



NOTA TÉCNICA 770/ 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: 5005549-79.2021.4.03.6100
1.4. Data da Solicitação: **08/07/2021**
1.5. Data da Resposta: **21/07/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 18/12/1982 – 38 anos
2.2 Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: **Porfíria Variegata (CID: E80.2).**
Solicita Givlaari® (Givosirana)

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

O medicamento pleiteado é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

Anvisa liberou o registro para o tratamento da porfíria hepática aguda (PHA) em adultos.

Sim, no Brasil ANVISA publicou o registro em junho de 2021, no entanto atualmente não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfirias hepáticas agudas no SUS. Em relação aos resultados vide item 5,1.

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

Vide item 4,5.



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?

Vide item 4,5

Referido medicamento é considerado experimental? Não.

Possui registro na ANVISA? Possui registro na ANVISA.

Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA?

Vide item 4,3

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

Givlaari

4.2. Princípio Ativo: GIVOSIRANA SÓDICA

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:

Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfírias 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. Em alguns casos de crises de grau moderado a grave pode ser indicado o tratamento com hemina, substância que bloqueia a produção e acúmulo das porfirinas no fígado. Entretanto, ressalta-se que esse medicamento não está disponível no SUS. O transplante de fígado é uma opção para alguns casos extremos de ataques agudos recorrentes graves.

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

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: GIVOSIRANA SÓDICA



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\$ 288.172,38

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 383.567,04

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 200 mg SC uma vez ao mês

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

4.10. Recomendações da CONITEC: não incorporado

A Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou por unanimidade a não recomendação da ampliação do uso da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 634/2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Sardh e colaboradores conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 1, multicêntrico, controlado por placebo, que avaliou o uso de givosirana em pacientes com porfiria aguda intermitente. Nesse estudo foram avaliados os desfechos de segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e dados de eficácia (em uma análise exploratória). O estudo foi dividido em três etapas: na primeira etapa, pacientes considerados altos excretadores crônicos e sem crises recentes de porfiria (nos últimos seis meses) foram randomizados para receberem cegamente uma única dose subcutânea de givosirana (doses ascendentes: 0,035, 0,10, 0,35, 1,0 ou 2,5 mg por quilograma de peso corporal) ou placebo; na segunda etapa, pacientes considerados altos excretadores crônicos



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

e sem crises recentes foram randomizados para receberem cegamente givosirana (0,35 ou 1,0 mg por quilograma) ou placebo (total de duas injeções com intervalo de 28 dias); na última etapa, os pacientes foram acompanhados por um período de run-in (4 a 24 semanas), e os que tiveram pelo menos uma crise, foram randomizados para receber cegamente injeções de uma ou duas doses de givosirana (2,5 ou 5,0 mg por quilograma) ou placebo, uma vez ao mês (total de quatro injeções) ou trimestralmente (total de duas injeções) (20).

O ENVISION é um ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, que avaliou o uso de givosirana (2,5 mg/kg, uma vez ao mês por via subcutânea) comparado ao placebo na redução da taxa de crises em pacientes com 12 anos de idade ou mais, diagnosticados com PHA, com pelo menos duas crises em seis meses antes do início do estudo e com níveis urinários de ácido aminolevulínico e porfobilinogênio elevados. O estudo foi dividido em duas etapas: sendo a primeira duplo-cego e com duração de seis meses, seguido de um período de extensão, no qual todos os pacientes receberam givosirana.

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



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

adversos. Os ECR apresentaram baixo risco de vieses e os desfechos tiveram a qualidade da evidência julgada como moderada.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver item anterior.

5.3. Parecer

() Favorável

(**X**) **Desfavorável**

5.4. Conclusão Justificada:

Em pacientes com porfíria aguda intermitente, aqueles que receberam givosirana tiveram uma taxa significativamente menor de ataques de porfíria e melhores resultados para múltiplas outras manifestações da doença do que aqueles que receberam placebo. O aumento da eficácia foi acompanhado por uma maior frequência de eventos adversos hepáticos e renais.

Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfírias 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. Em alguns casos de crises de grau moderado a grave pode ser indicado o tratamento com hemina, substância que bloqueia a produção e acúmulo das porfirinas no fígado. Entretanto, ressalta-se que esse medicamento não está disponível no SUS. O transplante de fígado é uma opção para alguns casos extremos de ataques agudos recorrentes graves.

A CONITEC deliberou por unanimidade a não recomendação da ampliação do uso da givosirana para o tratamento de pacientes com porfírias hepáticas agudas.



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

5.5. Referências bibliográficas:

1. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyrria. N Engl J Med. 2019 Feb;380(6):549–58.
2. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyrria. N Engl J Med. 2020 Jun;382(24):2289–301.
3. British Liver Trust. Porphyrria. [Internet]. Fighting the disease. 2008 [cited 2021 Feb 12].
http://www.britishlivertrust.org.uk/wp-content/uploads/PPH0208_lores.pdf.pdf
4. European Porphyrria Network. The porphyrias [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 12].
<http://porphyria.eu/en/content/porphyrias>
5. Specialty Pharma Goiás LTDA. Bula do medicamento GIVLAARI® [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 22].
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=GIVLAARI>
- 6.COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210712_Relatorio_639_givosiran_a_PorfiriaHepatica_P38.pdf

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



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

Equipe NAT-Jus/SP