

NOTA TÉCNICA Nº 1580/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal -TRF3
- 1.3. Processo nº: 5015251-15.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 19/07/2022
- 1.5. Data da Resposta: 17/08/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/02/1969 – 53 anos
- 2.2 Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Porfiria Aguda Intermitente – CID E80.2

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

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

Não. Há poucos tratamentos possíveis. Um deles é com infusão de grandes quantidades de glicose. A outra é com o uso de hemina (Panhematin®), que pode vir a ser usada com muita frequência e profilaticamente. Por fim, existe a givosirana, medicamento indicado quando o paciente tem ataques frequentes (≥ 4 ataques/ ano) ou tem necessidade de hemina profilática. A análise da givosirana teve fluxo acelerado em conformidade à RDC 205/2017, Cap II, Art. 4º, por se tratar de medicamento destinado ao tratamento de porfiria hepática aguda (PHA), considerada doença rara.

O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não-incorporação? Há PCDT do tratamento da doença da autora com o medicamento demandado?

- Não está incorporado ao SUS.
- Não existe PCDT no Ministério da Saúde para PHA.
- Os membros presentes na reunião ordinária do Conitec (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE), realizada no dia 08 de abril de 2021, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas, devido ao elevado valor da razão de custo efetividade incremental.

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

Não há opções de medicamentos disponíveis no SUS. Tratamento disponível se limita a medidas de suporte, tais como analgésicos para dor, correção de hiponatremia e infusão de glicose. Em última opção, transplante hepático. Na saúde suplementar existe o medicamento Hemina.

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?

A doença se manifesta com episódios de crises que podem afetar a pele e/ou manifestações neuro-viscerais. Normalmente as crises são intermitentes e autolimitadas. A depender da recorrência das crises e o comprometimento neurológico, paciente pode evoluir com sequelas neurológicas irreversíveis, tornando-o socialmente e laboralmente incapaz. Caso uma crise evolua com comprometimento neurológico extremamente grave, pode levar o paciente à insuficiência respiratória aguda, ao coma e até mesmo à morte.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Sim.

O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou no refrigerador (2°C a 8°C). Não congelar.

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Não é experimental. Possui registro na Anvisa MS - 1.9361.0002. Publicação no DOU em 20/07/2020. Há registro em agências internacionais.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

- **Givlaari (givosirana)**

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: Não há opções de medicamentos disponíveis no SUS. Tratamento disponível se limita a medidas de suporte,

tais como analgésicos para dor, correção de hiponatremia e infusão de glicose. Em última opção, transplante hepático. Na saúde suplementar existe o medicamento Hemina.

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

4.7.4. Apresentação: 189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 319.554,35

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 425.337,48

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: Aplicar 210 mg, SC, 1x/mês.

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: 639.108,7

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: 850.674,96

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

4.10. Recomendações da CONITEC: Os membros presentes deliberaram 96ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de abril de 2021, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas, devido ao elevado valor da razão de custo efetividade incremental.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As porfirias hepáticas agudas são doenças metabólicas, raras, transmitidas de pais para filhos e que afetam cromossomos (estruturas com o conteúdo do material genético) definidores das características comuns aos sexos feminino e masculino.

As classificações da doença podem ocorrer da seguinte forma: porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária, porfiria variegata (PV) e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D), sendo essa última a mais rara. Os quatro tipos são resultantes da deficiência de cada uma das enzimas envolvidas na produção de um composto encontrado na hemoglobina, na mioglobina e nos citocromos hepáticos P450 e importante para transporte de oxigênio no corpo (heme), o que gera o acúmulo de precursores de porfirinas. Esse excesso se torna tóxico em altas doses, ocasiona dano aos tecidos e pode ser fatal, uma vez que há probabilidade de ocorrência de paralisia e de parada respiratória em crises agudas graves.

As manifestações clínicas da porfíria hepática aguda podem ser:

- a) periféricas: fraqueza muscular, dor nos nervos dos braços e das pernas, perda de sensibilidade, paralisia, fadiga, paralisia respiratória;
- b) centrais: ansiedade, depressão, confusão, convulsões, alucinações, insônia;
- c) autonômicas: náuseas e vômitos, hipertensão, aumento da frequência cardíaca, prisão de ventre, dor abdominal difusa grave, diarreia, dor nas costas ou no peito;
- d) cutâneas: lesões na pele exposta ao sol, nos casos de coproporfíria hereditária e porfíria variegata.

Os pacientes também podem apresentar alterações metabólicas relacionadas à baixa concentração de sódio no sangue em relação ao volume de água no corpo, urina escura ou avermelhada. Além disso, um estudo norueguês observou aumento considerável do risco de câncer de fígado primário em pessoas com porfíria hepática aguda. Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfirias hepáticas agudas no SUS.

Givosirana é um pequeno RNA de interferência de fita dupla que causa degradação do mRNA de aminolevulinato sintase 1 (ALAS1) pela interferência do RNA em hepatócitos e, dessa forma, atua por reduzir os níveis elevados de mRNA de ALAS1 no fígado. Foi aprovado pela Food and Drug Association (FDA) dos EUA em 2019 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2020 para prevenção de ataques recorrentes de AHP, incluindo VP. Seu mecanismo de ação envolve a regulação negativa do ALAS1 hepático, que pode reduzir os níveis de ALA e PBG e diminuir a frequência de ataques agudos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A experiência em pacientes com PV que se tornou refratária ao tratamento com hemina para sintomas neuroviscerais é limitada. Não se sabe se a PV se tornará refratária ao uso de givosirana. Pacientes com PV podem se beneficiar do transplante de fígado se sua doença se tornar refratária às terapias médicas disponíveis. Há relato de caso de paciente com PV submetido a transplante hepático bem-sucedido após cirrose.

Para adultos com ≥ 4 crises por ano, givosirana é indicação classe 2B (Segurança e utilidade/eficácia são menos bem estabelecidas, **não há predomínio de opiniões a favor**).

Para ataques que coincidem com a fase lútea do ciclo menstrual, um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GNRH) pode ser usado. A hemina profilática é outra opção.

O prognóstico a longo prazo na maioria dos pacientes com PV que apresentaram sintomas é favorável. Os pacientes geralmente se recuperam de ataques agudos, e mesmo a neuropatia avançada pode melhorar ao longo de meses ou anos. A proporção de pacientes que desenvolvem ataques agudos diminuiu e mais pacientes heterozigotos com mutação PPOX permanecem assintomáticos, provavelmente devido ao aumento do uso de testes bioquímicos e genéticos, uso reduzido de drogas prejudiciais, como barbitúricos e

sulfonamidas, e maior conhecimento e prevenção de fatores exacerbantes. O melhor manejo a longo prazo da hipertensão e da doença renal crônica também contribuem para melhores resultados a longo prazo. O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade no seguimento de longo prazo, e a vigilância deve ser realizada, especialmente entre os pacientes >50 anos de idade e/ou aqueles com fatores de risco concomitantes para doença hepática crônica, como uso nocivo de álcool, doença hepática gordurosa ou infecção crônica por hepatite B ou C.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O relatório médico fala que o paciente vem há 6 meses com ataques de dores abdominais, não fica claro o número destas crises ou uso de hemina ou algo realizado no sentido de prevenir tais ataques. Não há cura para a porfiria hepática aguda, e o tratamento habitual visa prevenção de causas precipitantes de crises e controle clínico das mesmas. Não existem muitas opções disponíveis para prevenção específica das crises e o givosiran foi estudado em comparação ao placebo para esta finalidade. Seu custo elevado leva à complexidade dos indicadores de custo-efetividade, optando a CONITEC por sua não-incorporação ao SUS.

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. Givosirana para tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas. Relatório de recomendação. Brasília, 2021. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210423_Relatorio_givosirana_PorfiriaHepatica_CP_28.pdf [consultado em 23/04/2022]

- CADTH, Canada's drug and health technology agency. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health reimbursement recommendation: givosiran (givlaari). Can J health techn. 2021;9(1):1-17. Disponível em

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0679%20Givlaari%20-%20CADTH%20Final%20Rec-pw.pdf> [consultado em 23/04/2022]

- NICE, National Institute for health and care excellence. Givosiran for treating acute hepatic porphyria. Highly specialised technologies guidance. Publicado em 24/11/2021. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/resources/givosiran-for-treating-acute-hepatic-porphyrria-pdf-50216262207685> [consultado em 23/04/2022]

- Souza PV, Badia BM, Farias IB, Gonçalves EA, Pinto WB, Oliveira AS. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives. Arq Neuropsiquiatr 2021;79(1):68-80

- Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF; British and Irish Porphyria Network. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013 May;50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555. PMID: 23605132.

- Yarra P, Faust D, Bennett M, Rudnick S, Bonkovsky HL. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2019; 100450

-https://www.uptodate.com/contents/variegate-porphyrria?search=Acute%20hepatic%20porphyrias%20givosiran&source=search_result&selectedTitle=3~113&usage_type=default&display_rank=3#H6524408

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