

## **NOTA TÉCNICA Nº 1367/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5002452-03.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 14/04/2023
- 1.5. Data da Resposta: 25/04/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/01/1966 – 57 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Porfíria Variegata (Porfíria Aguda Intermitente - PAI) – CID10 E80.2.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **(3) Aos especialistas do NATJ-US/SP:**

**3.1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?**

Não. Há poucos tratamentos possíveis. Um deles é com infusão de grandes quantidades de glicose. A outra é com o uso de hemina (Panhematin®), que pode vir a ser usada com muita frequência e profilaticamente. Por fim, existe a givosirana, medicamento indicado quando o paciente tem ataques frequentes ( $\geq 4$  ataques/ ano) ou tem necessidade de hemina profilática. A análise da givosirana teve fluxo acelerado em conformidade à RDC 205/2017, Cap II, Art. 4º, por se tratar de medicamento destinado ao tratamento de porfíria hepática aguda, considerada doença rara.

**3.2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?**

- Não está incorporado ao SUS.
- Não existe PCDT no Ministério da Saúde para PHA.
- Durante a 98ª reunião ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de junho de 2021, a Conitec recomendou por unanimidade a **não incorporação** no SUS da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas

**3.3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?**

Não há opções de medicamentos disponíveis no SUS. Tratamento disponível se limita a medidas de suporte, tais como analgésicos para dor, correção de hiponatremia e infusão de glicose.

**3.4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

A doença se manifesta com episódios de crises que podem afetar a pele e/ou manifestações neuro-viscerais. Normalmente as crises são intermitentes e autolimitadas. A depender da recorrência das crises e o comprometimento neurológico, paciente pode evoluir com sequelas neurológicas irreversíveis, tornando-o socialmente e laboralmente incapaz. Caso uma crise evolua com comprometimento neurológico extremamente grave, pode levar o paciente à insuficiência respiratória aguda, ao coma e até mesmo à morte.

**3.5 A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?**

Sim

**3.6 O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?**

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou no refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar.

**3.7 O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?**

Não é experimental. Possui registro na Anvisa MS - 1.9361.0002. Publicação no DOU em 20/07/2020. Há registro em agências internacionais.

**3.8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Givlaari (Givosirana) 189 mg/ml - Aplicar a dose de 225 mg (1,19 ml do frasco de 189mg/ml), por via subcutânea, 1 x por mês.**

4.2. Princípio Ativo: Givosirana

4.3. Registro na ANVISA: 1936100020015

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Tratamento de suporte (manejo das manifestações clínicas das crises e interrupção de potenciais desencadeadores das crises)

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Givosirana

4.7.2. Laboratório: SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA

4.7.3. Marca comercial: Givlaari

4.7.3. Apresentação: 189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 257.345,87

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 462,082,84

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência abril/2023. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Durante a 98ª reunião ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de junho de 2021, a Conitec recomendou por unanimidade a **não incorporação** no SUS da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

As porfirias hepáticas agudas são doenças metabólicas, raras, transmitidas de pais para filhos e que afetam cromossomos (estruturas com o conteúdo do material genético) definidores das características comuns aos sexos feminino e masculino.

As classificações da doença podem ocorrer da seguinte forma: porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária, porfiria variegata e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D), sendo essa última a mais rara. Os quatro tipos são resultantes da deficiência de cada uma das enzimas envolvidas na produção de um composto encontrado na hemoglobina, na mioglobina e nos citocromos hepáticos P450 e importante para transporte de oxigênio no corpo (heme), o que gera o acúmulo de precursores de porfirinas. Esse excesso se torna tóxico em altas doses, ocasiona dano aos tecidos e pode ser fatal, uma vez que há probabilidade de ocorrência de paralisia e de parada respiratória em crises agudas graves. As manifestações clínicas da porfiria hepática aguda podem ser: a) periféricas: fraqueza muscular, dor nos nervos dos braços e das pernas, perda de sensibilidade, paralisia, fadiga, paralisia respiratória; b) centrais: ansiedade, depressão, confusão, convulsões, alucinações, insônia; c) autonômicas: náuseas e vômitos, hipertensão, aumento da frequência cardíaca, prisão de ventre, dor abdominal difusa grave, diarreia, dor nas costas ou no peito; d) cutâneas: lesões na pele exposta ao sol, nos casos de coproporfiria hereditária e porfiria variegata. Os pacientes também podem apresentar alterações metabólicas relacionadas à baixa concentração de sódio no sangue em relação ao volume de água no corpo, urina escura ou avermelhada. Além disso, um estudo norueguês observou aumento considerável do risco de câncer de fígado primário em pessoas com porfiria hepática aguda. Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfirias hepáticas agudas no SUS. As opções de tratamento objetivam o manejo das manifestações clínicas das crises e a interrupção de seus potenciais desencadeadores, uma vez que há poucos medicamentos

destinados especificamente para esse fim. O transplante hepático está destinado a casos graves e refratários (Brasil, 2021).

O tratamento específico de uma crise aguda é indicado apenas em pacientes com características clínicas de um ataque agudo e excreção aumentada de porfobilinogênio na urina. Em crises leves (dor leve, sem vômito, sem paralisia, sem hiponatremia), uma dieta rica em carboidratos e medidas de suporte podem ser usadas por até 48 horas. No entanto, se ocorrerem complicações neurológicas na ausência de outros indicadores de gravidade, o tratamento com hemarginato ou hematina deve ser iniciado imediatamente. Os doentes com crises graves devem ser hospitalizados para avaliação, controle dos sintomas e tratamento imediato das complicações. Os sintomas geralmente melhoram dentro de alguns dias após o início do tratamento, e a maioria dos pacientes obtém uma recuperação completa em 1 a 2 semanas. Pacientes com complicações neurológicas (convulsões, neuropatia progressiva, insuficiência respiratória, encefalopatia), hiponatremia grave (sódio plasmático inferior a 120 mmol/L) ou arritmias cardíacas devem ser atendidos em Unidade de Terapia Intensiva (Stein, 2013). O uso de hematina reduz a fraqueza motora e a dor aguda (especialmente a dor abdominal) em 85,5% e melhora completamente os marcadores bioquímicos durante os ataques agudos (Souza, 2021).

Em dois Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), um de fase I e um de fase III incluídos nas avaliações da Secretaria Executiva da CONITEC, a givosirana ocasionou redução estatisticamente significativa da taxa média anual de ataques de porfiria (com taxas de reduções em relação ao placebo de 57% e 74% nos ECR de fase I e II, respectivamente) e dos níveis urinário de ácido aminolevulínico (redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 86%  $p < 0,001$ ) e porfobilinogênio (redução percentual mediana da linha de base aos seis meses de tratamento foi de 91%  $p < 0,001$ ), quando comparado ao placebo. Alguns itens da qualidade de vida dos pacientes que utilizaram givosirana, mensurada pelo SF-12, PGIC e PPEQ, também aumentou significativamente em comparação aos pacientes que utilizaram placebo. Dessa forma, acredita-se que givosirana se mostrou mais eficaz que o placebo para o tratamento da porfiria hepática aguda. Contudo, o uso da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Os ECR apresentaram baixo risco de vieses e os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada. Após análise de custo-efetividade, considerando os cursos incrementais, a recomendação foi de não incorporação. Outras agências internacionais estão em fase de avaliação da givosirana. A agência do Reino Unido (NICE) em novembro de 2021 sugeriu indicação da medicação para pessoas acima de 12 anos com porfiria hepática aguda confirmada com mais de 4 ataques em um período de um ano, desde que a companhia farmacêutica obedeça aos acordos de comercialização firmados (NICE, 2021). Tal indicação está alinhada com a proposta da agência canadense,

que sugere que se faça reembolso da medicação para pessoas com mais de 4 crises em um ano, considerando que tais crises levaram a necessidade de hospitalização, uso de hematina ou procura a serviço de urgência. Este reembolso estará condicionado à redução do preço da medicação, em consonância com acordos comerciais com a empresa fabricante (CADTH, 2021).

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Redução da ocorrência de crises de porfiria hepática aguda em comparação com placebo.

### **5.3. Parecer**

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

### **5.4. Conclusão Justificada:**

Não há cura para a porfiria hepática aguda, e o tratamento habitual visa prevenção de causas precipitantes de crises e controle clínico das mesmas. Não existem muitas opções disponíveis para prevenção específica das crises e o givosirana foi estudado em comparação ao placebo para esta finalidade. Seu custo elevado leva à complexidade dos indicadores de custo-efetividade, optando a CONITEC por sua não-incorporação ao SUS. Assim, não há diretrizes de uso da givosirana em nosso meio, apesar desta medicação ter sido estudada para a situação proposta. Agências internacionais sugerem que se forneça medicação para pessoas com mais de 4 crises em um ano, considerando que tais crises levaram a necessidade de hospitalização, uso de hematina ou procura a serviço de urgência. No relatório médico, relata-se que a paciente apresentou piora nos últimos 12 meses, não se elucidando o número destas crises ou uso de hemina ou algo realizado no sentido de prevenir tais ataques.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

### **5.5. Referências bibliográficas:**

- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Givosirana para tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas. Relatório de recomendação. Brasília, 2021. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423\\_Relatorio\\_givosirana\\_PorfiriaHepatica\\_CP\\_28.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_givosirana_PorfiriaHepatica_CP_28.pdf)

- CADTH, Canada's drug and health technology agency. Canadian Agency for

Drugs and Technologies in Health reimbursement recommendation: givosiran (givlaari). Can J health techn. 2021;9(1):1-17. Disponível em <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679%20Givlaari%20-%20CADTH%20Final%20Rec-pw.pdf>

- NICE, National Institute for health and care excellence. Givosiran for treating acute hepatic porphyria. Highly specialised technologies guidance. Publicado em 24/11/2021. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/resources/givosiran-for-treating-acute-hepatic-porphyrria-pdf-50216262207685>

- Souza PV, Badia BM, Farias IB, Gonçalves EA, Pinto WB, Oliveira AS. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives. Arq Neuropsiquiatr 2021;79(1):68-80

- Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013 May;50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555. PMID: 23605132.

- Yarra P, Faust D, Bennett M, Rudnick S, Bonkovsky HL. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2019; 100450

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**