

## **NOTA TÉCNICA Nº 2622/2022- NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5002778-31.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 24/10/2022
- 1.5. Data da Resposta: 03/11/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/02/1990 – 32 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hemoglobinúria Paroxística Noturna - CID10 D59.5.

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento  
- **Eculizumabe**
- 4.2. Princípio Ativo: Eculizumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: 1981100010015
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, constante no PCDT de Hemoglobinúria paroxística noturna, a ser administrado nos centros de referência
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Constantes no PCDT específico: transfusões sanguíneas, transplante de células-tronco hematopoéticas, eculizumabe
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Em 2018 o medicamento teve sua patente pública pelo STJ, mas não existe disponibilidade de alternativa genérica ou similar no momento.
- 4.7. Custo da tecnologia:
  - 4.7.1. Denominação genérica: Eculizumabe
  - 4.7.2. Laboratório: Alexion Pharmaceuticals
  - 4.7.3. Marca comercial: Soliris
  - 4.7.3. Apresentação 10 MG/ML SOL DIL INFUS CT 1 FA VD INC X 30 ML
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 21.594,55
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não disponibilizado

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência outubro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: Informações PCDT Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) Junho/2019: Critérios de Inclusão para o tratamento com eculizumabe: Estão contemplados neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) 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 deverá apresentar a HPN na sua apresentação hemolítica e comprovação de 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 dos critérios abaixo:

- 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 anti-fosfolípide (SAAF) e neoplasias e/ou;
- 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;
- Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP  $> 35$ , em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou;
- 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 e/ou
- Gestação, evidenciada por beta-HCG  $> 6$  mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional.

Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnóstico de HPN subclínica e/ou;
- Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular ativa (anemia aplásica com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de  $0,5 \times 10^9$  /L, contagem de plaquetas abaixo de  $20 \times 10^9$  /L, reticulócitos abaixo de  $25 \times 10^9$  /L).

Ainda sobre o eculizumabe, a CONITEC produziu em Junho de 2021 relatório de recomenda o sobre exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com a seguinte recomenda o preliminar: a Conitec, em sua 98<sup>a</sup> reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomenda o preliminar não favorável   exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 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. Aos membros do Plenário também pontuaram que irão revisar os condicionantes de incorporação anteriormente descritos para oferta do medicamento.

Entretanto, em recomendação final em agosto de 2021, optou-se pela não exclusão do medicamento para a doença em proposição, conforme recomendação final:

O Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade 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. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 655.

## **5. Discussão e Conclusão**

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

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Pode ocorrer em qualquer idade, afeta homens e mulheres na mesma proporção e não tem relação hereditária comprovada.

Na revisão sistemática de Martí-Carvajal et al., 2014 que incluiu dados do ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 - TRIUMPH 2006, a independência de transfusão foi estatisticamente significativa ao eculizumabe comparado ao grupo de placebo (RR 46,02, IC de 95% 2,88 a 735,53; P = 0,007). Dados de seis estudos de extensão mostraram que o tratamento com eculizumabe reduziu significativamente os níveis de LDH em todos os subgrupos (12 e 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses de tratamento; P < 0,05).

A alteração nos níveis de hemoglobina apresentada por meta-análise foi favorável estatisticamente ao eculizumabe em comparação ao controle (DM 1,53; IC95% 0,55 a 2,51; P = 0,002). Os dados do estudo TRIUMPH 2006 mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global no grupo eculizumabe em comparação com placebo (DM 19,4; IC95% 8,25 a 30,55; P = 0,0007) e redução significativa estatística e clínica na fadiga (MD 10,4, IC 95% 9,97 a 10,83; P = 0,00001). O medicamento apresentou baixa taxa de efeitos adversos graves que resultaram em uma diferença estatística não significativa comparado ao placebo (RR 0,45, IC 95% 0,15 a 1,37; P = 0,16). Também apresentou um efeito positivo em eventos trombóticos em HPN (OR 0,07; IC95% 0,03 a 0,19) quando avaliado dados de vida real. A certeza da evidência foi avaliada como baixa a muito baixa. Os estudos apresentaram alto risco de viés.

As principais complicações relacionadas ao uso da medicação são infecciosas. É importante salientar que antes do início da terapia medicamentosa, o paciente deve ser vacinado

contra *Neisseria meningitidis*. Recomenda-se também a vacinação meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. A cada 3 anos deve haver o reforço da vacina. Durante o tratamento também é recomendada a antibioticoprofilaxia com a fenoximetilpenicilina potássica. Em caso de falta, recomenda-se outro antibiótico do grupo das penicilinas disponível no SUS.

Além das infecções, que podem ser graves, podem ocorrer como complicações queda no número de glóbulos brancos e plaquetas, reações alérgicas graves, entre outros, além de sintomas gastrointestinais, constitucionais e queda de cabelo.

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

O eculizumabe é eficaz no tratamento de pacientes com HPN clássica, com a redução da hemólise intravascular e com a redução ou eliminação da necessidade das transfusões sanguíneas na maioria dos pacientes. É importante salientar que o eculizumabe não é um tratamento curativo, porém, aumenta a sobrevida do paciente, melhora a qualidade de vida, reduz o risco de trombose e reduz as complicações relacionadas à doença, tais como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e falência renal

#### 5.3. Parecer

- ( ) Favorável  
( X ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

A medicação é disponibilizada pelo SUS de acordo com os critérios de inclusão no PCDT da Hemoglobinúria paroxística noturna, os quais foram especificados acima. Não foram fornecidas informações clínicas sobre a paciente as quais expliquem que a paciente tem as indicações constantes em PCDT, devendo neste caso a medicação fornecida por vias habituais de acesso, ou se a paciente tem necessidade da medicação mesmo fora das situações previstas no protocolo, devendo, então, ser aprofundada a solicitação médica com as justificativas cabíveis.

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. Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Relatório de recomendação, N 659. Brasília, 2021. Disponível em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909\\_relatorio\\_eculizumabe\\_hpn\\_659\\_2020\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909_relatorio_eculizumabe_hpn_659_2020_final.pdf) [consultado em 25/10/2022]

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna Alta Atividade. Relatório de recomendação. Brasília, 2019. Disponível em [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_HPN\\_CP34\\_2019.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HPN_CP34_2019.pdf) [consultado em 25/10/2022]

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

**Equipe NAT-Jus/SP**