



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

NOTA TÉCNICA 351/ 2021 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: **5006958-90.2021.4.03.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **13/04/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **15/04/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: **21/11/1982 – 38 anos**
- 2.2. Sexo: **feminino**
- 2.3. Cidade/UF: **São Paulo - SP**
- 2.4. **Histórico da doença:** paciente com diagnóstico de Hemoglobinúria paroxística noturna.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Soliris**
- 4.2. Princípio Ativo: **Eculizumabe**
- 4.3. Registro na ANVISA: **1981100010015**
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, mediante protocolo.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não há.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não há.

- 4.7. Custo da tecnologia:
- 4.7.1. Denominação genérica: **Eculizumabe**



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

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

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\$ 25.535,43

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 25.535,43

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 02 frascos uma vez por semana por 04 semanas; 03 frascos na quinta semana; a partir da sétima semana três frascos a cada quinze dias por tempo indeterminado.

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 204.283,44

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 204.283,44

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência abril de 2021. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC:

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, no dia 06 de dezembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS do eculizumabe para tratamento restrito de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna hemolítica com alta atividade da doença, desde que cumpridos os critérios do Protocolo de uso do eculizumabe estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 401/2018.

5. Discussão e Conclusão



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

e

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada em 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. A HPN pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta década de vida.

A HPN é uma doença clonal de células-tronco hematopoiéticas adquirida, resultando em mutações somáticas não malignas no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (*phosphatidyl inositol glycan-class A* - PIG-A), localizado no cromossomo sexual X. Essas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de Glicosilfosfatidilinositol (do inglês *Glycosylphosphoxylinositol* - GPI), responsável pela manutenção da aderência de algumas proteínas à membrana plasmática. Consequentemente, as múltiplas proteínas que normalmente se ligam à GPI poderão não se expressar na superfície celular. As proteínas CD55 e CD59 estão diretamente ligadas à patogenia da HPN, com o importante papel de controlar a ativação da cascata do complemento. Na HPN, as células são susceptíveis à ativação do complemento, explicando a hemólise e anemia crônica contínua nesses pacientes. A hemólise leva à uma redução de óxido nítrico que se manifesta clinicamente como astenia, dor abdominal, espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e possivelmente trombos. O diagnóstico deve ser suspeitado diante de pacientes com anemia hemolítica intravascular (aumento de DHL, hemoglobinúria), tromboses venosas atípicas e insuficiência medular.

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,



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

como anemia aplásica, hipercoagulabilidade e síndromes mielodisplásicas. As manifestações hemolíticas variam de assintomáticas a graves, com sintomas de dor lombar, abdominal, tontura, febre e cefaleia.

O tratamento da HPN constitui transfusões sanguíneas, anticoagulação e suplementação com ácido fólico e ferro. Essas intervenções objetivam, principalmente, a atenuação da anemia e dos episódios tromboembólicos. Podem ser usados também nas crises corticoesteroides com objetivo de redução da ativação do complemento e redução da hemólise. O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas é o único tratamento curativo para a HPN, porém está associado a alta morbimortalidade. Atualmente, indica-se transplante apenas para os pacientes com fatores de risco para pior evolução da doença e morte.

Eculizumabe é um inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque à membrana (C5b-9) do complemento terminal. O eculizumabe preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos imunocomplexos. Em pacientes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumabe. A administração crônica de eculizumabe resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.

Por ser uma doença rara e com quadro clínico variável, a qualidade da evidência dos estudos clínicos é de fraca a moderada. Os estudos clínicos de eficácia apresentaram redução da hemólise intravascular crônica, estabilização dos níveis de hemoglobina acima do limite superior em 49% dos pacientes e menor necessidade de transfusão no grupo eculizumabe. A independência da



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

transfusão foi alcançada em metade dos pacientes tratados com eculizumabe. O eculizumabe reduziu a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes tratados em comparação ao grupo controle.

Eculizumabe é aprovado pela Anvisa e é indicado para adultos e crianças para o tratamento de HPN. A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões.

- Também está indicado para tratamento de Síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa).

A CONITEC em 2018 aprovou uso do Eculizumabe para pacientes com HPN com alta carga de doença. O PCDT de HPN considera elegível o paciente com 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;



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

- História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular $\leq 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$, em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou
- Gestação, evidenciada por beta-HCG $> 6 \text{ mUI/mL}$, com história prévia de intercorrência gestacional.

Os eventos adversos mais comuns são:cefaléia, infecções, reações alérgicas, tontura, trombocitopenia e leucopenia.

5.3. Parecer

() Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Pelo relatório médico a paciente apresenta HPN com alta carga de doença e indicação de tratamento com Eculizumabe conforme as conforme critérios definidos para o tratamento pelo Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

5.5. Referências bibliográficas:

1. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna Alta Atividade*. (2019).
2. Brasil - Ministério da Saúde. (2018). Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Conitec, 1–108. Retrieved from <http://conitec.gov.br>
3. ALMEIDA, AM. et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. Intern Med J 2017;47:1026-34



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

4. BRODSKY, R. A. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, [s.l.], v. 111, n. 4, p.1840-1847, 30 nov. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136>.
5. DEZERN, A.E; DORR, D.; BRODSKY, R.A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*, 90 (2013), p. 16-24
6. HILL, A. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, [s.l.], v. 106, n. 7, p.2559-2565, 1 out. 2005. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-02-0564>.
7. Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten Years of Clinical Experience With Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol*. 2018 Jul;55(3):124-129. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.001. Epub 2018 Apr 9. PMID: 30032748.

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