

Nota Técnica NATJUS 0002-2018 – NATJUS

Tecnologia : ECULIZUMAB

Solicitante : Gabinete da Desa. Luzia Nadja Guimarães Nascimento

Nº processo / SIGADOC : [REDACTED]

1. RESUMO EXECUTIVO

Trata-se de pedido de Nota Técnica sobre ECULIZUMAB, medicamento prescrito para a paciente [REDACTED], 25 anos, portadora de anemia aplásica associada (AA) a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

De acordo com o laudo médico do hematologista da Fundação HEMOPA [REDACTED], a paciente encontra-se em remissão parcial da anemia aplásica, tendo apresentado boa resposta à ciclosporina, cujas doses estão em regime de regressão. Não há referência a episódios de hemólise (ruptura de hemácias) clinicamente aparentes e nem de necessidade de transfusões sanguíneas por conta da HPN. Também não há relato de trombose prévia.

Apesar das alterações laboratoriais descritas no referido laudo (níveis crescentes de clones tipo III, aumento de desidrogenase láctica (DHL) e de reticulócitos), a paciente encontra-se em bom estado, apresentando queixa de astenia.

2. RESUMO DA PATOLOGIA DE BASE

A HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA é uma doença rara, com uma incidência reportada de doença clinicamente significativa na faixa de 1 a 10 casos por 1 milhão de população. Predomina em adultos, na faixa dos 30 anos, porém pode ocorrer em crianças. Incide igualmente em homens e mulheres.

A HPN origina-se de um defeito (mutação) adquirido em uma célula tronco hematopoiética multipotente, podendo então afetar hemácias, leucócitos, plaquetas e, talvez, células endoteliais (células que revestem a luz dos vasos sanguíneos). Essa mutação ocorre no genótipo glicosilfosfatidilinositol classe A (PIG-A) no cromossomo X, necessário para a síntese da molécula glicosilfosfatidilinositol (GPI), que, por sua vez, é imprescindível para a fixação de algumas proteínas na superfície da célula, em particular das proteínas CD55 e CD59, reguladoras do complemento (conjunto de substâncias que formam um sistema envolvido na resposta inflamatória), que bloqueiam sua ativação. A deficiência, portanto, de CD55 e CD59 resulta na destruição das hemácias mediada pelo complemento (hemólise).

A expansão não maligna dessa população de células deficientes em proteínas reguladoras do complemento resulta no que chamamos de clone. Há 3 populações distintas (clones) de acordo com a quantidade de proteínas reguladoras do complemento: a) clone tipo I (níveis normais); b) clone tipo II (ausência parcial); c) clone tipo III (ausência completa).

As manifestações clínicas são predominantemente associadas à hemólise e à trombose, especialmente trombose venosa em sítios não usuais. A hemólise leva à anemia e a níveis

elevados de hemoglobina livre no sangue com a resultante varredura e depleção de ácido nítrico (NO) sanguíneo, responsável pela constrição de vasos sanguíneos em vários órgãos e na musculatura lisa.

Assim, são sintomas frequentes: fadiga, dispneia, urina de coloração marrom (hemoglobinúria), icterícia, dor abdominal, disfunção erétil, dor torácica, disfagia, os últimos quatro associados à distonia de músculos lisos. Os achados clínicos associados à trombose, que ocorre em cerca de 40 % dos pacientes (venosa em cerca de 85% dos casos), dependem da sua localização: veias hepáticas, do sistema porta, mesentéricas, dérmicas e cerebrais. O comprometimento da função renal está associado à diminuição do fluxo sanguíneo renal, à sobrecarga de hemoglobina livre e, cronicamente, ao depósito de ferro nos rins.

Há 3 formas de expressão clínica da HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA (HPN):

- a) HPN clássica
- b) HPN associada à anemia aplásica
- c) HPN subclínica

A forma **clássica** afeta mais indivíduos jovens e causa hemólise crônica intravascular. Quadros infecciosos, atividade física intensa, cirurgia e ingestão de álcool podem desencadear hemólise aguda. A causa mais importante de morte é a trombose, seguida das infecções recorrentes, principalmente respiratórias.

Na forma de **HPN associada à anemia aplásica**, esta é do tipo adquirida. Entretanto, a maioria expressa um clone HPN pequeno (<10%). Pode ocorrer, associada a um grau variável de hemólise, duas ou mais citopenias (diminuição do número de hemácias e/ou leucócitos e/ou plaquetas. Na evolução, é possível que a falência da medula óssea melhore (principalmente com uso de imunossupressor) e haja expansão do clone HPN. Enfim, pacientes com hemólise clínica pela HPN no cenário de AA são classificados como tendo HPN associada a outra doença da medula óssea enquanto que aqueles sem hemólise são classificados como tendo HPN subclínica.

A **HPN subclínica** é diagnosticada quando o clone HPN é menor que 1%, sem hemólise. Essa forma parece ser a mais frequente. Há relato de clones de HPN em até 60 % dos pacientes com AA e em cerca de 20 % com Síndrome mielodisplásica. Clones HPN transitórios são frequentemente observados em AA e gradualmente diminuem quando as células hematopoiéticas se recuperam após imunossupressão.

O diagnóstico é realizado atualmente pela citometria de fluxo, que consegue detectar, usando anticorpos, as proteínas CD55 e CD59. Outros testes laboratoriais são importantes para complementar o diagnóstico e fazer o acompanhamento, quais sejam: hemograma, perfil do ferro, haptoglobina, reticulócitos, DHL, uréia, creatinina, dímero-D (avaliação de trombose).

Importante ressaltar que o tratamento CURATIVO é feito com **Transplante Hologênico** de medula óssea, indicado nos casos graves e refratários ao tratamento medicamentoso e de suporte. O medicamento ECULIZUMAB, um anticorpo humanizado monoclonal dirigido para a fração C5 do complemento, bloqueia a ativação do complemento, prevenindo a hemólise. Deve ser administrado na dose de 600 mg (2 frascos de 300 mg) a cada 7 dias por 4 semanas e em seguida 900 mg (3 frascos de 300 mg) a cada 14 dias, indefinidamente. Além de conter a hemólise, parece ter efeito sobre a trombose. Seu uso está associado a um enorme risco de infecções graves por *Neisseria meningitidis*, tornando a vacinação anti-meningocócica

imperativa pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Alguns autores recomendam profilaxia com antimicrobianos contínua (penicilina V ou eritromicina).

É importante ressaltar que o ECULIZUMAB não tem ação sobre o defeito genético adquirido das células hematopoiéticas e não trata a hipoplasia/aplasia medular.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

3.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

Paciente: portadora de anemia aplásica e hemoglobinúria paroxística noturna subclínica

Intervenção :ECULIZUMAB

Comparação: não se aplica

Desfecho: prevenção de trombose, melhora da qualidade de vida

3.2. TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome do princípio ativo :ECULIZUMAB

Nome comercial :Soliris®

Fabricante :Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, Connecticut, EUA

Registro na ANVISA: nº 1981100010015 – DOU 13/03/2017

Indicação aprovada na ANVISA: Soliris (ECULIZUMAB) é indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico de Soliris (ECULIZUMAB) foi demonstrada no tratamento de pacientes com hemólise e sintoma (s) clínico (s) indicativo (s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões.

Posologia: 600 mg (2 frascos de 300 mg) por semana durante 4 semanas, seguidos, uma semana depois, de 900 mg (3 frascos de 300 mg), mantidos de 2 em 2 semanas.

Tempo do tratamento: indefinido

Disponibilidade no SUS :o medicamento não é disponível no SUS. A solicitação de incorporação está em análise na CONITEC.

4. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

A única revisão sistemática publicada na Cochrane Library de 2014 incluiu apenas um estudo controlado randomizado multicêntrico fase III, publicado em 2006 (estudo TRIUMPH), envolvendo 87 participantes com **HPN severa** (dependentes de transfusão; células HPN tipo III > 10 %; DHL elevado). ECULIZUMAB foi comparado a placebo durante 26 semanas de seguimento. O estudo foi considerado pequeno, com alto risco de viés em vários domínios e financiado pela indústria farmacêutica. ECULIZUMAB aumentou a qualidade de vida relacionada à saúde e resultou em maior independência de transfusões repetidas. Não houve evidência de eficácia, em comparação com placebo, em termos de sobrevida, eventos trombóticos não fatais,

transformação em síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, e desenvolvimento e recorrência de AA.

O estudo SHEPHERD (Safety in Haemolytic PNH patients treated with ECULIZUMAB: a multi-center open-label Research Design) avaliou prospectivamente 97 pacientes com gravidade variável de doença tratados com ECULIZUMAB por um ano. Houve melhora nos níveis de hemoglobina, menor necessidade de transfusão, menor evidência laboratorial de hemólise e melhora da qualidade de vida.

Outro estudo aberto, de extensão, avaliou conjuntamente os 87 pacientes do estudo TRIUMPH, mais os 97 do estudo SHEPHERD e outros de um estudo piloto anterior (187 pacientes), quanto a resultados a longo prazo. O controle da hemólise se manteve durante quase 6 anos, bem como houve redução dos eventos tromboembólicos, melhora ou estabilização da função renal. Não foi encontrada evidência de toxicidade cumulativa.

Uma série de 2011 com 79 pacientes consecutivos tratados com ECULIZUMAB por um período de 8 anos mostrou sobrevida semelhante a controles com idades pareadas.

O impacto do ECULIZUMAB na incidência de eventos tromboembólicos foi avaliado em alguns estudos. Em um deles os autores relatam uma redução de 87 a 94 % desses eventos durante o tratamento com ECULIZUMAB.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

ECULIZUMAB foi aprovado pela US FDA em 2007 e pela European Medicine Agency em 2009 para o tratamento da HPN. No Brasil, obteve registro pela ANVISA em 2017, o que permitiu a partir de então sua comercialização, mas não obrigatoriamente seu fornecimento pelo SUS. A solicitação de incorporação está no status de análise na CONITEC.

A evidência científica baseada num único estudo, patrocinado pela indústria farmacêutica, randomizado, controlado, em comparação com placebo, com pequeno número de participantes, permite indicar o tratamento da HPN com ECULIZUMAB em pacientes com manifestações significativas da doença atribuíveis à hemólise, incluindo fadiga incapacitante, dependência de transfusões sanguíneas, crises de dor, piora da função renal, trombose ou outras complicações em órgãos-alvo.

Não há evidência científica suficiente para a profilaxia primária (sem que tenha havido episódio prévio) com ECULIZUMAB de tromboembolismo em portadores de HPN.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C.
2. Eur J Haematol. 2015 Sep;95(3):190-8.

3. ECULIZUMAB for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;(10):CD010340.
4. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brodsky RA *Blood.* 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
5. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of ECULIZUMAB in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Coyle D, Cheung MC, Evans GA. *Med Decis Making.* 2014 Nov;34(8):1016-29.
6. Long-term safety and efficacy of sustained ECULIZUMAB treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):62-73.
7. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood.* 2013 Jun 20;121(25):4985-96; quiz 5105.
8. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. Pu JJ, Brodsky RA *Clin Transl Sci.* 2011 Jun;4(3):219-24.
9. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with ECULIZUMAB: Spanish experience. López Rubio M, Morado M, Gaya A, Alonso Rosa D, Ojeda E, Muñoz JA, Pérez de Mendiguren B, Monteagudo MD, Durán JM, Fisac RM, Moreno D, Villegas AM. *Med Clin (Barc).* 2011 Jun 11;137(1):8-13
10. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and ECULIZUMAB. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. *Haematologica.* 2010 Apr;95(4):523-6.
11. The complement inhibitor ECULIZUMAB in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. *N Engl J Med.* 2006 Sep 21;355(12):1233-43
12. Effect of ECULIZUMAB on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. *N Engl J Med.* 2004 Feb 5;350(6):552-9.
13. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009; 113:6522.
14. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124:2804.
15. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ECULIZUMAB for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111:1840.
16. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained ECULIZUMAB treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013; 162:62.
17. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H. Effects of ECULIZUMAB treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol.* 2018 Jun;107(6):656-665.
18. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, Rosse WF. Clinical benefit of ECULIZUMAB in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J* 2017 Sep;47(9):1026-1034.
19. www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?source=history_widget

21. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?topicRef=7163&source=see_link
22. www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?topicRef=7159&source=see_link