

Nota Técnica 49763

Data de conclusão: 08/10/2021 17:47:24

Paciente

Idade: 24 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Carlos Barbosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 49763

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ECULIZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: Eculizumabe 300 mg uso contínuo. Diluir 2 ampolas (600 mg) em sf 250 ml iv em 1 hora repetir por + 3 semanas. A partir da 5ª semana: diluir 3 ampolas (900 mg) em sf 250 ml iv em 1 hora repetir de 14 em 14 dias continuamente.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ECULIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Tratamento de suporte, e como alternativa potencialmente curativa transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico (TCTH-AL) aparentado (TCTHAL-AP) ou não aparentado (TCTH-AL-NAP).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ECULIZUMABE

Laboratório: ALEXION FARMACEUTICA BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS E SERVICOS DE ADMINISTRACAO

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 19.337,84

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ECULIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ECULIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Na HPN há uma expressão de células-tronco hematopoéticas com mutações no gene PIG-A que causam um bloqueio precoce na síntese de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI), responsáveis pela ligação de proteínas à superfície das hemácias. Consequentemente, as hemácias de pacientes com HPN têm uma deficiência de proteínas ligadas ao GPI. Esta deficiência é importante, em especial, pela ausência da proteína reguladora do complemento que bloqueia a formação de um complexo causador da hemólise, situação comum e persistente em pacientes com HPN que causa anemia, hemoglobinúria e complicações relacionadas à presença de hemoglobina livre no plasma, incluindo trombose e hipertensão pulmonar. O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que age inibindo a formação do referido complexo e, portanto, diminuindo a hemólise e consequente necessidade de transfusão sanguínea (1,4).

Há dois principais estudos sobre a eficácia do eculizumabe para HPN. O TRIUMPH (4) foi um ensaio clínico de fase III, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, com objetivo de avaliar se o eculizumabe estabilizava os níveis de hemoglobina e reduzia a necessidade de transfusão de pacientes dependentes de transfusão durante seis meses de tratamento, além de avaliar a hemólise intravascular e a qualidade de vida. Foram randomizados 87 pacientes na proporção 1:1 para receber placebo ou eculizumabe, na dosagem de 600 mg a cada semana por 4 semanas, seguido de dose de manutenção de 900 mg a cada 2 semanas. Todos os pacientes tinham diagnóstico de HPN e receberam pelo menos quatro transfusões durante os 12 meses anteriores. Destes 87 pacientes, dois no grupo intervenção não completaram o estudo e dez no grupo placebo descontinuaram a infusão por perceberem a falta de eficácia do tratamento, porém, eles permaneceram no estudo para monitoramento. Os dois principais desfechos de eficácia foram a estabilização dos níveis de hemoglobina e o número de bolsas de hemácias transfundidas. No final do período de tratamento, 49% dos pacientes no grupo eculizumabe apresentaram níveis de hemoglobina que permaneceram acima do limite pré-estabelecido de 7,7 mg/dL, mesmo na ausência de transfusões, enquanto no grupo placebo não houve estabilização dos níveis de hemoglobina em nenhum paciente ($P < 0,001$). Os níveis médios de hemoglobina mudaram de $10,0 \pm 0,2$ g/dL na linha de base para $10,1 \pm 0,2$ g/dL após 26 semanas no grupo eculizumabe e de $9,7 \pm 0,2$ g/dL na linha de base para $8,9 \pm 0,2$ g/dL no placebo ($P < 0,001$ por análise de modelo misto). Na semana 26, a mediana do número de bolsas de hemácias transfundidas por paciente foi 0 no grupo eculizumabe e 10 no grupo placebo ($P < 0,001$), com média de $3,0 \pm 0,7$ e $11,0 \pm 0,8$ bolsas, respectivamente. No período de seis meses anteriores ao estudo, a mediana de bolsas de hemácias transfundidas por paciente foi de 9,5 e 8,5 nos grupos eculizumabe e placebo, respectivamente. A mediana do tempo até a primeira transfusão foi significativamente maior em pacientes tratados com eculizumabe do que nos pacientes que receberam placebo ($P < 0,001$). A independência da transfusão foi alcançada por 51% dos pacientes do grupo eculizumabe e não foi alcançada em nenhum paciente no grupo placebo ($P < 0,001$). Além disso, o tratamento com eculizumabe foi

associado à melhoria da qualidade de vida.

O estudo SHEPHERD (5) foi um estudo clínico aberto desenhado para investigar a segurança e eficácia a longo prazo do eculizumabe. O desenho do estudo consistiu em um período de triagem de 2 semanas e um período de tratamento de 52 semanas (análise interina prevista para 26 semanas), e incluiu um total de 97 pacientes. A dose de uso do eculizumabe foi a mesma do estudo TRIUMPH. Os pacientes tratados com eculizumabe responderam com uma redução de 87% na hemólise, conforme medido pelos níveis de lactato desidrogenase ($P < 0,001$). O aumento no nível de hemoglobina ocorreu apesar da redução nas necessidades de transfusão de uma mediana de 8,0 unidades de concentrado de hemácias por paciente antes do tratamento para 0,0 unidades por paciente durante o estudo ($P < 0,001$). No geral, as transfusões foram reduzidas em 52% de uma média de 12,3 para 5,9 unidades de concentrado de hemácias por paciente. Quarenta e nove pacientes (51%) alcançaram independência na transfusão durante todo o período de 52 semanas.

O Ministério da Saúde publicou em 2019 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da HPN, que recomenda o uso do tratamento em indivíduos maiores de 14 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo (2). O paciente elegível ao tratamento com eculizumabe deve apresentar HPN hemolítica e comprovação de alta atividade da doença (lactato desidrogenase (LDH) $\geq 1,5$ vezes o limite superior e tamanho do clone $> 10\%$), além de pelo menos um dos seguintes critérios: (i) histórico de evento tromboembólico com necessidade de anticoagulação terapêutica (comprovado por exame de imagem), após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAAF) e neoplasias; (ii) anemia crônica demonstrada por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 7 mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 10 mg/dL com sintomas concomitantes de anemia, em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou (iii) hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35 , em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou; (iv) história de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular ≤ 60 mL/min/1,73 m², em que outras causas além da HPN foram excluídas; (v) gestação, evidenciada por beta-HCG > 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional (2). O PCDT exclui pacientes com síndromes de falência medular que apresentem contagem de plaquetas menores do que 20.000, contagem de reticulócitos abaixo de 25.000 e contagem de neutrófilos abaixo de 500, além de enumerar também critérios de suspensão do tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Maior estabilização dos níveis de hemoglobina, menos transfusões e melhoria da qualidade de vida, em comparação ao placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ECULIZUMABE

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Apesar do diagnóstico de clone HPN, nenhum exame ou relatório corroboram sinais de atividade da doença ou que a causa da anemia seja a hemólise (quebra de glóbulos vermelhos) ou mesmo anemia com intensidade suficiente para requerer transfusões sanguíneas. É razoável supor que a etiologia da anemia, no caso em tela, se deva principalmente à evolução clonal da anemia aplásica, resultando em síndrome mielodisplásica, que apresenta aparente boa resposta clínica aos tratamentos instituídos pelo prescritor com

níveis de hemoglobina consistentemente maiores do que 10 g/dL ao longo deste ano sem relato de transfusões. Tendo em vista benefício do eculizumabe em redução da demanda transfusional e prevenção de trombozes, não parece haver benefício para o caso em tela, o emprego desta medicação, que é onerosa, tem sua recomendação endossada pela CONITEC na presença de estigmas de alta atividade da doença.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 6 de dezembro de 2019;2019\(1\):97–104.](#)

[2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT \[Internet\]. Ministério da Saúde. \[citado 6 de outubro de 2021\]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>](#)

[3. Recomendações da Conitec \[Internet\]. \[citado 13 de setembro de 2021\]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>](#)

[4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 21 de setembro de 2006;355\(12\):1233–43.](#)

[5. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 15 de fevereiro de 2008;111\(4\):1840–7.](#)

[6. Eculizumab I CADTH \[Internet\]. \[citado 6 de outubro de 2021\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/index.php/eculizumab>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, e avaliação da paciente em serviço de referência para transplante alogênico de medula óssea, a paciente apresenta quadro de Síndrome Mielodisplásica pós Anemia Aplástica. Este diagnóstico é corroborado por exames que confirmam diagnóstico inicial de anemia aplástica (medula óssea hipocelular, celularidade de ~ 3%), mielograma com série megacariocítica ausente e presença de clone hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (diagnóstico por citometria de fluxo, tamanho estimado do clone de aproximadamente 30%) seguido de cariótipo com deleção do braço longo do cromossomo 7 (del7q), o que confirma evolução clonal da doença (1). Entre as terapêuticas administradas à paciente, estão ciclosporina, prednisona, filgrastima e ácido fólico. Anexado ao processo estão diversos hemogramas datados deste ano com níveis de hemoglobina que oscilaram entre 9,5 g/dL e 12,0 g/L, contagem de plaquetas variáveis entre 22,000/mL e 44,000/mL e contagens de neutrófilos normais. Em nenhum dos exames fornecidos constam provas de hemólise (contagens de reticulócitos, desidrogenase láctica, bilirrubinas indiretas ou haptoglobina).

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um tipo de anemia hemolítica (anemia por hemólise - destruição dos glóbulos vermelhos) crônica causada por um defeito na membrana das hemácias. É caracterizada pela presença de hemácias na urina (hematúria). É uma doença rara, com incidência anual estimada em 1,3 novos casos por milhão de indivíduos, atingindo

igualmente ambos os sexos (2). A HPN tem curso clínico extremamente variável, com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia. Além disso, a HPN está associada com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica, hipercoagulabilidade e síndromes mielodisplásicas, como o caso em tela. As manifestações hemolíticas variam de assintomáticas a graves, com sintomas de dor lombar, dor abdominal, tontura, febre e cefaléia. Em 20 a 25% dos pacientes esses sintomas iniciam-se no período da manhã, provavelmente porque durante a noite ocorre aumento da atividade do sistema complemento (2).

O tratamento da HPN é historicamente empírico e sintomático, com o uso de transfusões sanguíneas, anticoagulação e suplementação com ácido fólico e ferro. Essas intervenções objetivam, principalmente, a atenuação da anemia e dos episódios tromboembólicos. As abordagens podem ser farmacológicas ou não farmacológicas, sendo o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) o único tratamento curativo para a HPN, porém está associado à alta morbimortalidade (2). Em 2007 entrou no mercado um anticorpo monoclonal, o eculizumabe, para o tratamento da hemólise causada pela HPN com a promessa de reduzir os requisitos de transfusão e melhorar a anemia, resolvendo os sintomas debilitantes associados à hemólise crônica (3).