



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Fernando Lino dos Reis

PROCESSO Nº.: 050025315520188130470

SECRETARIA: 1ª Vara Cível

COMARCA: Paracatu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: F. B. N.

IDADE: 43 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Soliris 300mg (eculizumabe)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D 59.5

FINALIDADE/INDICAÇÃO: HPN - Hemoglobinúria Paroxística Noturna

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 16.516

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.0001012

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicito nota técnica pertinente à eficácia do medicamento soliris 300mg (eculizumabe) para tratamento da doença HPN - Hemoglobinúria Paroxística Noturna (doença de Marchiafava- Micheli), com consideração sobre possível terapia alternativa no âmbito do SUS e esclarecimento sobre a gravidade e risco de morte da doença mencionada.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme dado de relatório médico sem data, trata-se de FBN, **43 anos, em tratamento na saúde suplementar tratamento particular de hemoglobinúria paroxística noturna. Relatório sucinto, refere uso de prednisona e quadro clínico de astenia, taquicardia, pancitopenia severa, e risco de sangramento. Necessita do uso de eculizumabe único medicamento capaz de controlar a doença.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (**HPN**) é uma doença rara, que pode ocorrer em qualquer idade, mas a **maioria** dos casos é diagnosticada **entre a terceira e a quinta décadas de vida** e afeta **homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada. É causada por defeito genético adquirido no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (phosphatidylinositol glycan-class A, PIG-A), localizado no braço curto do cromossomo X das células tronco hematopoiéticas.** Essa mutação provoca o bloqueio precoce da síntese do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (glycosylphosphatidylinositol – GPI), responsável pela ancoragem de proteínas à membrana plasmática, **que passam a não se expressarem como as proteínas reguladoras do Sistema de Complemento (SC), CD55 e CD59.** Essas proteínas CD55 e CD59. **A CD59 é a proteína mais importante na proteção da lise celular, porque atua diretamente na fase final da via lítica e sua ausência torna os eritrócitos susceptíveis à lise mediada pelo CAM, explicando a manifestação clínica primária da doença: a hemólise intravascular crônica, com exacerbações. A hemólise crônica na HPN é ocasionada pela ativação de baixo grau, espontânea e contínua do C3, que ocorre na via alternativa.** Em pacientes com clones maiores de HPN, há **indícios de que a hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, devido a uma correlação temporal entre os surtos hemolíticos e a maior incidência de tromboembolismo.** Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, **a hemólise pode estar envolvida na ativação e agregação plaquetária.** Alguns estudos in vitro sugerem ainda que a via lítica possa ativar diretamente as plaquetas de pacientes com HPN. O receptor do ativador de plasminogênio tipo uroquinase e o inibidor da via do fator tecidual, que dependem da âncora GPI para ligação com a membrana citoplasmática, também estão envolvidos no aumento do risco de trombose devido ao estímulo ao processo trombótico e redução da fibrinólise.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Seu diagnóstico não é fácil. Para todos os pacientes com suspeita de HPN é importante realizar o teste direto de antiglobulina (teste de Coombs direto), cujo resultado será negativo em caso de HPN. A citometria de fluxo (CF) é o método utilizado para avaliar a redução de GPI na superfície das células e deve ser realizada em pelo menos duas linhagens de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos. A linhagem vermelha pode ser empregada em casos que não foi possível determinar a presença da doença utilizando a linhagem branca.

A HPN pode ser classificada em três subtipos, segundo a manifestação clínica da doença: HPN Clássica, HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea e HPN subclínica. Apesar dessa classificação contribuir para o manejo terapêutico dos pacientes, todos os três grupos apresentam algum grau de insuficiência medular e a classificação de um paciente pode mudar com o tempo e, por isso, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente. Além dessa classificação, as hemácias podem ser classificadas pelo grau de ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana citoplasmática – células HPN dos tipos I, II ou III. As células do tipo I têm níveis fisiológicos de GPI, enquanto o tipo II tem níveis reduzidos e o tipo III tem ausência completa da proteína. Os eritrócitos do tipo II possuem uma sensibilidade modesta (3 a 5 vezes o valor normal) à lise pelo complemento, enquanto que o tipo III é pronunciadamente mais sensível à lise mediada pelo complemento (15 a 25 vezes a normal). Em geral, o grau de hemólise na HPN se relaciona com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN.

O tratamento da HPN é principalmente sintomático, com o uso de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Essas intervenções objetivam, principalmente, reduzir a hemólise intravascular, tratar e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

prevenir episódios tromboembólicos e complicações associadas. Dentre os tratamentos não farmacológicos estão a transfusão sanguínea, abordagem mais usada, e transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTHa). Além de aumentar a concentração de hemoglobina, a transfusão pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, a hemotransfusão ainda é um procedimento de risco. Assim, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo possível. **O TCTHa é o único tratamento curativo para a HPN, porém, está associado à alta morbimortalidade.** Atualmente, está indicado apenas para os pacientes com fatores de risco de pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves. Dado o curso imprevisível da HPN, incluindo a possibilidade de remissão espontânea da doença, definir o TCTHa como tratamento é um desafio que deve ser muito bem avaliado. Entretanto, alguns autores consideram o TCTHa o primeiro tratamento para crianças e adolescentes com HPN e anemia aplásica, considerando-se que pacientes mais jovens apresentam melhor resposta ao tratamento.

O tratamento farmacológico deve ser utilizado visando a: melhora clínica, atenuação da anemia, redução da necessidade transfusional, prevenção dos episódios tromboembólicos e aumento da qualidade de vida.. O uso de anticorpos monoclonais está indicado e pode ser associado a suplementos de ferro e folatos bem como anticoagulantes, quando apropriado. **É importante salientar que antes do início do uso de anticorpos monoclonais os pacientes devem ser submetidos a profilaxia com vacinação de contra meningite e pneumococcus e durante o tratamento a antibioticoprofilaxia com a fenoximetilpenicilina**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

potássica. Os anticorpos monoclonais são indicados no tratamento da hemólise intravascular. O eculizumabe, cuja a recomendação de incorporação ao SUS foi feita em 2018, é um anticorpo monoclonal inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo, deste modo, sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque da membrana (C5b-9). Preserva os componentes iniciais da ativação do complemento 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. Na maioria dos pacientes com HPN, concentrações séricas de eculizumabe de 35 µg/mL são suficientes para a inibição completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. Na HPN, a administração crônica de eculizumabe resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento. Assim é eficaz no tratamento da HPN clássica, com a redução da hemólise intravascular e com a redução ou eliminação da necessidade das transfusões sanguíneas na maioria dos pacientes. 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. Adjuvante ao uso de eculizumabe, em caso de complicações, é necessário a suplementação de ácido fólico e ferro em função da hemoglobinúria e hemossiderinúria. Como a trombofilia é a principal causa de mortalidade na HPN, sua prevenção e tratamento devem ser levados em consideração com terapêutica de anticoagulação. Nos pacientes com mais de 50% de clones HPN deficientes em GPI, o risco



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

de trombose é quase 40% estando recomendado, a critério médico, a tromboprolaxia na ausência de contraindicações. Pacientes com HPN que experimentam evento tromboembólico devem ser anticoagulados indefinidamente. Ao se elaborar a estratégia de anticoagulação n HPN deve-se levar em consideração a trombocitopenia, que é frequente nessa doença, é contraindicação relativa, mas não absoluta, à anticoagulação; **porém é preferível realizar transfusões para manter a contagem de plaquetas em um limiar seguro, em vez de suspender a terapia anticoagulante.** O papel dos inibidores plaquetários na profilaxia ainda não foi definido, bem como dos novos inibidores da trombina orais.

No SUS existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da HPN, que se encontra-se em consulta pública. Nele o uso de eculizumabe, é indicado ad experimentum desde que:

- **o paciente esteja acompanhado por um corpo técnico treinado e especializado** para tal, incluindo participação e apoio da Rede Nacional de Serviços de Hematologia e Hemoterapia **em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde;**
- **haja o registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional de informática do SUS.** Os dados a serem registrados incluem a data da administração do **eculizumabe**, avaliação do **desempenho do medicamento e de seus efeitos incluindo efeitos colaterais;**
- **seu uso seja ad experimentum, sujeita a reavaliação em 3 anos;**
- **exista laudo próprio para dispensação do medicamento;**
- **o medicamento seja fornecimento diretamente e somente aos respectivos hospitais credenciados ao tratamento;**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- haja negociação com o fabricante para redução significativa de preço.

Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em serviços de saúde de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise, observando-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão de pacientes PCDT a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas de eculizumabe, a adequação de uso do medicamento, a necessidade de interrupção do uso e o acompanhamento pós-tratamento. O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas, a princípio, devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, sugere-se a sua manutenção por toda a vida do paciente. A interrupção do eculizumabe deve ocorrer na: ausência do benefício clínico associado ao tratamento quando há necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou necessidade de mais do que três transfusões em um ano; hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento, ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento; remissão espontânea da doença, à citometria de fluxo; desenvolvimento de síndrome de falência medular grave; hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe; pacientes idade igual ou maior que 18 anos e que optarem por não mais submeterem ao tratamento.

Conclusão: O caso refere-se, a paciente **com HPB**, com histórico de **uso**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

de prednisona, apresentando astenia, taquicardia, pancitopenia severa, e risco de sangramento. Necessita do uso de eculizumabe .

A HPN é uma doença rara, causada por um defeito genético que determina a manifestação clínica primária de hemólise intravascular crônica, com exacerbação. Seu tratamento é sintomático e objetiva, reduzir a hemólise intravascular, tratar e prevenir episódios tromboembólicos e complicações associadas, por meio de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. As não farmacológicas são transfusões e TCTHa. O TCTHa é o único tratamento curativo para a HPN, porém, está associado à alta morbimortalidade. Atualmente, sua indicação está limitada apenas para os casos com fatores de risco de pior evolução da doença e morte, especialmente na Síndrome de Falência Medular com citopenias graves. O tratamento medicamentoso visa a: melhora clínica, atenuação da anemia, redução da necessidade transfusional, prevenção dos episódios tromboembólicos e aumento da qualidade de vida. O uso de anticorpos monoclonais (eculizumabe) está indicado e pode ser associado a suplementos de ferro e folatos bem como anticoagulantes, quando apropriado.

O eculizumabe, cuja a recomendação de incorporação ao SUS foi feita em 2018, bloqueia a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento em pacientes com HPN. 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. No SUS no PCDT da HPN, que está sob consulta pública, seu uso se faz ad experimentum, desde que atenda os pré-requisitos estabelecidos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

IV – REFERÊNCIAS:

1- Ministério da Saúde Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC. Relatório de Recomendação no 413 de Dezembro/2018. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Brasília, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Eculizumabe_HP_N.pdf.

2- Ministério da Saúde Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC. Relatório de Recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Brasília, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HP_N_CP_34_2019.pdf.

3- Ministério da Saúde Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria no 77, de 14 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar o eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no âmbito do Sistema Único de Saúde. **DOU**. 17/12/2018; 241 seção 1: 76-7. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=17/12/2018&jornal=515&pagina=76>.

4- Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1–Clinical Utility. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2018; 94(1):16-22. Disponível em: file:///C:/Users/f0206128/Downloads/Dezern_et_al-2018-Cytometry_Part_B__Clinical_Cytometry.pdf

5- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American journal of hematology. 2010; 85(8):553-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.21757>.

V – DATA:

26/08/2019 NATJUS - TJMG