

NOTA TÉCNICA Nº 946/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5019985-77.2020.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 11/05/2022
- 1.5. Data da Resposta: 16/05/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/11/1999 – 22 anos
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome Hemolítico Urêmica, forma atípica – CID D59.3
Recidiva pós-transplante renal.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento
Eculizumabe (Soliris)
- 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: vide discussão
- 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 Pharmaceuticals
 - 4.7.3. Marca comercial: Soliris®
 - 4.7.3. Apresentação: Soliris® 300mg (10mg/mL): embalagem com um frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa
 - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 28.316,24
 - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 28.316,24

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada:

O regime posológico na SHUa para pacientes adultos (≥ 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 ± 2 dias.

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

4.10. Recomendações da CONITEC: Não incorporar o eculizumabe para o tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa), 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. O 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.

O 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).

Nos documentos anexados, relata-se que o paciente teve recidiva da microangiopatia trombótica após transplante renal num contexto de infecção por SARS-Cov-2 e que vem em uso de eculizumabe desde 2020. Não é esclarecida a fonte de acesso ao medicamento desde então. Uma questão a ser considerada é a de que há risco de recidiva e piora quando da descontinuação do tratamento (Ariceta, 2021).

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
() Desfavorável
(x) Inconclusivo

5.4. Conclusão Justificada:

Paciente com microangiopatia trombótica/ síndrome hemolítico urêmica forma atípica, previamente submetido a transplante renal, com recidiva da doença após infecção COVID-19. Os relatórios apontam que o paciente está fazendo uso do eculizumabe desde 2020, com melhora, não sendo apontada a fonte de fornecimento desta medicação. Não há evidências científicas que balizem a conduta a partir de agora, pois há risco de recidiva caso descontinuada a medicação. Entretanto, pelos altos custos envolvidos, sugere-se **avaliação pericial especializada** para definição da real necessidade clínica da manutenção da medicação no momento e/ou sugestão de estratégias terapêuticas alternativas.

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

- 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. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Eculizumabe_SHUa.pdf

[consultado em 11/05/2022]

- 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, Ruggenenti 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