

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

HEMINA

para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda
intermitente relacionados com o ciclo menstrual

2022 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 em Saúde - DGITS

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: gov.br/conitec

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Incorporação de Tecnologias –
CITEC/CGGTS/DGITS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

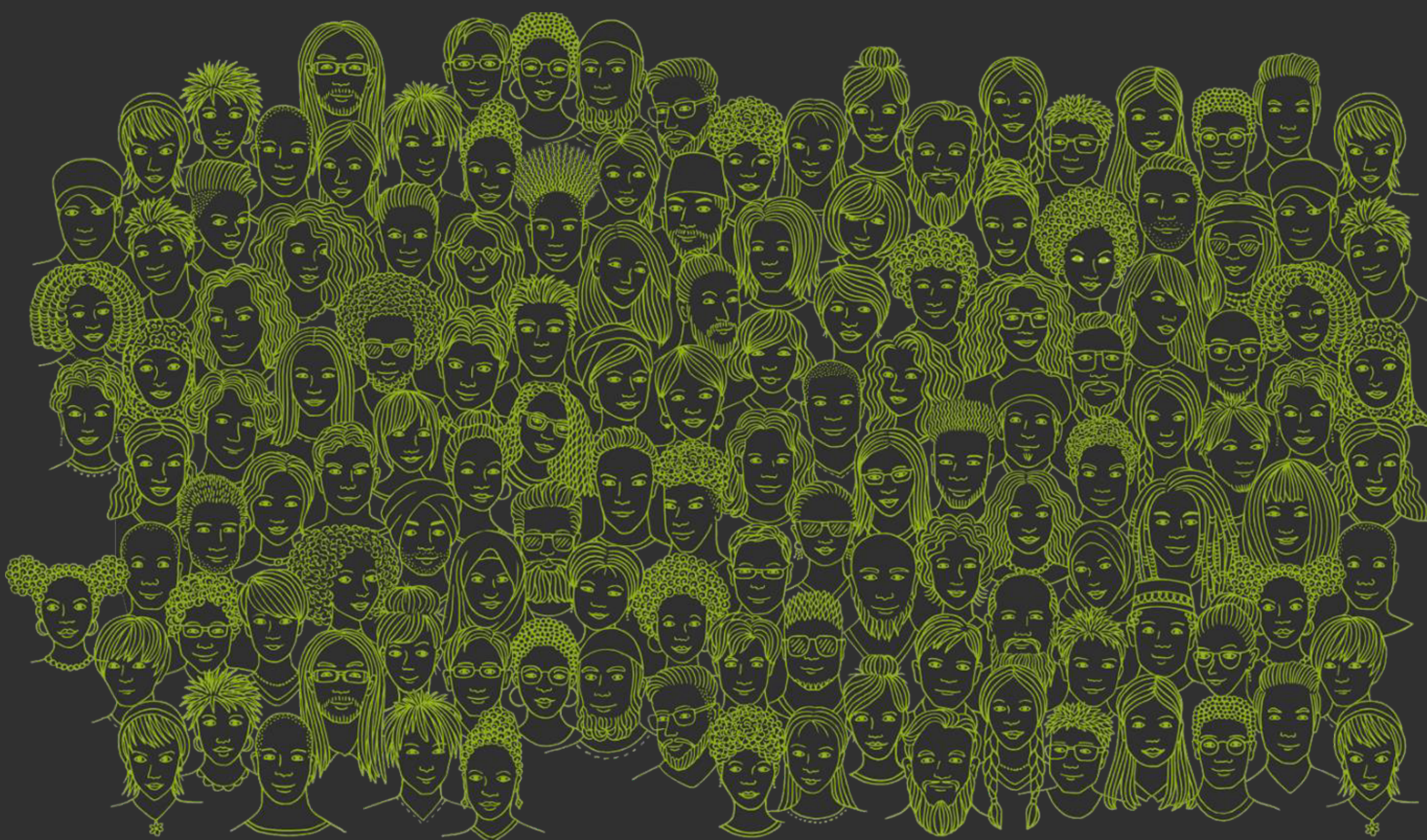
Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS



Este relatório 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 que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec 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/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, produtos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

Gov.br/conitec

HEMINA

para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual

O QUE É A PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE?

As porfirias são um grupo de doenças do metabolismo humano (quando envolve alteração de enzimas) e são raras, transmitidas por herança genética ou adquiridas. A classificação das porfirias se dá de acordo com as características químicas das enzimas metabólicas envolvidas e o órgão em que elas se acumulam (fígado ou medula óssea). A porfiria aguda intermitente (PAI) é a mais comum e é um dos tipos de porfiria hepática (do fígado). Há outros subtipos de porfiria hepática, como: coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegata (PV) e porfiria por deficiência de ácido delta-aminolevulínico desidratase (PALAD).

Heme é um grupo de proteínas que compõem a hemoglobina, outra proteína, presente nos glóbulos vermelhos do sangue. Ela é responsável pelo transporte de oxigênio (dos pulmões para o corpo) e gás carbônico (do corpo para os pulmões) e pelo equilíbrio nos compostos ácidos e básicos do sangue. Cada tipo de porfiria envolve um defeito em uma das oito etapas enzimáticas da produção do grupo de proteínas heme. Um estudo, com os registros da Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO), no Brasil, sugere que a PAI represente 59,4% dos casos de porfiria e as mulheres são acometidas em 82,4% dos casos.

Fatores como jejum, medicamentos que estimulam o citocromo P450 (grupo de enzimas responsáveis por metabolizar medicamentos) e alterações hormonais, são responsáveis por desencadear ataques agudos aos órgãos. As deficiências enzimáticas que limitam a produção de heme aumentam a concentração de compostos com ação tóxica ao sistema nervoso. Dor na região do abdome, enjoo, vômito, febre, aceleração dos batimentos e falta de ritmo nos batimentos do coração, convulsões, perda do sono, entre outros, são sintomas de ataques agudos das porfirias hepáticas agudas citadas acima, entre as quais não é possível distinguir clinicamente. Os sintomas podem durar dias, semanas ou até mesmo se tornarem crônicos em pacientes que sofrem ataques recorrentes.

As manifestações típicas da PAI geralmente não provocam lesões na pele, mas atacam principalmente o sistema nervoso nos níveis periférico, autônomo e central, podendo causar dores – por danos aos nervos periféricos – e, em outros casos, chegando a provocar estreitamento de artérias e derramamento de sangue no cérebro. Mulheres na idade entre 20 e 40 anos estão mais sujeitas a apresentarem ataques de porfirias agudas. Assim, os ataques agudos estão muito relacionados ao ciclo menstrual, devido à alteração dos níveis do hormônio progesterona.

COMO OS PACIENTES COM PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE SÃO TRATADOS NO SUS?

O tratamento da PAI envolve diferentes abordagens: 1) tratamento dos ataques agudos com: infusão (administração através de veias) de altas doses de glicose, de hemina de fluidos e eletrólitos; identificação dos fatores que desencadeia as crises agudas; fornecimento de suporte sobre a alimentação adequada aos portadores e educação do paciente sobre a doença; 2) tratamento no período entre os ataques agudos ou após as crises; 3) prevenção dos ataques e complicações crônicas.

Givosirana é um medicamento que surgiu como opção de tratamento profilático (preventivo) de ataques agudos de porfiria, porém já foi avaliado pela Conitec, que recomendou a não incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas.

Atualmente, não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da PAI, nem para nenhum outro tipo de porfiria, no SUS.

MEDICAMENTO ANALISADO: HEMINA

O medicamento analisado é a hemina (Panhemantin®), uma demanda da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). Conforme a bula, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 2019, o medicamento é indicado para o tratamento de ataques recorrentes de PAI temporariamente relacionada ao ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado. A empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda. é a detentora do registro do medicamento no Brasil.

O medicamento é administrado por via intravenosa. A dosagem recomendada é de 1 a 4 mg/kg/dia de hemina de 3 a 14 dias, a depender da persistência dos sinais clínicos. Em casos mais graves, a dose pode ser repetida após 12 horas de sua aplicação. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão: dor de cabeça, febre, reações na pele no local de aplicação ou coágulos.

Com relação à eficácia da hemina, as análises mostram que o medicamento reduz a dor do paciente, o que poderia sugerir que ele contribui para a resolução de ataques de porfiria, mas é uma evidência de certeza muito baixa. Portanto, mais estudos são necessários para permitir conclusões fortes da eficácia e, sobretudo, da segurança do medicamento, uma vez que não há dados suficiente para analisar os riscos do medicamento, além daqueles já descritos na bula.

A análise econômica comparou os custos entre o uso da hemina combinada com glicose e o uso somente da glicose. A análise inclui apenas custos com terapia e internação. Pela falta de evidências concretas do uso do medicamento, o relatório se baseou em outros estudos que analisaram a evolução do quadro clínico de pacientes com porfiria aguda submetidos ao tratamento com hemina, considerando o grau de mortalidade durante os ataques agudos.

A proporção entre custo da hemina e sua eficácia, em comparação com a glicose, foi de R\$ 1.101.525,27 (um milhão, cento e um mil, quinhentos e vinte e cinco reais, e vinte e sete centavos) por vida salva. Pela análise de sensibilidade, esse valor pode variar entre R\$ 450.511,78 (quatrocentos e cinquenta mil, quinhentos e onze reais, e setenta e oito centavos) e R\$5.477.345,10 (cinco milhões, quatrocentos e setenta e sete mil, trezentos e quarenta e cinco reais, e dez centavos).

Por fim, para analisar os impactos orçamentários, o relatório considerou os mesmos custos encontrados na análise de custo-efetividade, acrescentando a proporção de mulheres que têm PAI, o número de ataques agudos e o uso da hemina para o tratamento das crises. Com esse cenário, a incorporação da hemina no SUS geraria um aumento de R\$11,1 milhões no primeiro ano de implementação.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente para discussão deste tema durante o período de 16/02/2022 a 21/02/2022. No total, 18 pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular relatou que teve a crise grave de porfiria aguda em fevereiro de 2019, mas que já sentia dores desde a primeira menstruação. O diagnóstico de porfiria veio aos 28 anos, sendo que antes disso a paciente foi submetida a outras formas de tratamento, inclusive uma cirurgia, que não foram eficazes devido ao diagnóstico incorreto. Após a crise, ficou internada por um mês até receber o diagnóstico de porfiria. Ao receber o diagnóstico, recomendaram-lhe o tratamento com a glicose e dieta rica em carboidratos, contudo, não teve melhora. A paciente sofreu com dores, convulsões e dificuldades respiratórias no período. Na ocasião, a hemina ainda não era regulamentada pela Anvisa, em razão disso a Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO) cedeu oito doses de hemina.

Inicialmente, ela tomou quatro doses, mas não teve a melhora esperada pelos médicos. Por isso, precisou tomar mais quatro doses. Após o novo ciclo e completar as oito doses, a paciente recebeu alta hospitalar. Contudo, ainda não foi suficiente e a paciente relata ainda ter dores crônicas, para as quais a paciente segue fazendo uso de opioides, e crises recorrentes em decorrência da flutuação hormonal. Todo mês, durante o período menstrual, ela ainda sofre com dores e passou por reabilitação física para conseguir voltar a caminhar.

No período da internação, a paciente e sua família sofreram também com outros fatores decorrentes da sua internação. A mãe precisou parar de trabalhar para fazer o acompanhamento da filha no hospital, uma vez que esta estava totalmente paralisada. O esposo também precisou se afastar do trabalho para dar suporte durante a internação e o período de reabilitação.

Em 2020, ela teve outra crise grave e, após judicialização, conseguiu acesso à hemina. A última vez que fez uso do medicamento foi em fevereiro de 2021, com a administração de quatro doses. Quando as crises não são graves, a paciente segue o tratamento com glicose, geralmente no período

pré-menstrual. A paciente afirma que, sem o uso da hemina durante o período de internação, provavelmente teria ido à óbito, em decorrência das dores agudas e lesões causadas.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para Consulta Pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre a evidência de efetividade do medicamento em um grupo maior de pessoas do que aquele que foi possível observar até a reunião.

O vídeo da reunião pode ser acessado em:

<https://www.youtube.com/watch?v=YVSshIW0cBI>

RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS da hemina para o tratamento de mulheres com ataques de porfiria aguda intermitente relacionados ao ciclo menstrual. Esse tema foi discutido durante a 110ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 6 e 7 de julho de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que não há evidências o suficiente quanto à efetividade do medicamento.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 51, durante 20 dias, no período de 01/08/2022 a 22/08/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

O tema foi colocado em consulta pública, realizada entre os dias 1º e 22 de agosto de 2022. Foram recebidas 285 contribuições, sendo 65 técnico-científicas e 220 contribuições sobre experiência ou opinião. A maior parte das contribuições discordou da recomendação preliminar da Conitec, destacando itens comuns sobre melhora dos ataques pela hemina, possibilidade de evitar problemas neurológicos e respiratórios e redução no tempo de hospitalização e de óbitos, além de tópicos acerca do alto custo da tecnologia para ser adquirida pelos pacientes, da dificuldade de acesso e da morosidade do processo de judicialização. Apesar dos documentos enviados, os resultados da consulta pública não alteraram o entendimento do Plenário e a recomendação inicial da Conitec foi mantida.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

A Conitec, durante a 112ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 31 de agosto e 1º de setembro de 2022, recomendou a não incorporação no SUS da hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionada com o ciclo menstrual. Os membros da Conitec consideraram que não houve argumentação suficiente para a mudança de entendimento acerca da recomendação preliminar, principalmente considerando as evidências para eficácia e segurança da tecnologia, inclusive após contribuição presente de especialista no assunto. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 768/2022.

DECISÃO FINAL

Com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação da hemina para o tratamento da porfiria aguda intermitente relacionada ao ciclo menstrual.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_771_hemina_pai.pdf