Nota Técnica 458693

Data de conclusão: 23/01/2026 09:02:53

Paciente

Idade: 53 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Alto Feliz/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 458693

CID: D59.5 - Hemoglobinúria paroxística noturna [Marchiafava-Micheli]

Diagnóstico: Hemoglobinúria paroxística noturna [Marchiafava-Micheli] (D59.5)

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 100 mg/mL (frasco com 11 mL), uso contínuo. Infundir 2700 mg (27 mL - 3 frascos) na primeira aplicação e, após, manter 3.300 mg (33 mL - 3 frascos) a cada 8 semanas, iniciando-se 14 dias depois da primeira aplicação, uso contínuo.
Ou
Ravulizumabe 100 mg/mL (frasco com 3 mL), uso contínuo. Infundir 2.700 mg (27 mL - 9 frascos) na primeira aplicação e, após, manter 3.300 mg (11 mL - 3 frascos) a cada 8 semanas, iniciando-se 14 dias depois da primeira aplicação, uso contínuo. O medicamento deve ser diluído em solução fisiológica 0,9% até uma concentração final de 50mg/ml, com infusão em até 2 horas.

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: Terapia de suporte, terapia renal substitutiva, plasmaférese, imunossupressão com diversos medicamentos e transplante. O inibidor de C5 disponível no SUS recomendado para tratamento primário da HPN é o eculizumabe.

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

O ravulizumabe não foi comparado diretamente com placebo em um estudo de fase 3, mas sua segurança e eficácia foram comparáveis ??às do eculizumabe em outros estudos randomizados. Os estudos conduzidos por Kulasekararaj et al. (2019 e 2022) avaliaram a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida do uso de ravulizumabe em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), comparando-o ao eculizumabe e acompanhando os desfechos a longo prazo (13,14).

O estudo de Kulasekararaj et al. (2019, estudo 302) constitui um ECR de fase 3, aberto e multicêntrico, que avaliou a não inferioridade do ravulizumabe (administrado a cada 8 semanas) em relação ao eculizumabe (a cada 2 semanas) em 195 pacientes adultos com HPN clinicamente estáveis, os quais estavam em tratamento com eculizumabe na dose recomendada por mais de 6 meses e foram randomizados na proporção 1:1 (n=97 para ravulizumabe versus n=98 para eculizumabe). O desfecho primário foi a variação percentual nos níveis de LDH do basal ao dia 183 (?0,82% versus +8,39%; diferença de 9,21% [IC 95%: ?0,42 a 18,84]), o qual demonstrou não inferioridade (P < 0,0006), com tendência à superioridade (P = 0,058). Os principais desfechos secundários hemólise de escape (0% versus 5,1%; diferença de 5,1% [IC 95%: ?8,89 a 18,99]), transfusões evitadas (87,6% versus 82,7%; diferença de 5,5% [IC 95%: ?4,27 a 15,68]), variação no escore FACIT-Fadiga (2,01 versus 0,54; diferença de 1,47 [IC 95%: ?0,21 a 3,15]) e estabilização da hemoglobina (diferença de 1,4% [IC 95%: ?10,41 a 13,31]). Também confirmaram a não inferioridade, sem diferenças estatisticamente significativas; o evento adverso mais comum foi cefaleia (26,8% no grupo ravulizumabe versus 17,3% no grupo eculizumabe), sem registros de infecções meningocócicas ou descontinuações por eventos adversos (13).

O estudo de seguimento de 2022, após dois anos de tratamento, também conduzido por

Kulasekararaj et al. (2022) avaliou a segurança e a eficácia de ravulizumabe em 441 pacientes com HPN, dos quais 246 eram virgens de tratamento e 195 haviam recebido previamente eculizumabe. Durante o período de extensão, todos os participantes foram tratados exclusivamente com ravulizumabe e acompanhados por até dois anos. Entre os principais desfechos, destacaram-se a normalização dos níveis de LDH, a prevenção de transfusões, a estabilização da hemoglobina, a variação nos FACIT-Fadiga e a avaliação da funcionalidade física. Os resultados demonstraram manutenção dos benefícios clínicos a longo prazo, com normalização de LDH em 48,2% e 56,5% dos pacientes sem e com tratamento prévio, respectivamente; prevenção de transfusões em 73,3% e 85,3%; e estabilização da hemoglobina em 69,1% e 83,3%. Observou-se melhora na fadiga (16% e 12%) e elevada funcionalidade física (88,4% e 86,8%) nas duas coortes. O tratamento apresentou perfil de segurança consistente, com baixa incidência de eventos adversos graves (<3%), confirmando a eficácia duradoura e a boa tolerabilidade de ravulizumabe como terapia prolongada para HPN (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
RAVULIZUMABE	100 MG/ML SOL9 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML		R$ 25.390,55	R$ 228.514,95
RAVULIZUMABE	100 MG/ML SOL21 DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 11 ML		R$ 93.098,67	R$ 1.955.072,07
TOTAL:	R$ 2.183,587,02			

* 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 serviços 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 janeiro de 2026 e na prescrição médica anexada ao processo (Evento 23, RECEIT9, Página 1), foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento de uso, considerando 9 frascos da apresentação de 3 mL para o ciclo inicial (primeiros 14 dias) e 21 frascos da apresentação de 11 mL para os ciclos de manutenção (7 ciclos, 1 a cada 8 semanas).
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Ministério da Saúde, recomendou por unanimidade a incorporação do ravulizumabe no PCDT para

tratamento da HPN, conforme Relatório de Recomendação nº 875/2024 (8). Essa deliberação, finalizada em fevereiro de 2024 e publicada pela Portaria SCTIE/MS nº 10 em março de 2024 (9), baseou-se em evidências de não inferioridade clínica em comparação com o eculizumabe, com vantagem na frequência de administração (a cada 8 semanas), e em análises econômicas que demonstraram economia de recursos públicos. A recomendação preliminar era desfavorável, mas foi revertida após a consulta pública (nº 62/2023), graças à nova proposta de preço da empresa solicitante (Alexion), com descontos de cerca de 40% sobre o PMVG 18% (frasco 3 mL a R$ 14.778,40 e 11 mL a R$ 54.187,48), resultando em custo anual de R$ 317.815,72 por paciente e economia superior a R$ 115 milhões em 5 anos para o SUS em cenários de difusão. Essa redução de preço foi crucial para viabilizar a custo-minimização, com economia lifetime de R$ 2,46 milhões por paciente versus eculizumabe, alinhando-se às diretrizes internacionais restritivas.

De acordo com as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, o ravulizumabe é indicado, dentro de sua autorização de comercialização, para o tratamento da HPN em adultos que apresentem hemólise com sintomas clínicos sugestivos de alta atividade da doença ou cuja condição esteja clinicamente estável após o uso de eculizumabe por, no mínimo, seis meses, desde que o fornecimento ocorra conforme o acordo comercial estabelecido. A decisão do comitê baseou-se em evidências clínicas que demonstraram eficácia e segurança equivalentes entre o ravulizumabe e o eculizumabe, com a vantagem adicional de o ravulizumabe ser administrado com menor frequência, o que proporciona melhora na qualidade de vida e potencial redução de custos. Dessa forma, o ravulizumabe é recomendado como opção terapêutica para adultos com HPN (15).

Segundo a agência de medicamentos do Canadá (CDA-AMC), o ravulizumabe deve ser reembolsado para o tratamento de pacientes adultos HPN, desde que atendidas certas condições, como elegibilidade limitada a pacientes que cumpram os critérios existentes de ressarcimento para eculizumabe na HPN e transição permitida apenas para aqueles com boa resposta ao eculizumabe. O ressarcimento deve ocorrer de forma similar ao eculizumabe, com o custo do tratamento não superior ao deste último, considerando evidências de dois ensaios clínicos que demonstraram não inferioridade do ravulizumabe no controle da hemólise intravascular e na redução da necessidade de transfusões sanguíneas, embora sem superioridade em qualidade de vida relacionada à saúde ou eficácia geral (16).

O Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, aprovou o uso do ravulizumabe sob condições restritas, mediante orientação específica do serviço nacional de HPN, para adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentem hemólise com sintomas clínicos ou que estejam clinicamente estáveis há pelo menos seis meses após o uso de eculizumabe (17).

As recomendações das agências internacionais sobre o uso de ravulizumabe em adultos HPN são convergentes ao restringir sua indicação a pacientes com hemólise sintomática de alta atividade ou clinicamente estáveis após pelo menos seis meses de tratamento com eculizumabe. As agências baseiam-se em evidências de não inferioridade clínica em relação ao eculizumabe, sem demonstração de superioridade em eficácia ou qualidade de vida. Enquanto o NICE e o SMC ressaltam a estabilidade clínica como requisito para a transição, a agência canadense limita o uso aos critérios de reembolso do eculizumabe e autoriza a troca apenas em respondedores. Em casos de hemólise ativa persistente e ausência de controle da doença, como o caso em tela, as diretrizes contraindicam o ravulizumabe, por falta de evidências de benefício em não respondedores.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Controle efetivo da hemólise em pacientes com HPN, com melhora sustentada de parâmetros laboratoriais (normalização da

LDH em 48,2%-56,5% após 2 anos) e redução significativa da necessidade transfusional (taxas de independência de 73,3%-87,6%).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RAVULIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A solicitação de uso de ravulizumabe para paciente com diagnóstico de HPN deve ser analisada sob a ótica clínica e econômica, considerando o estágio atual da doença e as condições de resposta ao tratamento vigente com eculizumabe, fármaco já incorporado ao SUS.

Em relação à eficácia, as evidências disponíveis derivam de estudos clínicos de boa qualidade metodológica que avaliaram o ravulizumabe em pacientes com HPN clinicamente estáveis e previamente tratados com eculizumabe por pelo menos seis meses. Nesses ensaios, o ravulizumabe demonstrou não inferioridade, mas não superioridade em relação ao eculizumabe em desfechos laboratoriais (como LDH) e clínicos (necessidade transfusional e controle de hemólise). Dessa forma, o benefício clínico do ravulizumabe se limita à equivalência terapêutica, sem comprovação de vantagem na melhora de pacientes com hemólise ativa, condição apresentada pela parte autora. Portanto, não há evidência robusta de que a substituição do eculizumabe pelo ravulizumabe promova controle adicional da doença nesta situação clínica específica.

No tocante à segurança, ambos os medicamentos apresentam perfis semelhantes, predominando eventos adversos leves, como cefaleia e reações no local da infusão. Adicionalmente, como o caso em questão envolve paciente que não apresenta resposta terapêutica plena ao eculizumabe, a introdução de outro inibidor do C5 não traz garantia de benefício clínico mensurável.

Do ponto de vista econômico, embora as análises internacionais e da CONITEC apontem potencial economia global com o uso do ravulizumabe frente ao eculizumabe em cenários de reavaliação de preço e incorporação programada, o contexto brasileiro atual ainda não viabiliza sua disponibilização administrativa. O medicamento não conta com PCDT publicado nem código de procedimento ativo no SUS, o que limita sua aquisição e monitoramento orçamentário. Além disso, em compras avulsas, o custo anual ultrapassa valores considerados sustentáveis para a rede pública, agravando o impacto financeiro de uma solicitação individual fora das condições de uso pactuadas.

Diante disso, observando-se a ausência de evidências de superioridade do ravulizumabe em pacientes com hemólise ativa, o perfil de segurança semelhante ao já utilizado e o alto custo sem mecanismo administrativo de incorporação efetiva no SUS, o parecer técnico mantém-se desfavorável à concessão do medicamento neste momento. Recomenda-se aguardar a consolidação do PCDT atualizado do Ministério da Saúde, de modo que o acesso, quando indicado, ocorra de maneira regulada e equitativa no sistema público.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Godby RC, Shah S. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Mayo Clin Proc. 2025 Oct 30:S0025-6196(25)00419-7.

2. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028.

3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.

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

5. Ussowicz M, Przystupski D, Mensah-Glanowska P, Piekarska A. Current status and perspectives of hematopoietic cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Front Immunol. 2025 Jan 7;15:1521484.

6. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2021 Mar 11;137(10):1304-1309.

7. Peixoto VP, Prudêncio C, Vieira M. Exploring treatment strategies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an overview of registered clinical trials. Curr Med Res Opin. 2024 May 16:1-11.

8. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ravulizumabe no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) [Internet]. Brasília, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf.

9. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS-MS nº 10, de 5 de março de 2024. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde [Internet]. Brasília, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-10-de-5-de-marco-de-2024/view

10. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. Brasília, 2019. Disponível em: www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatoriopcdt_hemoglobinuriaparoxisticanoturna.pdf

11. Ministério da Saúde. Resumo Executivo da 8ª Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite - 2024 [Internet]. Brasília, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/gestao-do-sus/articulacao-interfederativa/cit/pautas-de-reunioes-e-resumos/2024/agosto/resumo-executivo-da-8a-reuniao-ordinaria-da-cit-2024/view.

12. Bulário Eletrônico ANVISA. Bula Profissional.

https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198110004 Ultomiris.

13. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540-549.

14. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022;109(3):205–14.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Internet]. NICE Technology appraisal guidance [TA698]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/chapter/1-Recommendations

16. CADTH. Ultomiris (ravulizumab) – SR0855. Ottawa: CADTH; 2025. Disponível em:https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0855_Ultomiris_FINAL_Recommendation.pdf.

17. Scottish Medicines Consortium. Ravulizumab (Ultomiris). Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2021 Feb 8. Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna, estabelecido em 2020. Encontra-se em uso de eculizumabe, na dose de 900 mg a cada 14 dias, desde 2023, conforme laudo médico (Evento 23, LAUDO6, Página 1). Apesar do controle parcial da doença, persiste com hemólise ativa, evidenciada por hemoglobina de 7,6 g/dL, leucócitos de 3,08 × 10^3/µL e lactato desidrogenase (LDH) de 757 U/L (exames de 29/09/2025), além de anemia significativa e necessidade de transfusões sanguíneas. Em razão de evidências de piora progressiva e de manifestações clínicas residuais não controladas com o tratamento atual, pleiteia o uso de ravulizumabe.
A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, adquirida, caracterizada por hemólise intravascular, tromboses e, frequentemente, insuficiência medular. A prevalência estimada é de 1-2 casos por milhão de habitantes ao ano, com distribuição semelhante entre sexos e predominância em adultos jovens (1-3).
A HPN resulta de uma mutação no gene PIGA em células-tronco hematopoiéticas na medula óssea, levando à deficiência da proteína GPI (3,4). Esta tem como função a fixação de proteínas de membrana na superfície celular, especialmente aquelas denominadas CD55 e CD59. Na ausência destas proteínas de membrana, as células sanguíneas, e em especial as hemácias, tornam-se vulneráveis à destruição intravascular pelo chamado sistema complemento (conjunto de moléculas presentes no sangue que tem como objetivo a destruição

de patógenos como bactérias). Como decorrência da hemólise intravascular, a apresentação clínica típica da HPN consiste em anemia hemolítica, hemoglobinúria (perda de hemoglobina na urina), fadiga, dor abdominal e risco elevado de trombose (1-3).

Por muitos anos o tratamento da HPN se resumiu a medidas de suporte como transfusões de sangue e manejo de sintomas. O transplante de medula óssea também pode ser aventado para casos graves ou refratários, porém seu uso é restrito e com resultados controversos (5). No entanto, o curso da doença foi revolucionado pelo surgimento dos inibidores das moléculas do sistema complemento. O eculizumabe e o ravulizumabe são anticorpos monoclonais anti-C5 que bloqueiam a ativação terminal do complemento, reduzindo a hemólise e risco de trombose, sendo geralmente escolhidos como medicamentos de primeira linha (6). Novos agentes como crovalimabe (anti-C5), pegcetacoplana (inibidor de C3), iptacopana (inibidor do fator B) e danicopana (inibidor do fator D) também podem ser utilizados no tratamento da doença, especialmente para casos com hemólise extravascular residual a despeito do uso de inibidores de C5 (7).