

NOTA TÉCNICA Nº 1281/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 6ª Vara Federal de Campinas
- 1.3. Processo nº: 5003204-91.2022.4.03.6105
- 1.4. Data da Solicitação: 14/06/2022
- 1.5. Data da Resposta: 20/06/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/01/1993 – 29 anos
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: Paulínia - SP
- 2.4. Histórico da doença: paciente com diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (CID D59.5), apresenta quadro de anemia e plaquetopenia graves, necessitando de transfusão de sangue e uso prolongado de corticoide, sendo exposto aos efeitos colaterais da medicação.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento – Eculizumab
600mg EV por 4 semanas
900mg EV na 5ª semana e após a cada 14 dias
- 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

4.7.4. Apresentação: Frasco 30ml 10mg/ml – 300mg eculizumabe

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 28.316,24

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

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada:

O eculizumabe deve ser administrado em centros de referência, por profissionais de saúde habilitados e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais. Um frasco para injetáveis com 30mL contém 300mg de eculizumabe (10mg/mL). O regime posológico na HPN consiste numa fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas.

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

4.10. 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 ≤ 7 mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 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 ≤ 60 mL/min/1,73 m², 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 20×10^9 /L, reticulócitos abaixo de 25×10^9 /L).

Ainda sobre o eculizumabe, a CONITEC produziu em Junho de 2021 relatório de recomendação sobre exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com a seguinte recomendação preliminar:

A Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à 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

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Dentro dos critérios para indicação de eculizumabe pelo PCDT vigente para hemoglobinúria paroxística noturna, a paciente em questão apresenta: idade acima de 14 anos, clonalidade acima de 10%, anemia persistente com necessidade de transfusões recorrentes. Serviço de transplante de medula óssea não indicou o transplante no momento por dificuldades técnicas (compatibilidade apenas parcial dos familiares). Sugere-se disponibilização da medicação e reavaliação após um ano do uso da mesma, pois, embora a medicação seja indicada por toda a vida do paciente, existem critérios de interrupção do medicamento que são bem claras no PCDT.

Correspondem às seguintes situações:

1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos:
 - a. Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou;
 - b. Necessidade de mais do que três transfusões em um ano e/ou;
 - c. Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento e/ou;
 - d. Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.

2. Remissão espontânea da doença, medida por citometria de fluxo, mantendo acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo.
3. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da mielodisplasia ou da aplasia medular com citopenias graves para, posteriormente, reavaliar a indicação do eculizumabe.
4. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe.
5. Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem ao tratamento.

5.5. Referências bibliográficas:

- Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Agosto/2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_eculizumabe_HP_N_659_2020_FINAL.pdf [consultado em 20/06/2022]

- Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística noturna, alta atividade. Junho/2019. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HP_N_CP34_2019.pdf [consultado em 20/06/2022]

- Caetano R, Rodrigues PH, Corrêa MC, Villardi P, Osorio-de-Castro CG. O caso eculizumabe: judicialização e compras pelo Ministério da Saúde. Rev Saude Publica. 2020;54:22

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