

# Nota Técnica 90865

Data de conclusão: 18/08/2022 19:02:43

## Paciente

---

**Idade:** 46 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Cruz do Sul/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 Santa Cruz do Sul

## Tecnologia 90865

---

**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:** Eculizumab 10mg/ml (frasco de 300mg) aplicar 600mg ev, 1x/semana, nas primeiras 4 semanas (total 8 frascos) aplicar 900mg ev 1x/semana, na 5a semana (total 3 frascos) aplicar 900mg ev a cada 2 semanas a partir da 7a semana, continuamente (total 12 frascos) Total de frascos até a 13a semana (90 dias) : 23 frascos

**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:** 21.294,99

**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 [\(4,5\)](#).

A evidência para a eficácia do eculizumabe provém de um ensaio randomizado (TRIUMPH) [\(5\)](#) e de outros estudos observacionais, como o SHEPERD [\(6\)](#). 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 (3). 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 (2).

O eculizumabe é comercializado pela Aleixon Farmacêutica Brasil sob o nome comercial Soliris<sup>®</sup> e está disponível na concentração de 10 mg/ml em frasco de 30ml. A partir dos dados da tabela CMED e dos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando os custos do tratamento por um ano.

A agência canadense Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), após avaliação da eficácia da tecnologia para a condição, concluiu que a evidência que sustenta esta indicação ainda era insuficiente para que pudesse ser recomendada. Ainda, apontou considerações ao seu custo, que implica em uma razão custo-efetividade desfavorável, além de importante impacto orçamentário (7).

A agência britânica National Institute for Health and Care Excellence (NICE) não avaliou o uso do eculizumabe para a condição em tela. A Scottish Medicines Consortium (SMC), fonte de aconselhamento sobre a eficácia clínica e de custo-efetividade de todos os novos medicamentos para o sistema público escocês, avaliou o uso de eculizumabe para HPN e concluiu que “o custo do tratamento em relação aos benefícios para a saúde não foi suficiente para obter aceitação” para o sistema (o valor da razão de custo-efetividade incremental estimado não foi publicado devido a acordo comercial sigiloso) (8).

A CONITEC, em seu relatório de avaliação, estimou razão de custo-efetividade incremental de R\$ 22.468,00 por quinzena livre de transfusão (3). Além disso, estimou-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação do eculizumabe para HPN pode variar de R\$ 808.672.903,51 à R\$ 10.262.177.574,88. No entanto, após fase de consulta pública, a incorporação foi recomendada para tratamento restrito de pacientes com HPN com alta atividade da doença (definida como lactato desidrogenase (LDH)  $\geq 1,5$  vezes o limite superior e tamanho do clone  $> 10\%$ , além de pelo menos um critério clínico de gravidade), desde que cumpridos os seguintes condicionantes: 1- Protocolo de uso do eculizumabe estabelecido pelo Ministério da Saúde; 2- atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica; 3- registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS; 4- uso ad experimentum (reavaliação em 3 anos); 5- laudo próprio para dispensação do medicamento; 6- fornecimento aos respectivos hospitais; e 7- negociação para redução significativa de preço. Dada pela Portaria nº 77, publicada no DOU nº 241, seção

1, página 75, em 17 de dezembro de 2018.

Em 2021, a CONITEC emitiu avaliação da exclusão do eculizumabe para o Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), após demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) (3). No relatório final da CONITEC, descreve-se: “Ressalta-se que o medicamento foi incorporado mediante redução significativa de preço, no entanto, até a presente data, um desconto de apenas 1% foi ofertado ao Ministério da Saúde. Assim, entende-se que a sustentabilidade do SUS pode ser prejudicada. Ressalta-se que foram acrescentados estudos adicionais ao Relatório de recomendação da CONITEC que avaliou o eculizumabe, mas o conjunto das evidências não mudaram os resultados apresentados anteriormente, onde apenas desfechos substitutivos foram avaliados.”

Mesmo assim, a CONITEC emitiu parecer desfavorável à exclusão do fármaco para tratamento de HPN; considerou-se, entre outros fatores, que o eculizumabe vem sendo judicializado no Brasil há vários anos e tem fornecido 100% da provisão pública e que, com o valor ofertado pela empresa de R\$ 12.806,33 poderia haver uma redução de custos. Assim, houve deliberação final por unanimidade de recomendar a não exclusão do eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Além disso, concordou-se sobre a revogação, no artigo 1º da Portaria SCTIE nº 77 de 14 de dezembro de 2018, dos seguintes condicionantes: 2) atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica; e 7) negociação para redução significativa de preço.

**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, sendo que sistemas públicos de outros países decidiram pela não incorporação do fármaco.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. [PCDT\\_Hemoglobinria-Paroxstica-Noturna\\_ISBN\\_Final.pdf](#) [Internet]. [citado 20 de junho de 2022]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/>

[Publicacoes\\_MS/PCDT\\_Hemoglobinria-Paroxstica-Noturna\\_ISBN\\_Final.pdf](#)

2. [Relatorio\\_Eculizumabe\\_HP.N.pdf](#) [Internet]. [citado 6 de outubro de 2021]. 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)

3. [20210909\\_Relatorio\\_eculizumabe\\_HP.N\\_659\\_2020\\_FINAL.pdf](#) [Internet]. [citado 20 de junho de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909\\_Relatorio\\_eculizumabe\\_HP.N\\_659\\_2020\\_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_eculizumabe_HP.N_659_2020_FINAL.pdf)

4. [Motoyama N, Okada N, Yamashina M, Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 \(CD59\) gene. Eur J Immunol. outubro de 1992;22\(10\):2669–73.](#)

5. [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.](#)

6. [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.](#)

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

8. [eculizumab \(Soliris\) for PNH](#) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 20 de junho de 2022]. Disponível em: <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:** Laudo médico apresentado pela parte autora informa que a paciente é portadora de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) descrito pelo menos desde o ano de 2016. Desde então apresenta complicações relacionadas à doença, como plaquetopenia, crises de hemólise, além de episódio de trombose venosa e arterial em Sistema Nervoso Central. Pleiteia tratamento com inibidor do complemento Eculizumabe.

A 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).

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 (1).

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 [\(1\)](#).