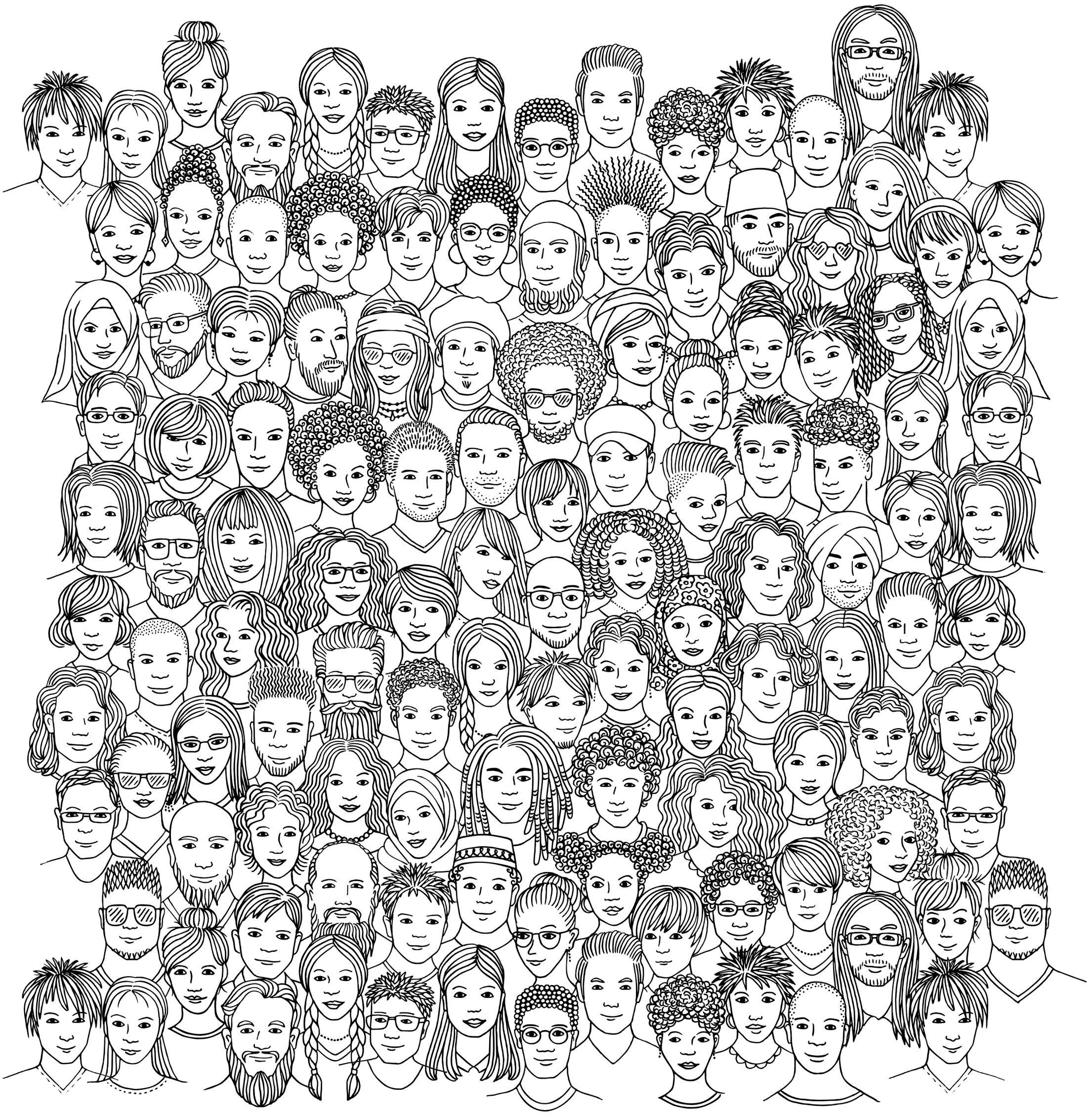
nº 281 • agosto | 2021



# RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS

## EXCLUSAO DO ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Conitec

2021 Ministério da Saúde.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

**Elaboração, distribuição e informações**
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS
Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

**Elaboração do relatório**
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

**Elaboração do texto**
Adriana Prates Sacramento
Andrija Oliveira Almeida
Clarice Moreira Portugal
Luiza Nogueira Losco
Odete Amaral da Silva

**Revisão técnica**
Andrea Brígida de Souza
Bruna Cabral de Pina Viana
Élida Lúcia Carvalho Martins
Getulio Cassemiro de Souza Júnior
José Octávio Beutel
Marina Ongaratto Fauth
Patrícia Mandetta Gandara
Tatiane Araújo Costa

**Layout e diagramação**
Leo Galvão

**Supervisão**
Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

Conitec

Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

# EXCLUSÃO DO ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

## O que é a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)?

É uma doença rara das células sanguíneas que leva à destruição das hemácias. Como resultado, o paciente apresenta anemia hemolítica crônica intravascular crônica (rompimento de hemácias dentro dos vasos sanguíneos), formação de coágulos na circulação sanguínea e insuficiência da medula óssea.

A HPN tem três características clínicas que variam de acordo com o curso da doença em cada um dos pacientes: 1) ruptura das hemácias fora da circulação e dentro dos vasos sanguíneos, que dá origem às manifestações clínicas da doença, incluindo dificuldade para engolir, fadiga, disfunção erétil, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar, anemia e  urina vermelha; 2) tendência à formação de coágulos sanguíneos nas extremidades do corpo e em outros locais, como o sistema venoso portal hepático, responsável pelo fluxo do sangue entre trato digestivo, baço, pâncreas, vesícula biliar e fígado; 3) insuficiência da medula óssea, comum em algum grau em todos os pacientes mas que , em sua forma mais extrema, gera anemia crônica grave decorrente da redução da produção dos componentes do sangue.

A doença pode ser classificada em três subtipos, conforme quantidade de células da medula óssea e presença de quebra das hemácias: 1) HPN clássica: o paciente manifesta de rompimento de hemácias, mas níveis normais de células na medula óssea; 2) HPN na presença de Síndromes de Falência Medular: comumente relacionada à falência da medula óssea e à produção insuficiente de células do sangue na medula óssea; e 3) HPN-subclínica: os pacientes não têm evidência clínica ou laboratorial de rompimento de células sanguíneas ou de trombose.

Estima-se a ocorrência anual de 1,3 novos casos de HPN por 1 milhão de indivíduos. Há pouca informação epidemiológica sobre esta doença, não apenas pela raridade, mas também pela dificuldade de diagnóstico.

## Como os pacientes com HPN são tratados no SUS?

No SUS, o tratamento é preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hemoglobinúria Paroxística Noturna e varia de acordo com as manifestações clínicas da doença. O único tratamento curativo da HPN é o transplante de medula óssea. No entanto, existem alternativas terapêuticas que podem reduzir as complicações como o uso de corticoides, androgênio (hormônios), transfusão de sangue, imunossupressores (globulina anti-linfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e eculizumabe.

A transfusão de sangue e a reposição de ácido fólico e ferro são frequentemente necessárias.

## Medicamento analisado: eculizumabe

O pedido de exclusão do eculizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) no SUS foi uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e é indicado para adultos e crianças para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna e síndrome hemolítico urêmica atípica. O eculizumabe é um anticorpo monoclonal (proteína capaz de reconhecer e conectar-se a outra proteína) que reduz o rompimento das hemácias dentro dos vasos sanguíneos. Em pacientes com HPN, a perda de proteínas reguladoras e a ruptura das hemácias dentro dos vasos sanguíneos são bloqueadas pelo tratamento.

Os estudos mostraram que o tratamento com eculizumabe proporcionou independência de transfusão de sangue à maioria dos pacientes, aumentou a presença de glóbulos vermelhos no sangue e reduziu os níveis de LDH (lactato desidrogenase), uma enzima que participa do processo de transformação de energia nas células. Os dados de qualidade de vida indicaram aumento significativo na escala de

estado de saúde global dos pacientes e diminuição da fadiga. Quanto à segurança, o uso do eculizumabe apresentou baixa ocorrência de eventos adversos graves ou não graves. O medicamento também teve efeito positivo em eventos de trombose na HPN. A certeza das evidências foi avaliada como baixa a muito baixa e os estudos apresentaram alto risco de viés, que podem afetar a precisão dos resultados.

A respeito do impacto dos custos para o orçamento público, considerando o último preço do medicamento proposto pelo fabricante durante negociações de compra, estima-se que, em um cenário no qual todos os pacientes com HPN utilizariam o eculizumabe já no primeiro ano, o aumento total de custos, em cinco anos, seria de R$ 4,5 bilhões. No cenário em que 30% dos pacientes fariam uso de eculizumabe, o crescimento de custos seria de R$ 247.498.327,93. Já com uma difusão de 50%, no primeiro ano, o acréscimo seria de R$ 412.497.213,21.

Em relação ao preço praticado em compras públicas apresentado do Relatório de Recomendação da Conitec, em 2018, de R$ 12.899,25, a economia seria de R$ 5.988.818,03 em cinco anos, comparado ao último preço ofertado pela empresa fabricante. Ressalta-se que o medicamento foi incorporado mediante redução significativa de preço. Entretanto, foi ofertado ao Ministério da Saúde um desconto de apenas 1%. Desse modo, entende-se que a sustentabilidade do SUS pode ser prejudicada.

# Perspectiva do Paciente

A chamada pública para participação na Perspectiva do Paciente na pauta em questão ficou aberta durante o período de 25/05/2021 a 27/05/2021 e contou com 119 inscrições. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu mediante sorteio, dando preferência aos inscritos como pacientes.

Durante a apreciação inicial do tema na 98ª Reunião da Conitec, realizada no dia 09/06/2021, na condição de paciente com HPN que faz uso de eculizumabe desde 2013, o representante titular relatou ter descoberto a doença durante uma viagem de trabalho aos Estados Unidos. Lá foi diagnosticado após apresentar o quadro clássico de HPN, com sintomas como febre alta, urina escura, hemoglobina baixa e marcador da enzima responsável pelo metabolismo da glicose no corpo (LDH) elevado.

Em relação à sua experiência, ele afirmou ter sido internado em uma unidade de terapia intensiva e submetido a transfusão de sangue durante a crise no exterior. Antes do ocorrido, ele diz ter apresentado alguns poucos sintomas, até então não associados a nenhum agravo específico. O participante afirmou que, no retorno ao Brasil, com a confirmação do diagnóstico de HPN, fez uso de corticoides, não obteve resposta adequada e voltou a ser internado em curto prazo.

Na perspectiva do paciente, a utilização do eculizumabe representou melhora expressiva dos sintomas (falta de ar,

urina escura, fraqueza, febre alta, icterícia, dificuldade para se alimentar, dor intensa, chance de trombose) e da qualidade de vida, permitindo ter vida social ativa, trabalhar regularmente, praticar esportes e planejar a vida a longo prazo.

Destacou a estabilidade do quadro clínico, a redução das internações e da necessidade de transfusão de sangue, bem como as repercussões sociais e psicológicas positivas para vida dos pacientes e dos seus familiares como principais benefícios do medicamento avaliado. O representante titular também compartilhou a experiência de outros pacientes que apresentaram melhora do quadro clínico com o uso do eculizumabe.

No entanto, em virtude da suspensão do uso do medicamento por dificuldade de acesso, desenvolveram complicações graves e, em alguns casos, foram a óbito. Na oportunidade, ele informou ainda que existem aproximadamente 540 pacientes com HPN atualmente no Brasil.

O vídeo da reunião pode ser acessado aqui.

## Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não exclusão no SUS do eculizumabe para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). Esse tema foi discutido durante a 98ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 09 e 10 de junho de 2021. Na ocasião, o Plenário consi-

derou que, entre outros fatores, o medicamento apresenta benefícios aos pacientes, foi incorporado mediante negociação de preço e, com o valor ofertado pela empresa de R$ 12.806,33, poderia haver uma redução de custos. Além disso, a Comissão também destacou que serão revisadas as condições de incorporação anteriormente estabelecidas para oferta do medicamento.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 61, durante 20 dias, no período de 02/07/2021 a 21/07/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

O tema foi colocado em consulta pública entre os dias 02/07/2021 e 21/07/2021. Foram recebidas 1.265 contribuições, sendo 129 técnico-científicas e 1.136 sobre experiência ou opinião. Das 129 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 101 foram analisadas (as demais estavam em branco ou não apresentaram argumentação técnica sobre as evidências). No total, 99% dos participantes se mostraram contrários à exclusão do eculizumabe para tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna no SUS. Foram recebidas 403 contribuições de pacientes, profissionais de saúde e cuidadores relativas à experiência com o medicamento avaliado. A maioria relatou ausência de eventos adversos consideráveis, bem como destacou

a melhora na qualidade de vida, nos exames clínicos e a diminuição de dores e de transfusões de sangue como principais benefícios do eculizumabe.

## Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 100ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021, recomendou por unanimidade a não exclusão do eculizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna. Ademais, o Plenário concordou 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 significante de preço.

## Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu não excluir, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, o eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível aqui.