



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. Juíza de Direito Dra Lilian Maciel Santos

PROCESSO Nº.: 50684410920188130024

SECRETARIA: 2ª Vara da Fazenda pública Estadual e Autarquias

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. A. C.

IDADE: 47 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento eculizumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): D 59.5

FINALIDADE/INDICAÇÃO: Síndrome homolítico-urêmica atípica

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 32.405, 47.607 e 51.472

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000691

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1) o medicamento postulado tem indicação de bula do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? 2) há pedido de inclusão do medicamento nos protocolos clínicos do SUS? se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? 3) todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é tratamento ainda não tentado? há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? 4) há evidência científica de que o uso do medicamento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? 5) o uso do medicamento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? 6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata



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

adequadamente a doença? há risco de morte? 7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme dados de documentos médicos datados de 05/02/2018 14/02/2018, 17/02/2018, 05/03/2018, 07/03/2018 16/03/2018 e 07/06/2018 trata-se de AAC, **47 anos, com diagnóstico de Síndrome hemolítico-urêmica atípica**. Histórico de náuseas e vômitos, associada a anemia grave Hb 6,5g% creatinina 2,26 mg% ureia 56 U/dl e proteinúria de 100mg% iniciados em outubro de 2017. Em janeiro de 2018 **associou-se a esse quadro, cefaleia, déficit visual, crises hipertensiva e convulsiva, perda de força em MMII** que a TC de crânio relacionou-se a isquemia difusa. **Internada em caráter de urgência** no Hospital Luxemburgo **na terapia intensiva em 29/01/2018 com insuficiências renal aguda e cardíaca**. Submetida biópsia de renal de resultado **compatível com microangiopatia trombótica**. Submetida a **pulsoterapia com Solumedrol por 3 dias**, sendo transferida para o Hospital Vera Cruz em 06/02/2018 para **propedêutica de quadro de insuficiência renal aguda secundária a microangiopatia trombótica**. A admissão nesse hospital **apresentava azotemia grave (ureia 200/ creatinina 8)**, sendo necessário suporte com hemodiálise e sessões de plasmaférese. Evoluiu com estabilidade da hemoglobina e DHL, melhora da função renal, porém mantendo creatinina de 5 e com exames **ADAMTS 13 normal**, ultrassom rins e vias urinárias com **nefropatia aguda** e **ECO transtorácico com FEVE de 35%**, **hipocinesia difusa moderada**, **RM de crânio cisto velointerposito**, **provas reumatológicas negativas**. Recebeu alta em 17/03/2018, mantendo plasmaférese até a liberação de eculizumabe **medicação necessária para controlar e complementar o tratamento de sua doença**.

Síndrome hemolítica urêmica atípica (SHU-a) é uma doença crônica



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

muito rara, grave. Tem mau prognóstico, com taxa de mortalidade de 10 a 15% na fase aguda, com até 50% dos casos progredindo para estágio final de doença renal ou insuficiência renal (IR). Pode ocorrer em qualquer idade, com prevalência de sexo, para o feminino, apenas na idade adulta. É causada por anormalidades genéticas do sistema complemento com alteração de suas proteínas. As proteínas reguladoras atualmente reconhecidas como importantes na patogênese da SHUa são: fator H do complemento (CHF), fator I do complemento (CFI), proteína cofator de membrana (MCP ou CD46) e a trombomodulina. Mutações de perda de função das proteínas, polimorfismos, fusão e deleção de proteínas, e anticorpos contra o CHF têm sido associadas com a SHUa. Além disso, podem haver mutações de ganho de função em C3 e no fator de complemento B. Essas alterações prejudicam os mecanismos de controle e determinam a hiperativação crônica da via alternativa do complemento, resultando em deposição excessiva com lesão deletéria do complemento sobre o endotélio. Consequentemente ocorre a microangiopatia trombótica sistêmica (TMA) com lesão endotelial, que pode progredir rapidamente para danos renais graves e outros danos aos órgãos-alvo. Os achados histológicos clássicos dessa doença incluem TMA sistêmica, com predileção pelos capilares glomerulares, trombose com formação de trombos plaquetários em capilares e arteríolas interlobulares, espessamento e inflamação da parede vascular, descolamento de células endoteliais e aumento do espaço subendotelial.

Como reflexo da desregulação do sistema do complemento, as manifestações da SHUa podem envolver, com diferentes frequências, todos os órgãos do corpo. Em 25% dos paciente pode ser observada a **tríade anemia hemolítica microangiopática não-imune, trombocitopenia e falência renal**



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

aguda, que é a manifestação mais frequente da SHUa. Entretanto pode ocorrer todo o espectro de lesão renal. Aproximadamente **20% dos pacientes com SHU-a, também apresentam manifestações em outros órgãos**. No sistema gastrointestinal pode ser observado diarreia, sanguinolenta ou não; náusea; vômito; pancreatite; além de acometimento hepático e colônico. O acometimento do **sistema nervoso central** quando presente é caracterizado por confusão; encefalopatia; acidente vascular encefálico (AVC); **convulsões**; alterações na consciência, **déficits neurológicos focais; hemiparesia** e coma. **A presença de infecções respiratórias superior é uma das manifestações extra-renais mais comuns da SHUa**. O envolvimento do trato respiratório inferior pode ser detectado por hipertensão e hemorragia pulmonar. No **sistema cardiovascular as manifestações incluem** infarto do miocárdio; miocardite; cardiomiopatia dilatada ou isquêmica; gangrena periférica; doença dos grandes vasos; **hipertensão**; hipertensão maligna; **falência cardíaca**; lesões coronárias. O acometimento dermatológico e **ocular são raros**, mas podem ocorrer púrpuras e lesões ulcerativas e necróticas na pele, oclusão da artéria retiniana e descolamento seroso da retina. **Além disso, achados inespecíficos, como mal-estar irritabilidade e sonolência também podem ocorrer na SHUa**.

A doença pode se apresentar em **duas subformas: esporádica ou familiar**. A **forma familiar está relacionada com anormalidades genéticas em proteínas do sistema do complemento**. É pouco comum em adultos, tem **pior prognóstico com taxa de IR terminal e de mortalidade entre 50 e 80%**. Quando se desenvolve em indivíduos que **não possuem histórico familiar, a SHUa é classificada como a forma esporádica da doença, a qual pode ser idiopática ou relacionada a alguns gatilhos**. Tais gatilhos incluem infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), infecções do trato respiratório superior, febre, gravidez, câncer, transplante de órgãos e 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 agentes quimioterápicos, imunoterápicos ou antiplaquetários.

Seu diagnóstico é realizado por exclusão, visto que não há um teste laboratorial padrão ouro ou uma apresentação clínica que pode solidamente indicar SHUa. Dessa forma, o diagnóstico da doença é baseado na apresentação clínica do paciente e nos seguintes achados: trombocitopenia absoluta ou relativa: contagem de plaquetas inferior a 150.000/ μ L ou redução de 25% em relação à linha de base; anemia hemolítica microangiopática: esquistócitos no filme de sangue, diminuição da concentração de hemoglobina e de haptoglobina, aumento da lactato desidrogenase; dano de pelo menos um órgão alvo: rins (creatinina elevada, urinálise anormal), sistema nervoso central (alteração do estado mental, déficits neurológicos focais e convulsão), trato gastrointestinal (diarreia com ou sem sangue, náusea, vômito, dor abdominal, gastroenterite); testes negativos para as bactérias produtoras de toxinas. Como forma de orientar a terapia, faz-se necessário, também, a análise de mutações genéticas do complemento, já que tanto o prognóstico como a evolução clínica variam significativamente dependendo da mutação presente. A quantificação de anticorpos anti-CFH também podem orientar ações para um melhor tratamento.

No Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da SHUa. Os protocolos internacionais, indicam abordagem terapêutica que consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática e excepcionalmente os transplantes renal e/ou hepático. As terapias de suporte incluem diálise e outras terapias de substituição renal devido às altas taxas de comprometimento renal. A despeito da plaquetopenia característica da doença, a transfusão de plaquetas é contraindicada, exceto nos casos de sangramentos ou procedimento



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

cirúrgico com risco de sangramento. A proteção das veias centrais é importante nos pacientes que precisam de acesso vascular a longo prazo para hemodiálise ou terapia plasmática. As infecções podem desencadear a recaída de SHUa, por isso, tratamentos adequados para tais infecções podem ser necessários. A terapia plasmática é empregada com o objetivo eliminar as proteínas reguladoras anormais e os anticorpos anti-CHF e, ao mesmo tempo, fazer a suplementação com proteínas reguladoras normais. Existem duas modalidades de terapia plasmática: a troca de plasma (TP), também chamada de plasmaférese, que se caracteriza pela remoção do plasma sanguíneo para separação seletiva de células ou de outros componentes específicos; e a infusão de plasma (IP), que consiste em administrar ao paciente plasma fresco congelado. Apesar da incerteza quanto ao seu benefício, consensos médicos e diretrizes recomendam que, em adultos, a terapia plasmática seja iniciada entre 4 e 8 horas após suspeita do diagnóstico, até que todos os exames diagnósticos para exclusão de outras doenças sejam realizados. Mais da metade dos pacientes em uso dessa abordagem evoluem para IR terminal ou morte. Além disso, há uma alta taxa de complicações da terapia em crianças sendo, nesses pacientes, recomendada em caso de exceção. Antes da introdução do eculizumabe, esse era o único tratamento disponível para a SHUa.

O tratamento com bloqueio do complemento terminal é realizado com eculizumabe. O eculizumabe é um anticorpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante, anti-C5, inibidor do complemento terminal, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunossuppressores seletivos. Seu uso na SHU-a visa bloquear a via final do complemento, inibindo a clivagem de C5 em C5b e a formação da anafilotoxina C5a e do CAM (complexo de ataque à membrana, C5b-9), bloqueando assim as



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

consequências pró-inflamatórias de C5a e pró-trombóticas de C5b-9 da ativação do complemento, de modo a inibir a TMA mediada por complemento. Os resultados de sua eficácia na SHU-a demonstram uma frequência de resposta completa TMA superior a 60% na maioria dos estudos incluídos. A frequência do status livre de TAM foi superior a 80% em todos os estudos que avaliaram esse desfecho. Houve melhora a da qualidade de vida nos estudos que analisaram tal desfecho. Em pacientes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente TAM mediada pelo complemento são bloqueadas no tratamento com eculizumabe. Pacientes tratados com o anticorpo demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Concentrações séricas de eculizumabe, correspondentes a aproximadamente 50-100 microgramas/mL, são suficientes para a inibição completa da atividade do complemento terminal. A administração crônica de eculizumabe resultou numa redução rápida e sustentada da TAM mediada pelo complemento. Os efeitos adversos mais comuns observados com seu uso foram hipertensão, diarreia, infecções do trato respiratório e urinário e distúrbios do sangue e sistema linfático. Foram relatadas as seguintes reações adversas graves: sepse meningocócica, agitação, pneumonia, abscesso prostático e infecção por herpes zoster. Entretanto os dados demonstram que ainda é necessária uma análise abrangente do complemento, com o monitoramento da droga, para distinguir o modo de ativação do complemento e sua eficácia no tratamento de distintos distúrbios renais. Também ainda não foram conduzidos ECR para avaliação de eficácia e segurança do eculizumabe na SHU-a, sendo disponíveis apenas ensaios de fase II e coorte retrospectivas, não-controlados, não-randomizados e de pequeno tamanho amostral, sem comparador, de baixa qualidade metodológica, e na maioria financiados pela indústria fabricante do



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

eculizumabe o que compromete o delineamento dos estudos tornando incertas as inferências sobre os seus resultados. Dentre os estudos coorte existentes, a **proporção máxima de pacientes que atingiu resposta completa à TMA foi de 78%.** Para os **desfechos hematológicos, os resultados foram variáveis,** sendo que não houve diferença estatística quanto à remissão hematológica no único estudo em que foi utilizado um grupo controle. A proporção de pacientes com **melhora da função renal foi pequena** na maioria das coortes incluídas. **Todas as coortes foram classificadas com qualidade metodológica baixa devido à ausência de braço comparador relevante para a questão de pesquisa proposta, pequeno número amostral e baixa validade interna e externa.** Diante do exposto, as evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são escassas e de baixa qualidade. Além disso, apesar dos **pacientes pediátricos** corresponderem a 60% dos pacientes afetados com SHUa, **esse grupo etário não foi incluído na maioria dos estudos.** Portanto, as amostras dos estudos são pouco representativas da população com SHUa. **Dessa forma, não é possível concluir de maneira satisfatória sobre a eficácia e segurança do eculizumabe para a SHUa, sendo necessária a realização de estudos adicionais.** O National Institute for Care and Excellence (NICE), do Reino Unido, e a agência australiana Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) recomendaram a **incorporação do eculizumabe para o tratamento da SHUa.** Por outro lado, a agência canadense Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) **não recomendou a incorporação do medicamento devido à ausência de evidências sobre os seus benefícios clínicos.** A agência escocesa Scottish Medicines Consortium (SMC) também não recomendou a incorporação do eculizumabe devido à **relação desfavorável entre o custo e os benefícios do tratamento.** A agência australiana Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) **recomendou**



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 inclusão do medicamento para tratamento de pacientes com SHUa que atendessem aos critérios estabelecidos, ressaltando a baixa quantidade de informações clínicas sobre o uso prolongado do medicamento e estabeleceu critérios para iniciar, continuar e reiniciar o tratamento medicamentoso, refletindo princípios de boa prática médica. O eculizumabe está registrado na ANVISA e indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com: Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e na SHUa. Recentemente foi motivo de estudo pela CONITEC que em 2018 recomendou sua incorporação ao SUS para uso ad experimentum na hemoglobinúria paroxística noturna desde atendido uma série de pré-requisitos. Entretanto, a CONITEC no estudo quanto sua indicação para SHU-a, não recomendou sua incorporação ao SUS por considerar atualmente, as evidências sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa ainda incipientes e seu custo muito elevado.

O transplante renal deve ser evitado nos pacientes com SHU-a devido ao alto índice de rejeição do enxerto e de recorrência da SHUa após o transplante renal, que varia de acordo com a anormalidade genética subjacente. A falência do enxerto ocorre em 80 a 90% dos pacientes com doença recorrente, e a taxa de recidiva após o transplante é de 70 a 90% em pacientes com anormalidades genéticas nos reguladores do complemento CFH e CFI. O transplante de fígado é indicado como opção de tratamento para pacientes para pacientes com mutações em CFH, CFI, CFB ou C3, complicações ou nenhum benefício do TP/IP e nenhum acesso ao tratamento com eculizumabe.

Conclusão: O caso refere-se, paciente com diagnóstico de SHU-a com quadro agudo de insuficiência renal secundária a TMA e cardíaca associada a anemia hemolítica. Internado de urgência na terapia intensiva



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

e submetido a hemodiálise e sessões de plasmaférese. Evoluiu com estabilidade da hemoglobina e DHL, melhora da função renal, porém mantendo creatinina de 5 recebendo alta em 17/03/2018, em plasmaférese até a liberação de eculizumabe medicação necessária para controlar e complementar seu tratamento.

A SHU-a é uma doença rara, de mau prognóstico, causada por um defeito genético do sistema complemento que determina TMA com lesão endotelial, que pode progredir rapidamente para danos renais graves e outros danos aos órgãos-alvo. No SUS atualmente, não há PCDT para seu tratamento. Os protocolos internacionais, indicam abordagem terapêutica que consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática com plasmaférese ou troca de plasma e excepcionalmente os transplantes renal e/ou hepático.

O eculizumabe, é um imunossupressor seletivo inibidor do complemento terminal. Seu uso na SHU-a visa bloquear a via final do complemento. Sua recomendação de incorporação ao SUS foi feita em 2018, bloqueia a ativação não controlada do complemento terminal. Em pacientes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente TMA mediada pelo complemento são bloqueadas no tratamento com eculizumabe. Ainda não foram realizados ECR para avaliar a eficácia e a segurança do eculizumabe no tratamento da SHUa. Está aprovado pela ANVISA para uso na HPN e SHU-a.

No SUS o eculizumabe foi incorporado no PCDT da HPN, que está sob consulta pública, e seu uso se faz ad experimentum, desde que atenda os pré-requisitos estabelecido. Pela CONITEC sua incorporação ao SUS não foi recomendada para SHU-a devido à existência de incertezas



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

sobre a eficácia e segurança do eculizumabe, além de seu elevado custo.

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. Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica Brasília, 2019. 76p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Eculizumabe_SHUa_CP_40_2019.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- Loos S, Oh J, Kemper MJ. Eculizumab in STEC-HUS: need for a proper randomized controlled trial. **Pediatr Nephrol**. 2018; 33: 1277 -81. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-018-3972-9>.
- 5- Wehling C, Amon O, Bommer M, Hoppe B, Kentouche K, Schalk G, Weimer R, Wiesener M, Hohenstein B, Tönshoff B, Büscher R, Fehrenbach H, GöK Ö-N, Kirschfink M. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumabin



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-mediated renal disorders. **Clinical and Experimental Immunology.**

2016; 187:304–15. Disponível em: [https://
onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cei.12890](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cei.12890)

V – DATA:

30/08/2019 NATJUS - TJMG