

Nota Técnica 59308

Data de conclusão: 21/12/2021 22:12:13

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Manoel Viana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 59308

CID: D59.5 - Hemoglobinúria paroxística noturna [Marchiafava-Micheli]

Diagnóstico: hemoglobinúria paroxística noturna (Marchiafava-Micheli)

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ECULIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: eculizumabe 300 mg 38 ampolas. Aplicar 600 mg uma vez por semana durante 4 semanas, a partir da quinta semana, manter 900 mg a cada duas semanas. A terapia deverá ser mantida enquanto persistir resposta e/ou até transplante de medula óssea

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: 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: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 18.108,29

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 (3,4).

A evidência para a eficácia do eculizumabe provém de um ensaio randomizado (TRIUMPH) e de outros estudos observacionais, como o SHEPERD. O TRIUMPH 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 eculizumabe ou placebo. 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 superior, 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 melhoria da qualidade de vida.

A CONITEC avaliou o eculizumabe para o tratamento da HPN e emitiu parecer favorável à sua incorporação no SUS após consulta pública. Em vistas disso, foi confeccionado 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. 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 (1).

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: Não favorável

Conclusão: Apesar de não oferecer cura, e não estarem disponíveis resultados quanto à sustentabilidade dos seus resultados a longo prazo, o uso de eculizumabe na HPN, quando comparado ao placebo, conferiu maior estabilização dos níveis de hemoglobina e uma redução considerável na necessidade de transfusões sanguíneas, o que oferece ao paciente melhoria importante em termos de qualidade de vida. Ainda assim, seu custo é importante e representa elevado impacto orçamentário.

Contudo, após avaliação da situação pela CONITEC, a agência deliberou-se favorável à incorporação da tecnologia para um conjunto de de pacientes que cumprissem certos requisitos, recomendação que foi acolhida pelo Ministério da Saúde, que incorporou o tratamento ao SUS mediante condicionantes recomendados pela comissão, incluindo este como tratamento previsto no PCDT da condição. Tendo em vista a indisponibilidade de documentos que comprovem que a parte autora cumpre com estes requisitos, conclui-se por desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Relatório de

recomendação número 413. Dezembro de 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Eculizumabe_HP.N.pdf

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS Nº 18, de 20 de novembro de 2019.
3. Motoyama N, Okada N, Yamashina M, Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 (CD59) gene. *Eur J Immunol* 1992;22:2669-2673
4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648. PMID: 16990386.
5. Canadian Drug Expert Committee. Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Clinical and Cost-Effectiveness Review. Novembro de 2008. Disponível em: <https://www.cadth.ca/eculizumab-treatment-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-clinical-and-cost-effectiveness-review>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna, com quadro de anemia e plaquetopenia severa, necessitando de transfusão sanguínea periódica. Frente ao quadro clínico, foi prescrito o medicamento eculizumabe, tecnologia pleiteada em processo. O pedido judicial de acesso ao tratamento foi deferido em novembro de 2020, quando a parte passou a receber o medicamento. Avalia-se a continuidade do tratamento.

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 (1,2).

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. 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 (1).

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).

Dentre as intervenções farmacológicas, os corticosteroides são utilizados com o objetivo de inibir a atividade hemolítica, uma vez que reduzem a atividade do sistema do complemento. Os hormônios androgênicos, em monoterapia ou associados aos esteróides, também podem ser utilizados no tratamento. O mecanismo de ação desses hormônios é desconhecido, mas acredita-se que eles, assim como os corticosteróides, inibem a atividade do sistema do complemento. Em função da hemoglobinúria e hemossiderinúria presentes na HPN, os pacientes frequentemente apresentam deficiência de ferro e, por isso, sua reposição é recomendada. A abordagem não farmacológica mais usada é a transfusão de sangue que, além de aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. 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 (1).