

Nota Técnica 94903

Data de conclusão: 12/09/2022 16:04:51

Paciente

Idade: 40 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Leopoldo/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 94903

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 600mg EV 1x/semana (4 semanas).
Eculizumabe 900mg EV a cada 2 semanas a partir da 5ª semana.

Uso contínuo? -

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: -

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) (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 (1). 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 (2).

O eculizumabe é comercializado pela Aleixon Farmacêutica Brasil sob o nome comercial Soliris[®] 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, que totaliza R\$ 1.536.296,80.

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 (1). 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) (9). 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 Hemoglobínúria 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.

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. Em revisão no ano de 2021 foi emitida decisão de manutenção do fármaco no SUS, e foi suspenso o item que exigia “negociação para redução significativa de preço”; no entanto, o fármaco ainda não foi efetivamente incorporado ao sistema, pois está pendente negociação do Ministério da Saúde com a empresa farmacêutica.

Finalmente, pelos documentos anexados ao processo não é possível afirmar que parte autora cumpre com os requisitos descritos no PCDT. Por essa razão e considerando as questões de custo-efetividade e impacto orçamentários acima descritas é que 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
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, Mojciak 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. 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, Mojciak 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.
6. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008 Feb 15;111(4):1840-7. doi: 10.1182/blood-2007-06-094136. Epub 2007 Nov 30. PMID: 18055865.
7. 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>
8. Scottish Medicines Consortium (SMC). Eculizumab (Soliris) for PNH. Treatment of children and adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo breve laudo médico, a paciente apresenta diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna, “com hemólise severa”. O laudo descreve que a anemia apresentada tem impacto em atividades de vida diária e que impõe risco de vida à paciente. Ainda, o laudo descreve que a paciente se enquadra em portaria que orienta o uso do fármaco, porém não há descrição de eventos clínicos nem exames complementares anexados ao processo. Cabe constar que o pedido judicial de acesso ao tratamento foi deferido em tutela de urgência, quando houve bloqueio de valores para que a parte passasse a receber o medicamento. Avalia-se portanto 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).