹⁷. As recomendações para garantir a qualidade do teste encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Recomendações para assegurar a qualidade na realização do teste do suor¹⁷.

Etapa	Descrição
Estímulo da sudorese	<ul style="list-style-type: none"> • Por meio da iontoforese, utilizando-se nitrato de pilocarpina na concentração de 2-5 g/L da solução ou discos de pilocarpina em gel. • Corrente máxima: quatro mA • Tempo de estímulo: cinco minutos.
Coleta do suor	<ul style="list-style-type: none"> • Em papel filtro ou gaze esterilizada sem cloretos ou em microtúbulos (espirais de plástico/<i>macroduct</i>). • Tempo máximo de coleta: 30 minutos. • Quantidade mínima da amostra: 75 mg ou 15 microlitros. • Armazenamento da amostra: pode ser feito em tubos plásticos para microcentrifuga ou testes de biologia molecular por até 72 horas. • Não se devem misturar amostras distintas (oriundas de cada um dos braços, por exemplo).
Análise do suor	<ul style="list-style-type: none"> • Dosagem quantitativa de cloreto* <ul style="list-style-type: none"> ○ Cloridrômetro (técnica de eleição). ○ Titulometria (método de <i>Schales&Schales</i>) – abandonada em diversos países porque emprega mercúrio com risco ao profissional, além de estar associada a erros frequentes.
Laudos	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do paciente e do médico requisitante. • Dia e horário da coleta e do resultado. • Peso ou volume do suor coletado. • Método de análise do suor. • Valor de cloreto (mmol/L). • Valores de referência da normalidade.

* Eletrodos de íons seletivos, espectrometria de massa ou cromatografia líquida de alto desempenho são técnicas alternativas descritas para dosagem de cloro no suor, mas sua utilização não é disseminada.

A análise qualitativa ou medida da condutividade do suor, apesar de demonstrar alta concordância com a dosagem quantitativa do cloro, ainda é considerada um teste de triagem para a FC. Tem como vantagens a fácil execução e o resultado imediato. Preconiza-se a realização do teste quantitativo quando os resultados de condutividade forem ≥ 50 mmol/L¹⁹.

Como a apresentação clínica da FC pode ser bastante variável, um alto grau de suspeição é fundamental para evitar um diagnóstico tardio, com graves consequências para a saúde do paciente. No Brasil, mesmo entre profissionais da saúde, o conhecimento sobre essa doença ainda é relativamente escasso. Isso resulta na diferença da mediana de idade ao diagnóstico observada entre pacientes diagnosticados por meio da triagem neonatal (quatro meses) e pacientes diagnosticados clinicamente (quatro anos)⁵. Preconiza-se o teste do suor para indivíduos com sinais e sintomas sugestivos da doença e para familiares de primeiro grau de portadores de FC^{14,16}.

5. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de FC, publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 08 de 15/08/2017, está em fase de atualização devido à incorporação do medicamento ivacaftor para pacientes acima de 6 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 68, de 30 de dezembro de 2020.

Conforme dispõe o Relatório de Recomendação nº 581, para avaliação da resposta do paciente ao medicamento, após 3 meses de utilização do ivacaftor, deve ser realizado o teste do suor (cloridômetro), entre outros.

Além disso, o referido Relatório estabelece como critérios objetivos de resposta para continuidade ou suspensão do tratamento com ivacaftor, as seguintes condições:

- a) Redução de, pelo menos, 30 mmol/L na dosagem de cloretos no suor (cloridrômetro) OU
- b) Aumento do VEF1 igual ou superior a 5% do valor prévio.

A fim de atualizar o referido PCDT, a Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) considerou as informações do Relatório de Recomendação e também a opinião de especialistas, os quais ratificaram a necessidade do exame para avaliação da resposta ao tratamento com ivacaftor. Contudo, ao verificar a disponibilidade do exame de dosagem de cloreto no suor para pacientes com FC, a CGPCDT identificou apenas o procedimento 02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR, o qual é restrito aos pacientes com, no máximo, dois anos de idade e é vinculado à triagem neonatal dos pacientes, conforme imagem a seguir:

Procedimento

Procedimento: 02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR

Grupo: 02 - Procedimentos com finalidade diagnóstica
 Sub-Grupo: 02 - Diagnóstico em laboratório clínico
 Forma de Organização: 11 - Exames para triagem neonatal

Competência: 12/2017 [Histórico de alterações](#)

Modalidade de Atendimento: Ambulatorial
 Complexidade: Média Complexidade
 Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)
 Sub-Tipo de Financiamento:
 Instrumento de Registro: BPA (Individualizado)
 Sexo: Ambos
 Média de Permanência:
 Tempo de Permanência:
 Quantidade Máxima: 2
 Idade Mínima: 0 meses
 Idade Máxima: 2 anos
 Pontos:
 Atributos Complementares:

Valores			
Serviço Ambulatorial:	R\$ 150,00	Serviço Hospitalar:	R\$ 0,00
Total Ambulatorial:	R\$ 150,00	Serviço Profissional:	R\$ 0,00
		Total Hospitalar:	R\$ 0,00

Considerando que o medicamento ivacaftor é preconizado para pacientes a partir de seis anos de idade, verifica-se que o procedimento atualmente disponível no SUS não possibilita o atendimento desta população, uma vez que a idade máxima permitida é de dois anos. Ressalta-se que aqueles pacientes que não apresentarem melhora nos níveis de cloro no suor após exposição ao ivacaftor não devem continuar recebendo o medicamento pela baixa chance de apresentar resposta clínica. Portanto, a realização do exame é fundamental para que haja o uso racional do medicamento.

Diante do exposto, solicitou-se à CGATS a avaliação da ampliação do procedimento de dosagem de cloro no suor, a fim de que ele possa contemplar a avaliação de resposta dos pacientes que utilizarão ivacaftor para o tratamento de FC.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do procedimento de dosagem de suor para pacientes com FC no SUS. Esta análise de impacto orçamentário (AIO) adotou a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026), conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológica de AIO do Ministério da Saúde (16).

Uma vez que se trata da avaliação da ampliação de uso de um procedimento já incorporado no SUS, as estimativas quantos aos custos foram feitas baseadas nos valores apresentados pela tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Quadro 2 - Custos do procedimento.

Descrição do Procedimento	Código	Valor total hospitalar	Competência	Fonte
Dosagem de cloreto no suor	02.02.11.014-1	150,00	12/2017	SIGTAP, 2022

Fonte: Elaboração própria. Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202110141/12/2017>

Tomou-se por base a análise de impacto orçamentário apresentada no Relatório de Recomendação para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentaram uma das seguintes mutações no gene *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), cuja aprovação ocorreu em 31 de dezembro de 2020.

O relatório de incorporação apresentou análise de impacto orçamentário para estimar os recursos financeiros necessários para a implementação do ivacaftor no cuidado a pacientes com FC acima de 6 anos, que apresentaram mutações *gating* no gene *CFTR* na perspectiva do SUS.

Foram incluídos os custos diretos relacionados ao medicamento e tratamento padrão, por horizonte temporal de 5 anos (de 2019 a 2023). A análise apresentada, todavia, tratou de atualizar os valores com a perspectiva de impacto para os anos de 2022 a 2026. Assim para a estimativa da população-alvo, foi utilizada a perspectiva epidemiológica, com base nas perspectivas do IBGE, em que inicialmente estimou-se o total de casos esperados, a partir da incidência e da expectativa de vida dos pacientes. A partir da prevalência estimada para o primeiro ano, aplicou-se a incidência anual de 1,19% e subtraiu-se a mortalidade (1,56% da prevalência). Dessa forma, estimou-se a prevalência da FC entre 12.629 pacientes em 2022 e 12.145 em 2026.

Foram apresentados o acesso a diagnóstico, genotipagem e tratamento, e a restrição para o genótipo elegível e idade acima de 6 anos. Assim em 2022, 40% dos pacientes com FC estavam em tratamento ativo no SUS, de acordo com o DATASUS. Para os anos seguintes, aplicou-se taxa de crescimento anual representada no crescimento no conjunto de pacientes incluídos no DATASUS. Assim, a projeção de acesso variou entre 40% em 2019 até 48% em 2026. Para o acesso específico à genotipagem, estimou-se entre 80% e 88% no mesmo período. Dos pacientes com genotipagem conduzida, referencia-se que 3% teriam mutações *gating*, elegíveis para o tratamento com ivacaftor, de acordo com o REBRAFC. Para a restrição por faixa etária, foi considerado a proporção da população geral, entre 77% e 78%. A absorção da tecnologia foi estimada entre 60% e 80%. A projeção da população, na perspectiva epidemiológica, está apresentada na Tabela 1.

TABELA 1- ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM FIBROSE CÍSTICA ELEGÍVEL PARA O TRATAMENTO COM IVACAFTOR, SOB A PERSPECTIVA EPIDEMIOLÓGICA, ENTRE 2022 E 2026, COM INCLUSÃO DO TESTE DE SUOR.

	2022	2023	2024	2025	2026
Nascidos vivos	2.686.931,442	2.662.331,629	2.636.834,175	2.610.597,651	2.584.058,822
% Incidência	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%	0,0119%
Casos novos	320	317	314	311	308
Óbitos	197	195	193	191	189
Prevalência	12.629	12.513	12.393	12.270	12.145
Acesso da FC ao SUS	40%	42%	44%	46%	48%
	5.051	5.255	5.453	5.644	5.830
Genotipagem	86%	88%	88%	88%	88%
	4.344	4.625	4.799	4.967	5.130
Mutação <i>gating</i>	3%	3%	3%	3%	3%
	130	139	144	149	154
Idade >6 anos	77%	78%	78%	78%	78%
	100	108	112	116	120
Absorção da tecnologia	60%	65%	70%	75%	80%
	60	70	79	87	96
Custo por paciente	R\$ 882.229,40	R\$ 882.229,40	R\$ 882.229,40	R\$ 882.229,40	R\$ 882.229,40
Impacto orçamentário	R\$ 53.119.948,16	R\$ 62.058.705,55	R\$ 69.344.408,68	R\$ 76.901.879,09	R\$ 84.724.991,47
Inclusão do teste suor	R\$ 9.031,66	R\$ 10.551,46	R\$ 11.790,20	R\$ 13.075,15	R\$ 14.405,27
Novo Impacto	R\$ 53.128.979,82	R\$ 62.069.257,00	R\$ 69.356.198,88	R\$ 76.914.954,24	R\$ 84.739.396,74
Aumento em %	0,0170%	0,0170%	0,0170%	0,0170%	0,0170%

Com a posologia de 150 mg de ivacaftor a cada 12 horas, a apresentação de embalagem contendo 56 comprimidos dura 28 dias. Assim, são necessárias 13 embalagens por paciente ao ano. Ao custo proposto de R\$ 67.863,80 por embalagem, o custo anual do tratamento com ivacaftor é de R\$ 882.229,40. Considerando a estimativa populacional apresentada, o impacto orçamentário com a incorporação do ivacaftor seria entre R\$ 53,11 milhões para atender 60 pacientes no ano de 2022 e R\$ 84,72 milhões para atender 96 pacientes em 2026.

Ao solicitar a mudança na cobertura do procedimento, com uso para a faixa etária acima de 6 anos, deve-se incluir o custo do uso de 1 teste por paciente, no valor registrado no SIGTAP de R\$ 150,00 por exame. Dessa maneira o impacto orçamentário tem um aumento para R\$ 53,12 milhões no primeiro ano e R\$ 84,73 milhões para 2026, o que de forma geral representa um aumento de 0,017% no resultado final do orçamento.

O impacto orçamentário acumulado nos 5 anos estimado com a inclusão do teste de suor, muda de R\$ 346,149 milhões para R\$ 346,208 milhões, ou seja, o teste de suor por si, impacta a mais R\$ 58,8 mil ao orçamento.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O novo PCDT de FC encontra-se em fase de atualização. Nele é preconizado o uso do ivacaftor para o tratamento da FC em pacientes com idade ≥ 6 anos e ≥ 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, já incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS).

No intuito de atualizar o referido PCDT, a Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT) considerou as informações do Relatório de Recomendação e também a opinião de especialistas, os quais ratificaram a necessidade do exame para avaliação da resposta ao tratamento com ivacaftor. Contudo, ao verificar a disponibilidade do exame de dosagem de cloreto no suor para pacientes com FC, a CGPCDT identificou apenas o procedimento 02.02.11.014-1 - DOSAGEM DE CLORETO NO SUOR, o qual é restrito aos pacientes com, no máximo, dois anos de idade e é vinculado à triagem neonatal dos pacientes.

Dessa forma, para a ampliação de uso do teste do suor, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R\$ 9.031 no primeiro ano e R\$ 14.405 no ano de 2026, o que de forma geral representa um aumento de 0,017% no resultado amplo do orçamento. Já o impacto orçamentário incremental acumulado nos 5 anos da ampliação do teste é estimado em mais de R\$ 58,8 mil ao orçamento.

8 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de agosto de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável ampliação de uso da dosagem de cloreto no suor para pacientes com fibrose cística a partir de seis anos.

9.REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015/05/14. 2015;1:15010.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2019/09/27. 2020;8(1):65–124.
3. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros.* 2007/06/04. 2008;7(1):15–22.
4. Nunes AK, Wachholz RG, Rover MR, Souza LC. [Prevalence of disorders detected by newborn screening in Santa Catarina]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(5):360–7.
5. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2018. 2020.
6. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjee Singh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell.* 1992;68(4):809–18.
7. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature.* 2006;440(7083):477–83.
8. Quinton PM. The neglected ion: HCO₃⁻. *Nat Med.* 2001;7(3):292–3.
9. Cystic Fibrosis Mutation Database.
10. Welcome to CFTR2 | CFTR2.
11. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):58–65.
12. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2018 Mar;17(2):218–27.
13. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78.
14. Athanazio RA et al, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219–45.
15. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.
16. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019/11/03. 2019;40(6):701–14.
17. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007;151(1):85–9.

18. Siddaiah R, Thau E, Graff G. Effect of topiramate on sweat chloride level while screening for cystic fibrosis. *BMJ Case Rep.* 2018/09/05. 2018;2018.
19. Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde F V. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2014/01/31. 2014;13(5):528–33.
20. Brasil.Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 581/2020. 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 S549R. Brasília; 2020.

Versão Preliminar

