

## **NOTA TÉCNICA Nº 2528/2023 - 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: 5014018-46.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 20/06/2023
- 1.5. Data da Resposta: 28/06/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20.12.1987 – 35 anos
- 2.2 Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) – CID 10-D 59.3

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

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

Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica. Segundo os protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática e os transplantes renal e/ou hepático.

3.2. *O medicamento requerido está incorporado ao SUS? Se sim, para tratamento de que doença? Considerando-se a doença de que padece a autora ela se enquadra no PCDT referente ao medicamento demandado? O medicamento é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?*

O medicamento está aprovado para hemoglobinúria paroxística noturna, embora a CONITEC tenha avaliado sua exclusão em 2021, decidindo por manter, mas colocando dúvidas sobre a sustentabilidade desta decisão, dados os altos custos relacionados. Para a paciente em tela, a alternativa terapêutica parece ser a plasmaférese. Não há protocolos específicos de tratamento, nem ensaios clínicos de alta qualidade para o tratamento da doença, e os custos da medicação podem tornar sua sustentabilidade ao longo do tempo impossível. A CONITEC optou pela não incorporação da medicação pela falta de evidências científicas definitivas. Consensos de especialistas sugerem o uso do eculizumabe para síndrome hemolítico-urêmica atípica mediada por complemento em crianças que não tiveram resposta a plasmaférese, podendo ser utilizados outros imunossuppressores (Bagga, 2019).

*3.3 Há razões de ordem técnico-científica para que o medicamento tenha sido incorporado pelo SUS apenas para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), mas não para o tratamento da doença de que padece a autora (“Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) – CID 10-D 59.3”)? Discorrer sobre os efeitos esperados, segundo a Medicina Baseada em Evidências, do uso do medicamento para o tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica.*

Para HPN, a medicação foi considerada efetiva para casos graves, com critérios bem estabelecidos pelo PCDT da doença. Para SHUa, a CONITEC concluiu que as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes. Ainda não foram conduzidos ensaios clínicos randomizados para avaliação da eficácia, sendo disponíveis apenas ensaios de fase II e coorte retrospectivas, com tamanho amostral pequeno, sem comparador e de baixa qualidade metodológica.

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

A plasmaférese é disponível no SUS, não é um medicamento, e sim um procedimento no qual o sangue do paciente passa por processo extracorporeal de separação de plasma e elementos celulares. É utilizado em diversas situações como lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, rejeição a transplantes.

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

Sim, sua aplicação é de uso hospitalar. Conforme a bula registrada na ANVISA, o medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais. A infusão domiciliar pode ser considerada para pacientes que toleraram bem as infusões em clínicas e hospitais. A decisão do paciente de receber infusões domiciliar deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico. As infusões domiciliares devem ser realizadas por um profissional de saúde qualificado.

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

Conforme a bula registrada na ANVISA: Mantenha Soliris® em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C – 8°C) e protegido da luz. Não congelar. Validade do medicamento: 30 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

Soliris® pode ser mantido fora de refrigeração por um período único de até 3 dias. Após esse período, o produto deve ser armazenado novamente sob refrigeração. Após diluição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No entanto, a estabilidade química e física foi demonstrada durante um período de 24 horas a 2°C - 8°C.

3.7. *O que seria mais custoso ao Erário, o medicamento pretendido ou aqueles fornecidos pelo SUS? Segundo o critério custo-efetividade, qual o mais indicado? Por quê?*

A plasmaférese é disponível no SUS, tem um custo elevado, mas não tanto quanto o eculizumabe. A CONITEC considerou a medicação não custo-efetiva por falta de evidências científicas.

3.8. Outros esclarecimentos julgados pertinentes

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO: Eculizumab**

4.2. Princípio Ativo: Eculizumabe

4.3. Registro na ANVISA: 1981100010015

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

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa. Segundo os protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática e os transplantes renal e/ou hepático.

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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: ECULIZUMABE

4.7.2. Laboratório: ALEXION FARMACEUTICA BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS E SERVICOS DE ADMINISTRACAO.

4.7.3. Marca comercial: SOLIRIS

4.7.4. Apresentação: 10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 M

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 22.219,75

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 28.316,24

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: 1ª e 2ª semanas – 1 dose de 300mg; após, 1 dose a cada 3 semanas.

Obs.: O regime posológico na SHUa para pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.

- Fase de manutenção: 1.200 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 1.200mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos a cada  $14 \pm 2$  dias.

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 22.219,75

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 28.316,24

4.10. Recomendações da CONITEC: Não incorporar o eculizumabe para o tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 56 publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 79, em 20 de novembro de 2019

## **5. Discussão e Conclusão**

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

Devido às altas taxas de comprometimento renal, grande parte dos pacientes com SHUa torna-se dependente de diálise e outras terapias de substituição renal. A paciente em tela vem sendo submetido a sessões de hemodiálise três vezes por semana.

A terapia plasmática tem por objetivo eliminar as proteínas reguladoras anormais e os anticorpos anti-CHF e, ao mesmo tempo, fazer a suplementação com proteínas reguladoras normais. Existem duas modalidades de terapia plasmática: a troca de plasma (TP), também chamada de plasmaférese, que se caracteriza pela remoção do plasma sanguíneo para separação seletiva de células ou de outros componentes específicos; e a infusão de plasma (IP), que consiste em administrar ao paciente plasma fresco congelado. A paciente já fez ambas as modalidades, sem benefício conforme os documentos clínicos anexados.

O tratamento com o anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 (eculizumabe) visa bloquear a via final do complemento, inibindo a clivagem de C5 em C5b e a formação da anafilotoxina C5a e do CAM (complexo de ataque à membrana, C5b-9), bloqueando assim as consequências pró-inflamatórias de C5a e pró-trombóticas de C5b-9 da ativação do complemento.

Por fim, há a possibilidade de transplante renal e hepático.

Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para avaliação do uso de eculizumabe na situação proposta e a CONITEC considerou o nível de evidência insuficiente para incorporação do mesmo para síndrome hemolítico-urêmica atípica (Brasil, 2019).

A base para recomendação de uso é a de que os pacientes com microangiopatia trombótica tratados com bloqueio terminal do complemento parecem ter um prognóstico melhor em relação aos controles históricos, com uma taxa de progressão consideravelmente menor para doença renal terminal do que seria esperado com base sobre a história natural da doença. Isso inclui melhorias na função renal, contagem de plaquetas e hemólise em indivíduos que foram tratados com eculizumabe ou ravulizumabe, em alguns casos dramáticos o suficiente para permitir a descontinuação da hemodiálise (Rathbone, 2013; Legendre, 2013; Fakhouri, 2014; Prével, 2022). Em ensaio clínico não controlado, 79% dos pacientes que receberam eculizumabe durante a descompensação aguda descontinuaram a diálise (Fakhouri, 2016).

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

Diminuição das crises de microangiopatia trombótica, melhora hematológica e renal e melhora da qualidade de vida.

## 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável: Sugere-se avaliação pericial especializada

## 5.4. Conclusão Justificada:

A medicação foi estudada para síndrome hemolítico urêmica atípica, não havendo evidências científicas conclusivas sobre sua imprescindibilidade. O quadro clínico descrito no relatório médico é grave e recorrente, e há possibilidade de desfechos desfavoráveis como doença renal crônica, sangramentos graves, eventos trombóticos e morte. A medicação tem altíssimo custo e não há protocolo de retirada bem estabelecido, podendo inclusive haver piora quando da descontinuação da medicação. Sugere-se avaliação pericial especializada.

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:

Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, Miller B, Nikolaou V, Cohen D, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. Clin Kidney J. 2021; 14(9):2075-84

Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, Thergaonkar R, Vasudevan A, Sharma J, Patnaik SK, Sinha A, Sethi S, Hari P, Dragon-Durey MA; Indian Society of Pediatric Nephrology. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. Pediatr Nephrol. 2019 Aug;34(8):1465-1482

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. Relatório de recomendação No 483, Novembro/2019.

Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, Courivaud C, Rifard K, Servais A, Allard C, Besson V, Cousin M, Châtelet V, Goujon JM, Coindre JP, Laurent G, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. Am J Kidney Dis. 2014 Jan;63(1):40-8

Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provôt F, Rondeau E, Ruggenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jul;68(1):84-93

Folha de São Paulo, 2020:  
<https://www1.folha.uol.com.br/colunas/claudiacollucci/2020/03/um-unico-remedio-custou-ao-sus-r-244-bilhoes-em-11-anos-revela-estudo.shtml>

Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81

Prével R, Delmas Y, Guillotin V, Gruson D, Rivière E. Complement Blockade Is a Promising Therapeutic Approach in a Subset of Critically Ill Adult Patients with Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndromes. *J Clin Med.* 2022 Feb 1;11(3):790. doi: 10.3390/jcm11030790

Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open.* 2013 Nov 4;3(11):e003573. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003573

#### 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**