Nota Técnica 348981

Data de conclusão: 16/05/2025 15:26:59

Paciente

Idade: 9 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Borja/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 348981

CID: D59.3 - Síndrome hemolítico-urêmica

Diagnóstico: síndrome hemolítico-urêmica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RAVULIZUMABE

Via de administração: intravenoso

Posologia: ravulizumabe 300 mg/3ml - uso contínuo. Administrar 900 mg de dose inicial. Depois manter com 2100 mg a cada 8 semanas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS, terapia de suporte, terapia renal substitutiva, plasmaférese, imunossupressão com diversos medicamentos e transplantes renal ou hepático.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ravulizumabe é um anticorpo monoclonal que atua como um inibidor da proteína C5 do sistema complemento. Seu mecanismo de ação consiste na ligação à proteína C5, inibindo sua ativação e, consequentemente, a formação de complexos de ataque à membrana (MAC) que causam danos celulares. É um medicamento cuja sequência de aminoácidos foi modificada a partir do anticorpo monoclonal eculizumabe, conferindo maior tempo de meia-vida e duração do efeito de inibição do complemento, que produz uma inibição completa e sustentada de C5 permitindo a administração de dose a cada oito semanas (4). Diferentemente, o eculizumabe, medicamento da mesma classe, apresenta mecanismo de ação similar com a necessidade de administração a cada 2 semanas.

Estudo clínico de braço único (5), avaliou a eficácia e segurança do ravulizumabe administrado por infusão intravenosa em pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade) com SHUa durante 50 semanas após a mudança do tratamento com eculizumabe para ravulizumabe (5). Um total de 10 pacientes pediátricos em uma amostra de conveniência sem grupo comparador tratados com eculizumabe com diagnóstico de SHUa foram incluídos no estudo. Os desfechos incluíram status de necessidade de diálise; estágio da doença renal crônico; valor observado e alteração da linha de base nos parâmetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina); mudança da linha de base na qualidade de vida, medida pela escala pediátrica de Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas-Fadiga (FACIT-Fadiga). A segurança e a tolerabilidade a longo prazo do ravulizumabe foram avaliadas por meio de exames físicos, incidência e gravidade dos eventos adversos.

A análise mostrou que, após a dosagem de indução, a inibição terminal do complemento (concentrações séricas de C5 livre do complemento <0,5 ?g / ml), a função renal e os parâmetros hematológicos permaneceram estáveis quando os pacientes fizeram a transição de eculizumabe para dosagem de manutenção baseada no peso de ravulizumabe a cada 4-8 semanas. A taxa de filtração glomerular média, os parâmetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina) e as medidas de qualidade de vida permaneceram constantes durante o período de avaliação inicial de 26 semanas e durante todo o acompanhamento disponível. Todos os pacientes mantiveram o mesmo estágio de DRC registrado no início do estudo durante todo o estudo, e nenhum paciente necessitou de diálise no início ou em qualquer ponto deste estudo. Todos os 10 (100%) pacientes nesta análise apresentaram evento adverso (EA). Os EAs mais frequentes foram infecção do trato respiratório superior (40%) e dor orofaríngea (30%).

Outro estudo de braço único, avaliou a eficácia e a segurança do ravulizumabe em crianças virgens de inibidor de complemento (menores de 18 anos) com síndrome hemolítico-urêmica atípica. O ravulizumabe foi administrado a cada oito semanas em pacientes com 20 kg ou mais, e quatro semanas em pacientes com menos de 20 kg. O desfecho primário do estudo foi a resposta completa da microangiopatia trombótica (TMA) durante o período de avaliação inicial. Durante o período de avaliação inicial de 26 semanas, 14 de 18 (77,8%) pacientes atingiram a resposta completa de TMA. O tempo mediano para a resposta completa de TMA considerando todos os dados disponíveis foi de 30 dias (intervalo de confiança de 95%, 22,0–88,0). Contudo, o próprio estudo aponta que devido à raridade da condição, as limitações

no recrutamento de pacientes e no tamanho da amostra implicaram que um grupo comparador ou controle não era viável (6).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
RAVULIZUMABE	100 MG/ML SOL45 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML		R$ 25.382,00	R$ 1.142.000,190

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O ravulizumabe é produzido pela empresa ALEXION servicos e farmaceutica do Brasil LTDA) e comercializado com o nome Ultomiris® em três apresentações do produto para administração intravenosa. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso.

Não foram encontrados estudos de custo efetividade para a realidade brasileira nem há avaliação da CONITEC para o medicamento em questão. No entanto, existe relatório de avaliação do medicamento eculizumabe, medicamento da mesma classe e mecanismo de ação similar para a SHUa (7). O relatório aponta que as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes. Ainda não foram conduzidos ECR para avaliação da eficácia, sendo disponíveis apenas ensaios de fase 2 e coorte retrospectivas, com tamanho amostral pequeno, sem comparador e de baixa qualidade metodológica. Uma avaliação econômica baseada no modelo de Markov para analisar a relação de custo-efetividade do eculizumabe em comparação com a terapia de suporte convencional. A razão de custo-efetividade incremental foi de 7.905.416,28 reais. Por fim, 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 National Institute of Health Care and Excellence (NICE) britânico recomenda o ravulizumabe, na sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da síndrome hemolítico-urémica atípica (SHUa) em pessoas com peso igual ou superior a 10 kg; que não tenham utilizado um inibidor do complemento antes ou cuja doença tenha respondido a pelo menos 3 meses de tratamento com eculizumabe mediante acordo comercial com redução de preço (8). Tal decisão baseou-se na posologia do medicamento. O tratamento atual para SHUa é a infusão de eculizumabe a cada 2 semanas. As infusões de ravulizumabe são a cada 8 semanas.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que o ravulizumabe seja reembolsado para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com um mês de idade ou mais com SHUa para inibir a microangiopatia trombótica (ATM) mediada pelo

complemento em condições específicas tais como: diagnóstico confirmado de SHUa, evidência de microangiopatia trombótica contínua e progressiva (coágulos sanguíneos formados em pequenos vasos sanguíneos) e evidência de pelo menos um órgão danificado ou disfuncional. O medicamento pode ser financiado para pacientes que fizeram um transplante de rim, mas não para aqueles que já experimentaram o ravulizumabe e não tiveram resposta. Seu custo não deve ser maior do que o inibidor do complemento mais barato que é reembolsado pelo tratamento da SHUa (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle dos parâmetros clínicos da doença com segurança adequada e com intervalos mais longos de infusão comparado ao eculizumabe.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência sobre o benefício e segurança do ravalizumabe advém de estudos prospectivos sem grupo comparador, com amostra de conveniência, abertos e com tamanho amostral reduzido, configurando-se em evidência de baixa qualidade metodológica. A CONITEC não avaliou o uso de ravalizumabe para a condição do caso em tela. No entanto, como o ravalizumabe apresenta mecanismo de ação similar ao eculizumabe, adicionando apenas maior comodidade posológica (maior intervalo entre as infusões), podemos extrair conclusões do parecer emitido para esse último medicamento. O parecer da CONITEC sobre o uso de eculizumabe para a situação do caso em tela foi desfavorável à incorporação, com o argumento de que 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. Por fim, seu custo elevado representaria um elevado impacto orçamentário, demonstrado por uma razão de custo-efetividade incremental de quase 8 milhões de reais. Impacto esse que, por eficácia e custo similar entre os medicamentos, seria igualmente excessivo para o ravalizumabe, medicamento pleiteado pela parte autora.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Síndrome hemolítica urêmica. Disponível em:https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/shu#:~:text=A%20s%C3%ADndrome%20hemol%C3%ADtico%2Dur%C3%AAmica%20(SHU,plaquetas)%20e%20les%C3%A3o%20renal%20aguda.
2. Patrick Niaudet, MDOlivia Gillion Boyer, MD, PhD (2024). Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children.UpToDate. [citado em 29 de setembro de 2024]. Disponível em: Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children - UpToDate.
3. Patrick Niaudet, MDOlivia Gillion Boyer, MD, PhD (2024).Treatment and prognosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome in children. UpToDate. [citado em 29 de setembro de 2024]. Disponível em: Treatment and prognosis of Shiga toxin-

producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome in children - UpToDate
4. Bulario Eletrônico ANVISA. Bula Profissional. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198110004 Ultomiris.
5. Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, Vallee M, Greenbaum LA. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):889-898. doi: 10.1007/s00467-020-04774-2. Epub 2020 Oct 13. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):1033. doi: 10.1007/s00467-020-04874-z. PMID: 33048203; PMCID: PMC7910247.
6. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, Vallee M, Denker AE, Kang HG, Greenbaum LA; 312 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):225-237. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: Kidney Int. 2023 Jul;104(1):205. doi: 10.1016/j.kint.2023.04.010. PMID: 33307104.
7. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação. Eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Eculizumabe_SHUa.pdf
8. Recommendations. Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. NICE [Internet]. NICE; [citado 01 de setembro de 2024]. Disponível em: 1 Recommendations | Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome | Guidance | NICE
9. Indication: For the treatment of adult and pediatric patients 1 month of age and older with atypical hemolytic uremic syndrome to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy. | CADTH [Internet]. [citado 01 deoutubro de 2024]. Disponível em: Ravulizumab (Ultomiris) - NCBI Bookshelf (nih.gov)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 7 anos, apresenta laudo médico com diagnóstico de síndrome hemolítica urêmica atípica. Em agosto de 2021, apresentou anemia hemolítica microangiopática grave, com internação hospitalar e necessidade de multiplas transfusões, ventilação mecânica e hemodiálise. Fez vários tratamentos incluindo imunoglobulina humana endovenosa, plasmaferese, pulsoterapia com metilprednisolona e rituximabe. Houve uma melhora lenta da função renal, conseguindo chegar a creatinina de 1 mg/dL e mantendo-se em tratamento conservador da doença renal crônica até janeiro de 2024. Em agosto de 2024, houve nova piora de função renal, além de anemia hemolítica, trombocitopenia, presença de hemácias fragmentadas, caracterizando um quadro de recorrência da síndrome hemolítica-urêmica, agora apontando para quadro atípico pela recorrência, relacionada ao sistema complemento. A paciente recebeu doses de eculizumabe por doação, porém necessita manter uso contínuo de medicação dessa classe. Nesse contexto, a parte autora pleiteia tratamento com ravulizumabe.

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma doença grave que se manifesta por meio de uma tríade de sinais e sintomas: anemia hemolítica microangiopática (ruptura dos glóbulos vermelhos), trombocitopenia (redução das plaquetas) e lesão renal aguda. Esses sintomas podem surgir independentemente ou após episódios de diarreia com sangue (1). Sua ocorrência é mais frequente em menores de 5 anos de idade e acima dos 65 anos.

A SHU é ainda subclassificada com base em considerações fisiopatológicas e fatores desencadeantes. As causas hereditárias de SHU/microangiopatia trombótica são mutações do gene do complemento, erros inatos do metabolismo da cobalamina e mutações do gene DGKE. Por sua vez, as causas adquiridas de SHU descritas são infecções (toxina Shiga, Streptococcus pneumoniae e infecção viral por HIV) (2). A causa mais frequente da doença são as infecções por bactérias produtoras da toxina Shiga, principalmente a Escherichia coli.
Em cerca de 10% dos casos de SHU, a causa não está associada com a toxina Shiga e, então, a doença passa a ser classificada como síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa). A SHUa é uma condição crônica e muito rara, causada, na maioria das vezes, por anormalidades no sistema do complemento. Tais anormalidades prejudicam os mecanismos de controle e provocam a hiperativação da via alternativa do complemento, gerando lesões endoteliais. A tríade anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e falência renal aguda também se manifesta na SHUa (1).

O manejo inicial da SHU mediada pelo complemento é de suporte e semelhante à abordagem usada para a SHU associada à toxina Shiga. Consiste em instituição precoce da terapia de suporte, terapia intensiva e na terapia renal substitutiva. Transfusão de hemocomponentes, gerenciamento de fluidos e eletrólitos, manejo da lesão renal aguda (terapia medicamentosa ou terapia renal substitutiva se necessário) (3). Além das medidas de cuidados de suporte, o manejo da SHUa mediada pelo complemento pode incluir plasmaferese, corticosteróides e outros imunossupressores, eculizumabe e transplante renal ou rim-hepático combinado (2).