

# Nota Técnica 61008

Data de conclusão: 17/01/2022 23:22:02

## Paciente

---

**Idade:** 77 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Quevedos/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 61008

---

**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 300mg 44 frascos. 600mg EV 1x/semana por 4 semanas; 900mg EV 2/2 semanas por 6 meses

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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, 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:** 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:** -

## 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 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.

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  $\leq 7$  mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina  $\leq 10$  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  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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. No entanto, seu custo é importante e representa elevado impacto orçamentário, além de um perfil de custo-efetividade desfavorável tanto na avaliação pelo cenário nacional quanto em países de maior renda e orçamento para saúde que o nosso.

A CONITEC, agência nacional responsável pela incorporação de tecnologias no SUS, deliberou-se favorável à incorporação da tecnologia para um conjunto de pacientes que cumprissem certos requisitos, descritos em detalhes no PCDT da condição. Tendo em vista que, pelos documentos anexados ao processo, conclui-se que a parte autora não cumpre com estes requisitos, justifica-se o presente parecer desfavorável ao uso do fármaco pleiteado para a condição em tela.

**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](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>.
6. Eculizumab (Soliris) for the treatment of children and adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Scottish Medicines Consortium, SMC No. (1130/16). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eculizumab-soliris-for-pnh-fullsubmission-113016/>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, a paciente foi diagnosticada com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) em 02/06/21, com anemia e plaquetopenia severas, necessitando de transfusões frequentes (subentende-se que de plaquetas) por episódios de sangramentos. Há descrição de biópsia de medula com hipoplasia medular / mielodisplasia, e está anexado ao processo laudo de citometria de fluxo com imunofenotipagem para HPN, com seguinte resultado:

Não há descrição de outras comorbidades ou eventos clínicos, nem outros exames complementares anexados ao processo.

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).