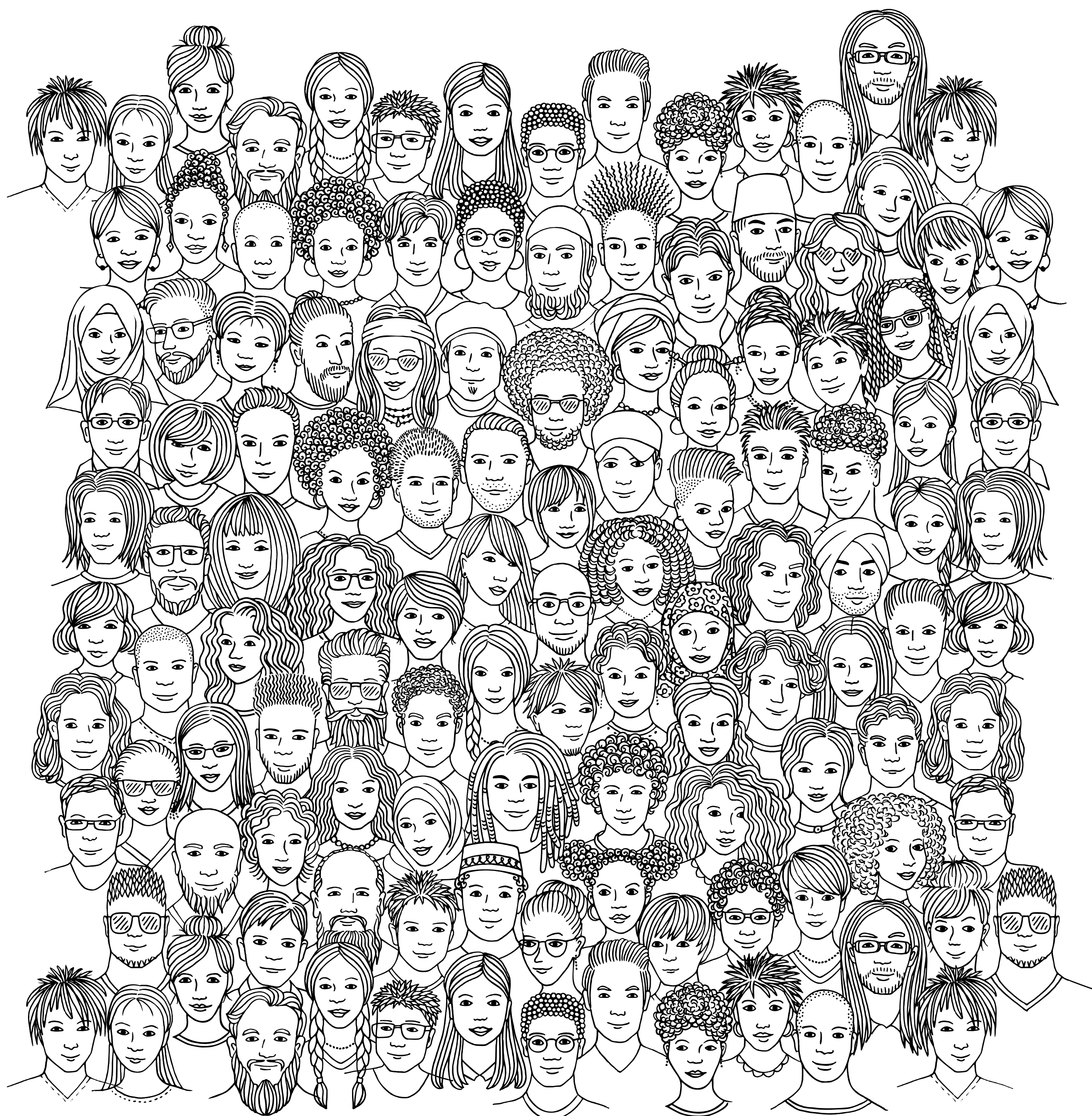




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

GIVOSIRANA PARA O TRATAMENTO
PACIENTES ADULTOS COM PORFIRIAS
HEPÁTICAS AGUDAS

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



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

GIVOSIRANA PARA O TRATAMENTO PACIENTES ADULTOS COM PORFIRIAS HEPÁTICAS AGUDAS

O que são as porfirias hepáticas agudas?

As porfirias hepáticas agudas são doenças metabólicas, raras, transmitidas de pais para filhos e que afetam cromossomos (estruturas com o conteúdo do material genético) definidores das características comuns aos sexos feminino e masculino.

As crises agudas afetam pacientes com idade entre 15 e 45 anos, sendo mais comum em mulheres e com provável maior frequência durante ou após a gestação. Em geral, são desencadeadas por fatores externos, tais como drogas, álcool, estresse, jejum, tabagismo, além dos fatores hormonais e das infecções. Contudo, sabe-se que mais de 90% dos indivíduos com as composições genéticas das porfirias hepáticas agudas permanecem assintomáticos ao longo de toda a vida.

As classificações da doença podem ocorrer da seguinte forma: porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária, porfiria variegata e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D), sendo essa última a mais rara. Os quatro tipos são resultantes da deficiência de cada uma das enzimas envolvidas na produção de um composto encontrado na hemoglobina, na mioglo-

bina e nos citocromos hepáticos P450 e importante para transporte de oxigênio no corpo (heme), o que gera o acúmulo de precursores de porfirinas. Esse excesso se torna tóxico em altas doses, ocasiona dano aos tecidos e pode ser fatal, uma vez que há probabilidade de ocorrência de paralisia e de parada respiratória em crises agudas graves.

As manifestações clínicas da porfíria hepática aguda podem ser: a) periféricas: fraqueza muscular, dor nos nervos dos braços e das pernas, perda de sensibilidade, paralisia, fadiga, paralisia respiratória; b) centrais: ansiedade, depressão, confusão, convulsões, alucinações, insônia; c) autonômicas: náuseas e vômitos, hipertensão, aumento da frequência cardíaca, prisão de ventre, dor abdominal difusa grave, diarreia, dor nas costas ou no peito; d) cutâneas: lesões na pele exposta ao sol, nos casos de coproporfíria hereditária e porfíria variegata. Os pacientes também podem apresentar alterações metabólicas relacionadas à baixa concentração de sódio no sangue em relação ao volume de água no corpo, urina escura ou avermelhada. Além disso, um estudo norueguês observou aumento considerável do risco de câncer de fígado primário em pessoas com porfíria hepática aguda.

Os dados epidemiológicos relativos às porfirias hepáticas agudas são escassos, não havendo no Brasil estimativas robustas. O registro da Associação Brasileira de Porfíria (ABRAPO) identificou 293 pacientes com esta con-

dição de saúde, entre 2007 e 2015, sendo a maioria com porfiria aguda intermitente (59%). Na Europa, a prevalência estimada de porfirias hepáticas agudas é de um caso por 100.000 habitantes, sendo a maioria dos casos com porfiria aguda intermitente. Como já ressaltado, há uma grande proporção de pacientes com o genótipo da doença que não manifestam sintomas.

A porfiria hepática aguda ocasiona diminuição na qualidade de vida dos pacientes e tem um importante impacto financeiro, pois, além das manifestações clínicas das crises, pode haver interrupção de algumas atividades cotidianas e laborativas por conta de hospitalizações, gerando falta e abandono do trabalho devido à doença.

Como os pacientes com porfirias hepáticas agudas são tratados no SUS?

Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre as porfirias hepáticas agudas no SUS. As opções de tratamento objetivam o manejo das manifestações clínicas das crises e a interrupção de seus potenciais desencadeadores, uma vez que há poucos medicamentos destinados especificamente para esse fim.

Em alguns casos de crises de grau moderado a grave pode ser indicado o tratamento com hemina, substância que bloqueia a produção e acúmulo das porfirinas no fígado. Entretanto, ressalta-se que esse medicamento não

está disponível no SUS. O transplante de fígado é uma opção para alguns casos extremos de ataques agudos recorrentes graves.

Medicamento analisado: givosirana

O pedido de avaliação de incorporação no SUS do givosirana para o tratamento de pacientes com porfírias hepáticas agudas foi apresentado pela Alnylam Pharmaceuticals Specialty Pharma Goiás Ltda.

A givosirana é uma pequena estrutura de RNA, material genético presente nas células, com capacidade de diminuir os intermediários neurotóxicos do heme, que são os principais fatores responsáveis pelas crises e outras manifestações da porfíria hepática aguda.

O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) na apresentação solução injetável 189 mg /mL para aplicação subcutânea, sendo indicado para tratamento de porfíria hepática aguda em adultos. A dosagem recomendada é de 2,5 mg/kg, administrada via injeção subcutânea uma vez por mês, baseada no peso corporal real do paciente.

De acordo com a análise técnica apresentada pela Secretaria-Executiva da Conitec, o uso da givosirana reduziu a média anual de crises de porfíria e aumentou a qualidade de vida dos pacientes em comparação ao placebo

(solução sem substâncias ativas). Contudo, a utilização da givosirana também ocasionou maior frequência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. A qualidade da evidência científica é considerada moderada.

A análise econômica apresentada pelo demandante comparou os custos e benefícios da givosirana com o melhor cuidado assistencial no tratamento preventivo de crises de porfiria hepáticas agudas em adultos, sob a perspectiva do SUS, considerando o período de cinco anos e assumindo como elegíveis os pacientes que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos 12 meses.

O demandante indicou como o custo da givosirana, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 0% de ICMS, que é de R\$ 167.239,27. No entanto, por se tratar de um medicamento que atualmente não possui nenhuma redução da carga tributária, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou mais adequada a utilização do ICMS do estado de origem, Goiás, ICMS 17%, ou seja, o valor da givosirana de R\$ 202.938,13. Dessa forma, os custos incrementais da incorporação da givosirana, acumulados em cinco anos, estimados pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec foram de R\$ 628,5 e R\$ 767,6 milhões, respectivamente.

Perspectiva do Paciente

A chamada pública para participação na Perspectiva do Paciente na pauta em questão ficou aberta durante o período de 19/01/2021 a 02/02/2021. Duas pessoas se inscreveram, sendo que os representantes titular e suplente foram definidos por indicação consensual do grupo de inscritos.

Durante a apreciação inicial do tema na 96ª Reunião da Conitec, realizada no dia 08/04/2021, a representante titular relatou sua experiência como paciente, mãe de paciente e membro de associação de pacientes com porfirias hepáticas agudas, mencionou um conjunto de problemas enfrentados cotidianamente, a exemplo de barreiras de acesso a terapias e medicamentos, desconhecimento da doença, inadequação de tratamento adotado, dificuldade de manejo clínico dos sinais e sintomas e discriminação.

Considerando os diferentes tipos de porfirias e a diversidade das manifestações clínicas, reportou-se especialmente ao comprometimento da qualidade de vida de pacientes com quadro recorrente de crises, que sofrem com sintomas frequentes e demandas contínuas de hospitalização, cuidados intensivos, licenças médicas e afastamentos do trabalho. Na perspectiva da representante, tais aspectos afetam significativamente o desenvolvimento das atividades cotidianas, as relações pessoais e profissionais, além de ocasionar estresse e instabilidade

emocional. Assim, argumentou que esse grupo de pacientes necessita da disponibilidade de terapias capazes de evitar a frequência das crises graves, a exemplo da givosirana. Afirmou conhecer pessoas residentes no exterior cujo uso do medicamento diminuiu a quantidade de crises repetitivas, melhorou o quadro clínico e a qualidade de vida. Isso, segundo a participante, significa redução dos efeitos e cargas sobre os próprios pacientes, os familiares, o sistema de saúde e a sociedade em geral. O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável à incorporação para Consulta Pública.

O vídeo da 96ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS da givosirana para o tratamento de pacientes com porfirias hepáticas agudas. Esse tema foi discutido durante a 96ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 7 e 8 de abril de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou alto impacto orçamentário quando analisada a relação entre os custos e os efeitos promovidos à saúde.

O assunto esteve disponível na consulta pública nº 28, durante 20 dias, no período de 26/04/2021 a 17/05/2021 para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 590 contribuições, sendo 86 de cunho técnico-científico e 504 sobre experiência ou opinião. Destas, 71% discordaram da recomendação preliminar da Comissão, mas sem o envio de novas evidências. Assim, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do Plenário e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

Recomendação final da Conitec

Durante a 98ª reunião ordinária, realizada nos dias 9 e 10 de junho de 2021, a Conitec recomendou por unanimidade a não incorporação no SUS da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas.

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 pela não incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas no âmbito do Sistema Único de Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).