Nota Técnica 408954

Data de conclusão: 26/09/2025 06:30:44

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 408954

CID: G70.0 - Miastenia gravis

Diagnóstico: Miastenia gravis (G70.0)

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: IV

Posologia: ravulizumabe 100mg/mL. Dose de ataque: 9 frascos de 3mL diluidos em 27mL de solução salina a 9mg/ml (0,9%). Dose manutenção: (após 2 semanas): 11 frascos de 3ml diluidos em 33mL de solução salina a 9mg/mL. Repetir 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: Conforme PCDT (3), o tratamento sintomático deve ser realizado com inibidores da acetilcolinesterase (piridostigmina) e o tratamento modificador da doença ou de manutenção das crises miastênicas e dos casos refratários é feito com imunossupressores (prednisona, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida), imunoglobulina, plasmaférese e timectomia.

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 (5,6). Diferentemente, o eculizumabe, medicamento da mesma classe, apresenta mecanismo de ação similar com a necessidade de administração a cada 2 semanas.

O estudo CHAMPION-MG foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do ravulizumabe em adultos com miastenia grave generalizada (MGg) soropositiva para anticorpos contra o receptor de acetilcolina (AChR). Participaram 175 pacientes (117 no grupo ravulizumabe e 58 no grupo placebo), todos em uso estável de tratamento de base (como inibidores de acetilcolinesterase e/ou imunossupressores). O esquema do ravulizumabe consistiu em dose de ataque seguida por infusões a cada 8 semanas, durante 26 semanas. O desfecho primário foi a variação na pontuação do MG-ADL (Atividades da Vida Diária na Miastenia Gravis), com melhora média ajustada de ?3,1 pontos no grupo ravulizumabe versus ?1,4 pontos no placebo (p<0,001). A análise da variação da escala MG-ADL corresponde à diferença entre o escore inicial e o escore após a intervenção (a redução de ?2 pontos do escore é considerada clinicamente significativa). Desfechos secundários, como QMG (Escore Quantitativo da Miastenia Gravis), também mostraram benefícios significativos ?2,8 no grupo ravulizuabe versus ?0,8 no placebo (p<0,001) ao longo de 26 semanas. Os eventos adversos mais frequentemente relatados incluíram COVID-19, pelo contexto pandêmico no período do estudo (36,1 %), cefaleia (23,1 %), diarreia (17,2 %), artralgia (13,6 %), náusea (13,0 %), dor nas costas (13,0 %), infecção do trato urinário (12,4 %), nasofaringite (11,8 %), fadiga (10,7 %) e tontura (10,1 %). O perfil de segurança foi consistente com o da inibição do complemento C5, sem novos sinais de toxicidade relevantes, que tipicamente apresentam cefaleia, sintomas nasofaringite, náusea, diarreia, fadiga e risco aumentado de infecções. Esses resultados sustentaram a aprovação regulatória do fármaco para essa população (7,8).

Uma grande parte da evidência médica acerca do uso de ravulizumabe no tratamento da MG é originária de análises dos resultados do ensaio clínico CHAMPION-MG, além de algumas revisões sistemáticas e metanálises (9,10).

A revisão sistemática com meta-análise (9), que incluiu ensaios clínicos de fase II e III envolvendo nove medicamentos inovadores para miastenia gravis (efgartigimod, rozanolixizumabe, batoclimabe, eculizumabe, belimumabe, zilucoplan, ravulizumabe, nipocalimabe e rituximabe), avaliou diferentes subtipos da doença. O desfecho primário foi a variação no escore QMG em quatro momentos: 1 semana, 4 semanas, resposta máxima e 4

semanas após a última dose. Os resultados mostraram que os inibidores de Fc neonatal (neonatal Fc receptor – FcRn) efgartigimod, rozanolixizumabe e batoclimabe) tiveram melhor desempenho tanto na resposta inicial quanto na resposta máxima, enquanto os inibidores do sistema complemento, incluindo o ravulizumabe, demonstraram efeito significativo apenas no pico de resposta. No seguimento após a última dose, nenhum dos medicamentos apresentou diferença estatisticamente relevante em relação ao placebo. A análise de segurança não foi detalhada, e os custos não foram avaliados.
Outra metanálise (10) comparou os inibidores de FcRn (efgartigimod e rozanolixizumabe) e os inibidores do sistema complemento (ravulizumabe e zilucoplan) em relação ao placebo, utilizando como parâmetros o número necessário para tratar (NNT), o número necessário para prejudicar (NNH) e o custo por resultado clínico (CPIO). Os resultados mostraram que o efgartigimod apresentou menor NNT e melhor CPIO para reduções ?3 ou ?5 pontos nos escores QMG e MG-ADL. Já o ravulizumabe demonstrou eficácia significativa, mas com menor vantagem econômica. Todos os medicamentos apresentaram perfil de segurança considerado aceitável.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Dose de ataque				
RAVULIZUMABE	100 MG/ML SOL9 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML		R$ 25.390,55	R$ 228.514,95
Dose de manutenção				
RAVULIZUMABE	100 MG/ML SOL66 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML		R$ 25.390,55	R$ 1.675.776,3
TOTAL				R$1.904.291,25

* 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 Astrazeneca do Brasil LTDA e comercializado com o nome Ultomiris®. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2025 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 que diz respeito ao tratamento de MG. É digno de nota, entretanto, que a CONITEC avaliou a incorporação do medicamento pleiteado para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) (10). A CONITEC recomendou não incorporar o ravulizumabe ao SUS para o tratamento de SHUa principalmente por questões econômicas. O custo incremental por QALY (RCUI) estimado foi muito elevado (adultos: ~R$1,23 milhão/QALY; pediátricos: ~R$896 mil/QALY), muito acima dos limites aceitos para doenças raras, com impacto orçamentário significativo (até R$2,45 bilhões em cinco anos). Além disso, havia incertezas sobre a população elegível, robustez da evidência clínica (principalmente estudos de braço único e tamanho pequeno) e sobre a efetividade real do medicamento na prática. Mesmo considerando ajustes de preço e propostas de compartilhamento de risco, o ravulizumabe não se mostrou custo-efetivo, motivando a decisão de não incorporação pelo SUS (10).
A Canada's Drug Agency (CDA) emitiu recomendação de que o ravulizumabe seja reembolsado em planos públicos para o tratamento de adultos com miastenia grave generalizada AChR-positiva (gMG) somente se todas as seguintes condições forem atendidas: pacientes classificados como MGFA grau II a IV, com escore MG-ADL ? 6, que apresentem sintomas persistentes apesar de dose estável de inibidores da acetilcolinesterase, corticosteroides e/ou imunossupressores não esteroides, que tenham sido vacinados previamente contra meningococo, que não estejam em estado de exacerbação ou crise miastênica, que não tenham sido submetidos à timectomia nos últimos 12 meses, que o medicamento seja prescrito ou em consulta com especialista em neurologia com experiência em MGg, que tenha ocorrido redução no preço do medicamento, e que não seja utilizado concomitantemente com rituximabe, efgartigimode alfa ou outro inibidor de complemento como eculizumabe (12).
Em contraste, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, o processo de avaliação do ravulizumabe para miastenia grave generalizada foi encerrado sem recomendação final, devido a incertezas clínicas e econômicas na avaliação do medicamento. A empresa retirou a submissão de evidência, e o NICE indicou que não seria possível emitir uma recomendação definitiva até que nova submissão fosse feita (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução superior nos escores de MG-ADL (?3,1 vs. ?1,4; p<0,001) e QMG (?2,8 vs. ?0,8; p<0,001) ao longo de 26 semanas.

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

Conclusão

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência oriunda de ensaio clínico demonstrando a eficácia e segurança da tecnologia pleiteada na condição em tela. No entanto, o desfecho primário advém de uma escala autorreferida, suscetível a efeito placebo, o que pode ser demonstrado pela melhora também observada no grupo controle. Ainda, a diferença entre os dois grupos foi de 1,6 pontos, abaixo do limiar de relevância clínica que é de 2 pontos.
Experiências internacionais de países de alta renda, como a do NICE do Reino Unido, destacam incertezas clínicas e econômicas que impedem recomendação definitiva, enquanto a CDA do Canadá restringe o uso a critérios rigorosos. Para justificar o alto custo do ravulizumabe, seria necessário demonstrar sua superioridade em relação às terapias já

disponíveis no SUS; contudo, não foram encontrados estudos comparativos entre o ravulizumabe e as opções terapêuticas disponíveis.
Embora tenha demonstrado melhora significativa nos escores de MG-ADL e QMG, o benefício proporcionado pelo ravulizumabe é considerado modesto e de relevância clínica questionável. Somado ao elevado custo, à ausência de avaliação pela CONITEC e à falta de comparações diretas com terapias já consolidadas no SUS, não é possível proceder à análise de custo-efetividade adequada para o contexto brasileiro. É razoável estimar, no entanto, que o regime terapêutico solicitado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável, em que os benefícios obtidos não compensam o deslocamento de outras intervenções de saúde, configurando mau uso dos recursos públicos. Além disso, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo que concedida em decisão isolada, é elevado, com potencial comprometimento de recursos públicos destinados à coletividade, que são escassos, possuem pouca margem de realocação e cujo uso inadequado pode prejudicar toda a população assistida pelo SUS.
Dessa forma, diante do benefício modesto e da ausência de avaliação por instância nacional competente e do custo significativamente elevado, que implicaria alto impacto orçamentário e potencial comprometimento da sustentabilidade do sistema de saúde, o parecer técnico é desfavorável ao fornecimento do ravulizumabe para o tratamento pleiteado.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9. doi:10.1212/WNL.52.7.1487.

2. Clinical manifestations of myasthenia gravis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA No 11, DE 23 DE MAIO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-n-11-pcdt-miastenia-gravis.pdf

4. Diagnosis of myasthenia gravis - UpToDate [Internet]. [citado 16 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?search=miastenia%20gravis&topicRef=5170&source=see_linK

5. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Ann Neurol. 2023 Jun;93(6):1053-1068. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5. PMID: 36866852.

6. Aungsumart S, Youngkong S, Dejthevaporn C, Chaikledkaew U, Thadanipon K, Tansawet A, Khieukhajee J, Attia J, McKay GJ, Thakkinstian A. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis. Front Neurol. 2023 Apr 4;14:1166490. doi: 10.3389/fneur.2023.1166490. PMID: 37082442; PMCID: PMC10110910

7. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. Eur J Neurol. 2025;32(4):e70158. doi: 10.1111/ene.70158.

8. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Enayetallah A, Beasley KN, Rampal N, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. N Engl J Med Evid. 2022;1(5). doi:10.1056/EVIDoa2100066.

9. Zhong H, Li Z, Li X, et al. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. Front Neurol. 2024;15:1479685. doi:10.3389/fneur.2024.1479685.

10. Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, et al. Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2024;41(12):4628–4647. doi:10.1007/s12325-024-03014-5

11. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 992: Ravulizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). Brasília (DF): CONITEC; 2025 jul. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio_ravulizumabe_shua_992_2025.pdf

12. Canadian Drug Agency – Agence canadienne des médicaments (CDA-AMC). Ravulizumab (Ultomiris): final recommendation and reasons. Reimbursement Review 2025; Report No. SR0855. Ottawa (ON): CDA-AMC; 2025 May. Available from:https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0855_Ultomiris_FINAL_Recommendation.pdf

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ravulizumab for treating generalised myasthenia gravis (terminated appraisal). Technology appraisal guidance TA940. Londres (UK): NICE; 2023 dez. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta940/resources/ravulizumab-for-treating-generalised-myasthenia-gravis-terminated-appraisal-pdf-82615661817541

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico (Evento 1, OUT3, Página 3), datado de 03 de julho de 2025, trata-se de paciente do sexo feminino, portadora de Miastenia Gravis (MG) generalizada (CID-10: G70.0), anti-receptor de acetilcolina (Anti-AchR) positiva. A paciente já apresentou internações por crises miastênicas graves, evoluindo com episódios de insuficiência respiratória aguda, necessidade de ventilação mecânica, choque séptico e reanimação após parada cardiorrespiratória, como documentado em setembro de 2023 e maio de 2024. Conforme laudo médico apresentado para a presente ação judicial (Evento 1, OUT3, Página 7), consta que a ciclosporina não foi utilizada em razão de cardiopatia estrutural, e a ciclofosfamida não foi empregada devido à presença de anemia e linfopenia. Além disso, a paciente apresenta comorbidades relevantes, incluindo hipertensão arterial sistêmica, em tratamento com enalapril e anlodipino; insuficiência cardíaca, em uso de furosemida; dor crônica, controlada com gabapentina; e osteoporose, em tratamento medicamentoso com alendronato e suplementação de cálcio. A paciente faz uso de diferentes opções terapêuticas, entre elas prednisona 40 mg/dia e piridostigmina (60 mg + 25 mg, 4 vezes ao dia). O tratamento com imunoglobulina intravenosa mensal foi suspenso em razão de quadro de hipervolemia, enquanto o rituximabe foi utilizado em crise miastênica, mas apresenta limitações de acesso relacionadas à logística do medicamento. Por fim, a azatioprina foi interrompida devido à ausência de resposta terapêutica, mesmo após uso prolongado. Nesse contexto, pleiteia tratamento com ravulizumabe.

A miastenia gravis (MG) é uma doença da junção neuromuscular (JNM) de natureza imune. Anticorpos dirigem um ataque a proteínas da porção pós sináptica da JNM. Trata-se de uma doença incomum com incidência estimada de 7 a 23 casos a cada 1.000.000 habitantes ao ano. Geralmente acontece entre a segunda e a terceira década de vida entre mulheres e a partir da oitava década de vida em homens (2). A história clínica da MG é marcada por fraqueza muscular flutuante, que piora com o uso repetido de um determinado grupo muscular, geralmente apresenta acometimento ocular caracterizado por ptose palpebral, diplopia e borramento visual (2,3), alguns pacientes apresentam acometimento bulbar com disartria, disfagia e dificuldade em mastigar e uma minoria dos casos apresenta fraqueza de extremidades. Em dois a três anos das manifestações iniciais ocorre progressão e apresentam MG “generalizada”, ou seja, não acometendo apenas músculos oculares mas de diversos grupos motores (1). O diagnóstico é estabelecido pela detecção de autoanticorpos (anti AChR, MuSK e LRP4) e caracterização eletroneuromiográfica (com redução da amplitude potenciais de ação motor a estimulação repetitiva de um nervo) (4).

O tratamento da MG é feito com piridostigmina, anticolinesterásico, que aumenta a quantidade do neurotransmissor acetilcolina na JMN e alivia sintomas. Quando há pobre resposta a este medicamento são indicados imunossupressores como a prednisona (em primeira linha) e a azatioprina, a ciclosporina e a ciclofosfamida (como poupadores de corticoides) (3). A ‘crise miastênica’ é uma urgência médica com acometimento dos músculos respiratórios que requer terapia imediata e suporte intensivo. Os tratamentos que apresentam resposta mais rápida são a plasmaferese terapêutica e a Imunoglobulina humana endovenosa (2,3).