



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 104/2021

Vitória, 01 de fevereiro de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED], impetrado por
[REDACTED]
representado por seu genitor [REDACTED].
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 3ª Vara Federal Cível – MM. Juiz de Direito Dr. Eduardo Francisco de Souza – sobre o medicamento: **Eculizumabe 300mg/30ml.**

I – RELATÓRIO

1. Consta laudo médico, em papel timbrado do HUCAM, com relato de criança de 6 anos e 2 meses de idade (DN: 29/03/14), com diagnóstico de microangiopatia trombótica - síndrome hemolítica urêmica atípica CID10: D 59.3 com início do quadro em novembro de 2017 quando estava com 3 anos e 8 meses (critérios clínicos e laboratoriais e biópsia renal), necessitou de internação de 16/11/2017 a 29/01/2018 tendo recebido alta em diálise peritoneal automatizada. Após 2 meses do início do tratamento específico Eculizumabe (abril de 2018) a criança evoluiu com melhora parcial da função renal, sendo possível retirar da terapia dialítica em junho do mesmo ano, com controle da parte hematológica e bom controle pressórico. Do período de outubro a dezembro de 2019 que ficou sem conseguir a medicação a criança evoluiu com elevação da pressão arterial e queda da hemoglobina e contagem de plaquetas. Desde janeiro de 2020 quando retornou com as infusões do Eculizumabe de forma regular, os exames laboratoriais se encontram estáveis tendo melhorado a classe da doença renal crônica de V para IIIA CID N18 e ainda se encontra em ajuste de antihipertensivo para controle



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pressórico. Sendo imprescindível a continuidade do tratamento da SHUa com Eculizumabe.

2. Consta receita médica com prescrição do medicamento pleiteado.
3. Consta o indeferimento da SESA/NUMEB em 18/05/18.
4. Constam resultados de exames laboratoriais.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantes da RENAME vigente no SUS.

5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A **Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU)** é uma desordem do sistema microvascular, cuja causa mais frequente são as infecções por bactérias produtoras de Shiga-toxina. Em cerca de 10% dos casos de SHU, a causa não está associada com a Shigatoxina e, então, a doença passa a ser classificada como Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa). Por sua vez, a SHUa é causada por anormalidades que prejudicam os mecanismos de controle e provocam a hiperativação da via alternativa do complemento. A doença é caracterizada pela tríade: anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia e falência renal aguda. A prevalência mundial da SHUa varia de 2,7 a 5,5 casos a cada um milhão de habitantes, com uma incidência aproximada de 0,4 casos por um milhão de pessoas. Cerca de 60% dos casos são diagnosticados na infância e 40% na idade adulta. Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o trata-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mento da SHUa. Segundo protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte (terapia plasmática, terapia renal substitutiva, transplantes renal e hepático) e tratamento com eculizumabe.

DO TRATAMENTO

1. Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa. Segundo os protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática e os transplantes renal e/ou hepático.
2. Terapias de suporte: Devido às altas taxas de comprometimento renal, grande parte dos pacientes com SHUa torna-se dependente de diálise e outras terapias de substituição renal. Apesar da plaquetopenia característica da doença, a transfusão de plaquetas é contraindicada, exceto nos casos de sangramentos ou procedimento cirúrgico com risco de sangramento. A proteção das veias centrais é importante em pacientes com SHUa 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.
3. A terapia plasmática tem por 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. Antes da introdução do eculizumabe, a terapia plasmática era o único tratamento disponível para a SHUa. Entretanto, mais da metade dos pacientes em uso dessa abordagem evoluem para insuficiência renal terminal ou morte. Além disso, há uma alta taxa de complicações da terapia em crianças.
4. O tratamento com o anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 (eculizumabe) visa bloquear a via final do complemento, inibindo a clivagem de C5 em C5b e a formação da



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

anafilotoxina C5a e do CAM (complexo de ataque à membrana, C5b-9), bloqueando assim as consequências pró-inflamatórias de C5a e pró-trombóticas de C5b-9 da ativação do complemento.

5. Transplante renal: Há um alto risco de rejeição do enxerto e de recorrência da SHUa após o transplante renal. O risco de recorrência de doença pós-transplante 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.
6. O transplante de fígado é indicado como opção de tratamento para pacientes cuja doença foi desencadeada por proteínas produzidas no fígado (FH, FB, C3, FI). O transplante hepático isolado ou combinado de fígado e rim pode ser uma opção para pacientes com TFGe preservada (apesar de um curso grave e/ou recidivante) e para pacientes com mutações em CFH, CFI, CFB ou C3, complicações ou nenhum benefício do TP/IP e nenhum acesso ao tratamento com eculizumab.

DO PLEITO

1. **Eculizumabe:** trata-se de medicamento do tipo anticorpo monoclonal produzido através de biotecnologia. Ele atua bloqueando uma das etapas do processo de hemólise (degradação de glóbulos vermelhos) bloqueando a ativação do complemento terminal no nível C5 e previne a formação de C5a e o complexo de ataque à membrana C5-9. É indicado em adultos e crianças para o tratamento de doentes com Hemoglobinúria paroxística noturna/HPN (a evidência do benefício clínico de Eculizumabe no tratamento de doentes com HPN é limitada a doentes com história de transfusões) e **Síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa).**

1.1 O medicamento ora pleiteado foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 13/02/2017, sob o nº 198110001.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1.2 O perfil de segurança em adolescentes com SHUa (pacientes com idade entre os 12 e os 18 anos) é consistente com o observado nos adultos. Em pacientes pediátricos com SHUa (com idades entre os 2 meses e 18 anos), o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em pacientes adultos com SHUa. O perfil de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos mostra-se semelhante.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

2. Cumpre informar que o medicamento **Eculizumabe** encontra-se **padronizado** no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Marchiafava-Micheli) – CID10 D59.5, indivíduos maiores de 14 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Entretanto, o mesmo não foi incorporado para o tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) como é o caso do paciente.**
3. 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.
4. Loirat e colaboradores, em 2015, publicaram uma revisão que aborda o consenso internacional para manejo da SHUa em crianças. As opções de tratamento estavam restritas à terapia plasmática, de benefício incerto e alta taxa de complicações relacionadas à técnica em crianças. Apesar desta terapia permitir remissão completa ou parcial (remissão hematológica com sequela renal) em 78% dos episódios de SHUa em crianças, 48% destas foram a óbito ou atingiram o estágio de doença renal terminal em 3 anos de acompanhamento. O transplante renal não é uma terapia indicada devido ao alto risco de rejeição do enxerto. Os autores propõem então, como primeira linha de tratamento, o medicamento eculizumabe, para evitar as complicações renais, normalmente fatais.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

-
- Caso o tratamento tenha sido iniciado com a terapia plasmática, a troca para o medicamento eculizumabe pode aumentar a chance de recuperação completa da função renal. Os autores salientaram como limitação do tratamento, o alto custo do mesmo.
5. O eculizumabe é um anticorpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante, inibidor do complemento terminal, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunossuppressores seletivos. Esse anticorpo se liga, de forma específica e com alta atividade, à proteína humana C5 do complemento, inibindo a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque à membrana (C5b-9) do complemento terminal. O eculizumabe preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos imunocomplexos.
 6. Em pacientes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente MAT 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 MAT mediada pelo complemento
 7. De acordo com relatório de recomendação da Conitec emitido em 2019, as evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e da segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes, visto que ainda não foram conduzidos ECR para esse cenário. Os estudos disponíveis são ensaios clínicos de fase II e coortes retrospectivas, com pequeno tamanho amostral, sem braço comparador e baixa qualidade metodológica, além de revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase II.
 8. A maior parte dos estudos não inclui crianças, população em que há uma maior prevalência e incidência da doença. Os eventos adversos não foram adequadamente descritos na maioria deles, o que não permite concluir sobre a segurança do medicamento. Os es-



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

-
- tudos também não relatam satisfatoriamente a proporção de pacientes que evoluiu para desfechos de falha do tratamento com o eculizumabe, como a falência renal, a necessidade de realização de terapia substitutiva e de transplante renal. Ademais, não foram abordadas as diferenças de eficácia do medicamento de acordo com a mutação genética relacionada à SHUa.
9. De acordo com a Conitec, é importante, ainda, considerar o valor extremamente elevado do eculizumabe e a complexidade envolvida na sua administração, que demanda infraestrutura e recursos humanos capacitados. Diante das incertezas quanto à eficácia e segurança do medicamento, é fundamental avaliar se os resultados que ele fornece são suficientes para justificar tais custos.
 10. Pelo exposto, a Conitec recomendou a não incorporação no SUS de eculizumabe para o tratamento de pacientes com SHUa. A partir das evidências encontradas, existem incertezas sobre a eficácia do eculizumabe, ao mesmo tempo em que o seu uso foi associado a uma alta frequência de reações adversas graves. O diagnóstico da SHUa é por exclusão, baseado na apresentação clínica e achados laboratoriais, o que dificulta o mesmo. Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas.
 11. **Entretanto, é importante ressaltar a raridade da doença, elevada mortalidade, progressão para doença renal crônica bem como baixa eficácia dos tratamentos disponíveis, conforme o próprio parecer da Conitec que informa que antes da introdução do eculizumabe, a terapia plasmática era o único tratamento disponível para a SHUa. Entretanto, mais da metade dos pacientes em uso dessa abordagem evoluem para insuficiência renal terminal ou morte. Além disso, há uma alta taxa de complicações da terapia em crianças.**
 12. No presente caso, trata-se de criança de 6 anos e 2 meses de idade (DN: 29/03/14), com diagnóstico de microangiopatia trombótica - síndrome hemolítica urêmica atípica CID10: D 59.3 com início do quadro em novembro de 2017 quando estava com 3 anos e 8 meses (critérios clínicos e laboratoriais e biópsia renal), necessitou de internação de



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

16/11/2017 a 29/01/2018 tendo recebido alta em diálise peritoneal automatizada. Após 2 meses do início do tratamento específico Eculizumabe (abril de 2018) a criança evoluiu com melhora parcial da função renal, sendo possível retirar da terapia dialítica em junho do mesmo ano, com controle da parte hematológica e bom controle pressórico. Do período de outubro a dezembro de 2019 que ficou sem conseguir a medicação a criança evoluiu com elevação da pressão arterial e queda da hemoglobina e contagem de plaquetas. Desde janeiro de 2020 quando retornou com as infusões do Eculizumabe de forma regular, os exames laboratoriais se encontram estáveis tendo melhorado a classe da doença renal crônica de V para IIIA CID N18 e ainda se encontra em ajuste de anti-hipertensivo para controle pressórico. Sendo imprescindível a continuidade do tratamento da SHUa com Eculizumabe.

13. Frente ao exposto e considerando a raridade da doença e elevada mortalidade, considerando tratar-se de criança de 06 anos de idade, considerando a ausência de política pública para esta patologia e a baixa eficácia das medidas de suporte disponíveis para tratamento desta condição, considerando o alto custo do tratamento para o sistema de saúde, no entanto considerando ainda a prevenção da evolução para Doença Renal Crônica Terminal com necessidade de hemodiálise ou diálise peritoneal crônica, sobretudo com risco de recidiva no enxerto renal, que contrabalançam o custo financeiro do emprego de eculizumabe, além do impacto positivo sobre a qualidade de vida dos pacientes, esclarecemos que o medicamento Eculizumabe se constitui em uma alternativa terapêutica para a condição que acomete o requerente.





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DISTRITO FEDERAL. Consultoria-Geral da União/Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde. **Parecer Nº 817/2012-AGU/CONJUR-MS/HRP**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?url=http://www.agu.gov.br/page/download/index/id/23472027&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=AgIsVNqFEZeyggSHso-LAAw&ved=oCCoQFjAE&usg=AFQjCNFmcMrLX-6j29BYmAhqUMwmBgckmQ>>. Acesso em: 01 de fev. 2021.

ECULIZUMABE. **Bula do medicamento Soliris®**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf>. Acesso em: 01 de fev. 2021.

ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DA SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Eculizumabe_SHUa_CP_40_2019.pdf. Acesso em: 01 de fev. 2021.

Loirat C; et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2015. DOI 10.1007/s00467-015-3076-8.

Posicionamento da Sociedade Brasileira de Nefrologia Incorporação do Eculizumabe para Tratamento da Síndrome Hemolítico Urêmica atípica pelo SUS - Consulta Pública número 40.https Disponível em://arquivos.sbn.org.br/uploads/Incorporac%CC%A7a%CC%83o_eculizumabe_SHUa_final.pdf Acesso em: 01 de fev. 2021.