



**RAVULIZUMABE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES  
ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM SÍNDROME HEMOLÍTICO-  
URÊMICA ATÍPICA (SHUa)**

---

Solicitação de incorporação de nova tecnologia ao Sistema Único de Saúde

Julho, 2024

## Sumário

---

|   |           |
|---|-----------|
| LISTA DE FIGURAS .....  | 6         |
| LISTA DE TABELAS E QUADROS.....   | 7         |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....   | 9         |
| APRESENTAÇÃO .....  | 11        |
| RESUMO EXECUTIVO .....  | 12        |
| <b>1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>   | <b>14</b> |
| 1.1. Apresentação inicial .....   | 14        |
| 1.2. Sistema Complemento e seu papel na fisiopatologia da SHUa .....                | 15        |
| 1.3. Impactos clínicos da doença.....   | 16        |
| 1.4. Epidemiologia .....  | 18        |
| 1.5. Diagnóstico .....  | 19        |
| O papel de regulação genética na SHUa .....   | 20        |
| 1.6. Registro Brasileiro de Pacientes com SHUa .....                                | 22        |
| <b>2. ESTRATÉGIAS DE MANEJO .....</b>   | <b>24</b> |
| 2.1. Estratégias atualmente utilizadas no SUS.....                                  | 24        |
| Plasmaferese.....   | 25        |
| Terapia Renal Substitutiva .....  | 26        |
| Transplante renal .....   | 26        |
| 2.2. Estratégias com inibidores de C5 – únicos tratamentos aprovados no Brasil..... | 27        |
| Remissão da SHUa com inibição de C5 .....   | 28        |
| Interrupção de tratamento com inibição de C5 .....                                  | 29        |
| • Experiência com a descontinuação de iC5 (STOP-ECU) - França .....                 | 31        |
| • Experiência com a descontinuação de iC5 (CUREiHUS) - Holanda .....                | 32        |
| • Experiência com a descontinuação de iC5 - Brasil.....                             | 32        |
| • Monitoramento de pacientes que descontinuaram o tratamento com iC5 .....          | 33        |
| • Visão de especialistas brasileiros sobre a descontinuação de iC5 .....            | 33        |
| <b>3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS .....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>4. TECNOLOGIA PROPOSTA – RAVULIZUMABE (ULTOMIRIS®) .....</b>                     | <b>37</b> |
| 4.1. Mecanismo de ação de ravulizumabe .....  | 37        |
| 4.2. Farmacocinética de ravulizumabe .....  | 38        |
| 4.3. Indicação, posologia e contraindicações .....                                  | 39        |
| 4.4. Indicação proposta para incorporação.....                                      | 39        |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| 4.5.         | Comparadores.....  | 39        |
| 4.6.         | Preço de ravulizumabe .....                                      | 40        |
| <b>5.</b>    | <b>REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....</b>                   | <b>41</b> |
| 5.1.         | Métodos .....  | 41        |
| 5.1.1.       | Critérios de elegibilidade .....                                 | 41        |
| 5.1.2.       | Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações .....      | 42        |
| 5.1.3.       | Seleção dos estudos .....  | 43        |
| 5.1.4.       | Certeza da evidência.....  | 44        |
| 5.1.5.       | Qualidade metodológica.....                                      | 44        |
| 5.1.6.       | Síntese dos resultados .....                                     | 44        |
| 5.2.         | Resultados .....   | 45        |
| 5.2.1.       | Descrição dos estudos selecionados .....                         | 49        |
| 5.2.1.1.     | Ensaio clínico de braço único.....                               | 49        |
| 5.2.1.1.1.   | <i>Rondeau et al., 2020</i> .....                                | 49        |
| 5.2.1.1.2.   | <i>Barbour et al., 2021</i> .....                                | 52        |
| 5.2.1.1.3.   | <i>Gäckler et al., 2021</i> .....                                | 55        |
| 5.2.1.1.4.   | <i>Ariceta et al., 2021</i> .....                                | 57        |
| 5.2.2.       | Evidências adicionais .....                                      | 63        |
| 5.3.         | Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência ..... | 69        |
| 5.4.         | Discussão das evidências científicas.....                        | 75        |
| <b>6.</b>    | <b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA – CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>             | <b>77</b> |
| 6.1.         | Objetivos .....  | 78        |
| 6.2.         | Métodos .....  | 78        |
| 6.2.1.       | População .....  | 78        |
| 6.2.2.       | Perspectiva .....  | 79        |
| 6.2.3.       | Comparadores.....  | 79        |
| 6.2.4.       | Horizonte de tempo e duração do ciclo.....                       | 79        |
| 6.2.5.       | Taxa de desconto .....   | 79        |
| 6.3.         | Estrutura do modelo e expressão dos resultados .....             | 80        |
| 6.3.1.       | Dados do modelo .....  | 81        |
| 6.3.1.1.     | Característica dos pacientes .....                               | 81        |
| 6.3.1.2.     | Parâmetros clínicos e variáveis.....                             | 83        |
| 6.3.1.2.1.   | Plasmaferese.....  | 84        |
| 6.3.1.2.1.1. | Progressão da DRC.....   | 84        |
| 6.3.1.2.1.2. | Excesso de mortalidade relacionado a SHUa (DRC 0-4) .....        | 84        |
| 6.3.1.2.1.3. | Excesso de mortalidade de SHUa (DRC 5/DRT) .....                 | 85        |
| 6.3.1.2.1.4. | Transplante .....  | 86        |
| 6.3.1.2.1.5. | Matriz de transição final para plasmaferese.....                 | 86        |
| 6.3.1.2.2.   | Ravulizumabe.....  | 87        |
| 6.3.1.2.2.1. | Progressão da DRC.....   | 87        |
| 6.3.1.2.2.2. | Excesso de mortalidade por SHUa (DRC 0-4 e DRC 5/DRT) .....      | 89        |
| 6.3.1.2.2.3. | Transplante .....  | 89        |
| 6.3.1.2.3.   | Descontinuação do tratamento .....                               | 91        |
| 6.3.1.2.3.1. | Registro global de SHUa .....                                    | 91        |
| 6.3.1.2.3.2. | Registro Brasileiro de SHUa e Painel de especialistas.....       | 94        |
| 6.3.1.2.4.   | Recidiva e reinício do tratamento.....                           | 95        |
| 6.3.1.3.     | Mortalidade basal .....  | 97        |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|              |   |            |
|--------------|---|------------|
| 6.3.1.4.     | Utilidades.....   | 98         |
| 6.3.1.5.     | Custos considerados no modelo .....   | 100        |
| 6.3.1.5.1.   | Custos da terapia.....  | 100        |
| 6.3.1.5.1.1. | Ajuste baseado em peso .....  | 100        |
| 6.3.1.5.1.2. | Plasmaferese.....   | 101        |
| 6.3.1.5.1.3. | Ravulizumabe.....   | 102        |
| 6.3.1.5.2.   | Custo da vacina Meningocócica .....   | 103        |
| 6.3.1.5.3.   | Custo da descontinuação .....   | 103        |
| 6.3.1.5.4.   | Custo da recidiva .....   | 105        |
| 6.3.1.5.5.   | Custo da retomada de ravulizumabe .....   | 105        |
| 6.3.1.5.6.   | Custos por estado de saúde .....  | 106        |
| 6.3.1.5.6.1. | Custo dos estágios da DRC .....   | 106        |
| 6.3.1.5.6.2. | Custos com diálise e transplante renal.....   | 106        |
| 6.3.1.5.7.   | Resumo de custos dos estados de saúde convertidos em duas semanas.....              | 107        |
| 6.3.1.5.8.   | Custos adicionais de SHUa .....   | 107        |
| 6.4.         | Análise de sensibilidade univariada (ASU).....                                      | 113        |
| 6.5.         | Análise de sensibilidade probabilística (ASP).....                                  | 113        |
| 6.6.         | Análises de cenário .....   | 113        |
| 6.7.         | Resultados .....  | 113        |
| 6.7.1.       | Cenário base .....  | 113        |
| 6.7.1.1.     | Adultos .....   | 113        |
| 6.7.1.2.     | Crianças .....  | 114        |
| 6.7.2.       | Análises de cenário.....  | 115        |
| 6.7.2.1.     | Descontinuação segundo Registro Brasileiro de SHUa e painel com especialistas ..... | 115        |
| 6.7.2.1.1.   | Adultos .....   | 115        |
| 6.7.2.1.2.   | Crianças .....  | 116        |
| 6.7.3.       | Análise de sensibilidade univariada .....   | 116        |
| 6.7.4.       | Análise de sensibilidade probabilística .....                                       | 117        |
| <b>7.</b>    | <b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>  | <b>120</b> |
| 7.1.         | Objetivo.....   | 121        |
| 7.2.         | Métodos .....   | 121        |
| 7.2.1.       | População .....   | 121        |
| 7.2.2.       | Perspectiva .....   | 121        |
| 7.2.3.       | Comparadores.....   | 122        |
| 7.2.4.       | Horizonte temporal .....  | 122        |
| 7.2.5.       | Taxa de desconto .....  | 122        |
| 7.2.6.       | Desfechos .....   | 122        |
| 7.2.7.       | Estimativa de pacientes no modelo .....   | 122        |
| 7.2.7.1.     | Demanda epidemiológica .....  | 122        |
| 7.2.8.       | Custos.....   | 123        |
| 7.2.9.       | Posologia .....   | 123        |
| 7.2.10.      | Descontinuação e recidiva .....   | 124        |
| 7.2.11.      | Custos da plasmaferese e dos estados de saúde de SHUa .....                         | 125        |
| 7.2.12.      | Custos de ravulizumabe da ACU vs AIO.....   | 125        |
| 7.3.         | <i>Market share</i> .....   | 126        |
| 7.4.         | Análise de sensibilidade.....   | 128        |
| 7.5.         | Resultados .....  | 128        |
| 7.5.1.       | Cenário base de market share .....  | 129        |
| 7.5.2.       | Difusão lenta.....  | 130        |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 7.5.3.     | Análise de sensibilidade univariada .....   | 131        |
| <b>8.</b>  | <b>COMPARTILHAMENTO DE RISCO POR VOLUME .....</b>   | <b>132</b> |
| <b>9.</b>  | <b>AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS .....</b>   | <b>135</b> |
| 9.1.       | <i>National Institute for Health and Care Excellence – NICE</i> .....   | 135        |
| 9.2.       | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH</i> .....   | 135        |
| 9.3.       | <i>Scottish Medicines Consortium – SMC</i> .....  | 135        |
| <b>10.</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>  | <b>136</b> |
| <b>11.</b> | <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>138</b> |
|            | <b>APÊNDICE .....</b>   | <b>149</b> |
|            | Apêndice I – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra .....  | 149        |
|            | <b>APÊNDICE .....</b>   | <b>152</b> |
|            | Apêndice II – Testes recomendados para o diagnóstico diferencial da SHUa .....  | 152        |
|            | <b>APÊNDICE .....</b>   | <b>155</b> |
|            | Apêndice III – Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e probabilística do modelo de custo utilidade ..... | 155        |
|            | <b>APÊNDICE .....</b>   | <b>157</b> |
|            | Apêndice IV – Utilidades da população brasileira ajustada .....   | 157        |
|            | <b>ANEXO.....</b>   | <b>161</b> |
|            | Anexo I – Ferramenta risco de viés para estudos de braço único .....  | 161        |
|            | <b>ANEXO.....</b>   | <b>164</b> |
|            | Anexo II – Parâmetros da análise de sensibilidade univariada e probabilística da análise de custo-efetividade.....            | 164        |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## LISTA DE FIGURAS

---

|   |     |
|---|-----|
| Figura 1. Características dos pacientes brasileiros e evolução clínica nos primeiros três meses.....  | 14  |
| Figura 2. Cascatas do sistema complemento íntegro vs. na SHUa.....  | 15  |
| Figura 3. Kaplan Meier da probabilidade de ficar livre de doença renal terminal em pacientes com SHUa tratados com cuidado de suporte do Registro Global de SHUa .....                              | 16  |
| Figura 4. Algoritmo de diagnóstico da SHUa.....   | 21  |
| Figura 5. Análise Kaplan-meier da progressão de DRT no tratamento de pacientes com eculizumabe e CS.....  | 27  |
| Figura 6. Representação esquemática da estrutura do anticorpo recombinante Ultomiris® .....   | 37  |
| Figura 7. Mecanismo de aumento da reciclagem de FcRn em Ultomiris® .....  | 38  |
| Figura 8. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos na revisão sistemática.....  | 46  |
| Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier mostrando o tempo para completar a resposta da microangiopatia trombótica (MAT) .....   | 50  |
| Figura 10. Alteração nas categorias da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) desde a linha de base até o dia 183.....  | 52  |
| Figura 11. Valores de taxa de filtração glomerular estimada observados ao longo do tempo.....   | 57  |
| Figura 12. Tempo para resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT) até a semana 50. .   | 59  |
| Figura 13. Alteração na classificação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) durante o período de avaliação inicial (a) e no período de extensão (conjunto de análise completo) (b). ..... | 60  |
| Figura 14 - Diagramas de rede bayesiana para os inibidores de C5 do complemento concorrentes.   | 65  |
| Figura 15. Estrutura do modelo de Markov usada para o ACU* .....  | 81  |
| Figura 16. Fórmula para cálculo do estágio da DRC em um dado momento de interesse .....   | 87  |
| Figura 17. Fórmula para cálculo do estágio da DRC em um dado momento de interesse .....   | 88  |
| Figura 18. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa: População Adulta..  | 92  |
| Figura 19. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa: População Pediátrica .....  | 93  |
| Figura 20. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa.....   | 93  |
| Figura 21. Gráfico de floresta para taxa de recidiva em pessoas-ano .....   | 97  |
| Figura 22. Gráfico de funil para taxa de recidiva em pessoas-ano.....   | 97  |
| Figura 23. Curva de crescimento baseada na tabela SIDRA 2645 do IBGE até 18 anos .....  | 101 |
| Figura 24. Resultado do ICUR para a análise de sensibilidade univariada no modelo econômico para adultos .....  | 117 |
| Figura 25. Resultado do ICUR para a análise de sensibilidade univariada no modelo econômico para crianças .....   | 117 |
| Figura 26. Resultado da análise de sensibilidade probabilística no modelo econômico para adultos .....  | 118 |
| Figura 27. Resultado da análise de sensibilidade probabilística no modelo econômico para crianças .....   | 119 |
| Figura 28. Resultado do impacto orçamentário para a análise de sensibilidade univariada .....   | 131 |

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

---

|  |     |
|--|-----|
| Quadro 1. Evidências diagnósticas. ....  | 19  |
| Quadro 2. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS. ....  | 41  |
| Quadro 3. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados. ....  | 42  |
| Quadro 4. Desfechos avaliados na revisão sistemática. ....   | 44  |
| Quadro 5 - Estimativas de efeito dos inibidores C5 do complemento avaliados. ....  | 66  |
| Quadro 6 - Risco de viés dos estudos de braço único incluídos. ....  | 70  |
| Quadro 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os ensaios clínicos de braço único – ravulizumabe. ....                              | 73  |
|  |     |
| Tabela 1. Evolução da função renal dos pacientes do Registro Brasileiro de SHUa dividido pela idade, após 3 meses do diagnóstico da enfermidade .... | 22  |
| Tabela 2. Cuidados de Suporte para SHUa. ....  | 24  |
| Tabela 3. Monitoramento após a interrupção do eculizumabe ....   | 33  |
| Tabela 4. Esquemas de administração do ravulizumabe com base no peso corporal. ....  | 39  |
| Tabela 5. Preço proposto para incorporação. ....   | 40  |
| Tabela 6. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura. ....  | 47  |
| Tabela 7 - Classificação baseada em SUCRA dos inibidores C5 avaliados (ensaios clínicos). ....   | 66  |
| Tabela 8 - Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade. ....   | 77  |
| Tabela 9 – Classificação da doença renal crônica da ACU ....   | 80  |
| Tabela 10 – Característica de pacientes no Registro Brasileiro de SHUa. ....   | 81  |
| Tabela 11 – Distribuição de pesos em quilogramas de acordo com tabela SIDRA 2645 ....  | 82  |
| Tabela 12 – Característica da linha de base de pacientes adultos e pediátricos ao entrar no modelo ....  | 83  |
| Tabela 13 – Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): Estudos agrupados – Adultos. ....   | 84  |
| Tabela 14 – Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): Estudos agrupados – Crianças. ....  | 84  |
| Tabela 15 – Matriz de Markov final para plasmaferese – Adultos. ....   | 86  |
| Tabela 16 – Matriz de Markov final para plasmaferese – Crianças. ....  | 86  |
| Tabela 17 – Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo 311 – Adultos ....   | 88  |
| Tabela 18 – Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo 312 – Crianças ....  | 89  |
| Tabela 19 – Resumo das transições envolvendo o transplante ....  | 90  |
| Tabela 20 – Descontinuação de ravulizumabe: AIC e BIC – Registro Global de SHUa ....   | 92  |
| Tabela 21 – Suspensão do tratamento com inibidor do sistema complemento. ....  | 94  |
| Tabela 22 – Características de Interesse – Registro Brasileiro de SHUa: População Adulta ....  | 94  |
| Tabela 23 – Estudos reportando recidiva após descontinuação de eculizumabe ....  | 96  |
| Tabela 24. Utilidades aplicadas aos estados de saúde para adultos. ....  | 98  |
| Tabela 25. Utilidades aplicadas aos estados de saúde para crianças ....  | 99  |
| Tabela 26 – Distribuição de doses e frequência de acordo com o peso do paciente ....   | 100 |

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 27 – Resumo dos custos dos comparadores.....  | 103 |
| Tabela 28 – Custo anual por estágio da DRC/DRT .....   | 106 |
| Tabela 29 – Custo do primeiro ano e anos subsequentes da hemodiálise e transplante renal.....  | 107 |
| Tabela 30 – Custo dos estados de saúde por ciclo (2 semanas) .....   | 107 |
| Tabela 31 – Diferença do acompanhamento e evolução do paciente com SHUa até 3 meses após o diagnóstico .....   | 109 |
| Tabela 32 – Diferença do acompanhamento e evolução do paciente com SHUa de 3 meses até 12 meses após o diagnóstico.....                                      | 109 |
| Tabela 33 – Diferença no acompanhamento e evolução do paciente com SHUa após 12 meses do diagnóstico .....   | 110 |
| Tabela 34 – Acompanhamento de pacientes pós-transplantados (somente ravulizumabe).....   | 111 |
| Tabela 35 – Acompanhamento de pacientes descontinuados (somente ravulizumabe).....   | 111 |
| Tabela 36 – Recursos com uso relatado em painel com especialistas.....   | 112 |
| Tabela 37 – Custos adicionais por ciclo dos estados de saúde informados .....  | 113 |
| Tabela 38 – Resultado para o cenário base do modelo econômico para adultos.....  | 113 |
| Tabela 39 – Resultado para o cenário base do modelo econômico para crianças .....  | 114 |
| Tabela 40 – Resultado para o cenário de descontinuação do modelo econômico para adultos .....  | 115 |
| Tabela 41 – Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário   | 120 |
| Tabela 42 – População de indivíduos projetados ano-a-ano.....  | 123 |
| Tabela 43 – População de pacientes elegíveis no período de 2024-2028 .....   | 123 |
| Tabela 44 – Taxa de descontinuação estimada para 2024-2028, segundo o Registro Global de SHUa .....  | 124 |
| Tabela 45 – Variação das faixas posológicas da população pediátrica ao longo de 5 anos na ACU .  | 125 |
| Tabela 46 – Comparação do efeito de crescimento da população pediátrica sobre o custo anual da terapia com ravulizumabe.....                                 | 126 |
| Tabela 47 – <i>Market share</i> proposto .....   | 126 |
| Tabela 48 – Dinâmica de pacientes no cenário sem ravulizumabe.....   | 126 |
| Tabela 49 – Dinâmica de pacientes no cenário base.....   | 127 |
| Tabela 50 – Dinâmica de pacientes no cenário difusão lenta .....   | 127 |
| Tabela 51 – Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da AIO.....  | 128 |
| Tabela 52 – Resumo do impacto orçamentário incremental nos cenários avaliados. ....  | 129 |
| Tabela 53 – Distribuição de pacientes tratados com ravulizumabe e plasmaferese considerando market share de pacientes em tratamento como cenário base .....  | 129 |
| Tabela 54 – Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base .....  | 130 |
| Tabela 55 – Distribuição de pacientes tratados com ravulizumabe e plasmaferese considerando market share de pacientes em tratamento como difusão lenta ..... | 130 |
| Tabela 56. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário considerando o cenário de difusão lenta para o market share .....                    | 130 |
| Tabela 57 – Quantidade de frascos de ravulizumabe por ano de acordo com o perfil da população do Registro Brasileiro de SHUa. ....                           | 132 |
| Tabela 58 – Quantidade de frascos de ravulizumabe por ano de acordo com a população do cenário base da análise de impacto orçamentário. ....                 | 133 |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

| Siglas          | Descrição   |
|-----------------|---|
| <b>ADAMTS13</b> | Desintegrina e metaloproteinase com motivo de trombospondina tipo 1, membro13 |
| <b>AV</b>       | Anos de vida  |
| <b>QALY</b>     | Anos de vida ajustado pela qualidade  |
| <b>AVC</b>      | Acidente vascular cerebral  |
| <b>BLM</b>      | Benefício líquido monetário   |
| <b>CAM</b>      | Complexo de ataque à membrana   |
| <b>CFHR1</b>    | Fator de complemento H relacionado 1 ( <i>complement factor H related 1</i> ) |
| <b>CFHR3</b>    | Fator de complemento H relacionado 3 ( <i>complement factor H related 3</i> ) |
| <b>CFHR5</b>    | Fator de complemento H relacionado 5 ( <i>complement factor H related 5</i> ) |
| <b>CFB</b>      | Fator B do complemento  |
| <b>CFI</b>      | Fator I do complemento  |
| <b>CHF</b>      | Fator H do complemento  |
| <b>CID</b>      | Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde       |
| <b>DGKε</b>     | Diacilglicerol cinase ε   |
| <b>LDH</b>      | Lactato desidrogenase   |
| <b>DRC</b>      | Doença renal crônica  |
| <b>DRT</b>      | Doença renal terminal   |
| <b>EA</b>       | Evento adverso  |
| <b>EQ-5D</b>    | <i>The 5-dimension EuroQol questionnaire</i>                                  |
| <b>EUA</b>      | Estados Unidos da América   |
| <b>FACIT-F</b>  | <i>Fadiga scale e o Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>               |
| <b>FcRn</b>     | Receptor Fc humano neonatal   |
| <b>HIV</b>      | Vírus da imunodeficiência humana  |
| <b>HPN</b>      | Hemoglobinúria paroxística noturna  |
| <b>IC</b>       | Intervalo de confiança  |

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>IRA</b>      | Insuficiência renal aguda   |
| <b>KDIGO</b>    | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>                                     |
| <b>Kg</b>       | <i>Quilograma</i>   |
| <b>MAC</b>      | Complexo de ataque à membrana   |
| <b>MAT</b>      | Microangiopatia trombótica  |
| <b>MMACHC</b>   | Metabolismo da Cobalamina Associada C   |
| <b>MCP</b>      | Proteína cofator de membrana  |
| <b>OR</b>       | <i>Odds ratio</i>   |
| <b>PCDT</b>     | Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas   |
| <b>PCR</b>      | Reação em cadeia de polimerase  |
| <b>PTT</b>      | Púrpura trombocitopênica trombótica   |
| <b>SCr</b>      | Creatinina sérica   |
| <b>SHUa</b>     | Síndrome hemolítica urêmica atípica   |
| <b>SHU</b>      | Síndrome hemolítica urêmica   |
| <b>SNC</b>      | Sistema nervoso central   |
| <b>STEC-SHU</b> | Síndrome Hemolítica Urêmica associada a Escherichia Coli produtora de shiga-toxina  |
| <b>SUCRA</b>    | Superfície sob o Ranking Cumulativo ( <i>Surface Under the Cumulative Ranking</i> ) |
| <b>SUS</b>      | Sistema Único de Saúde  |
| <b>TFGe</b>     | Taxa estimada de filtração glomerular   |
| <b>TRS</b>      | Terapia renal substitutiva  |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da AstraZeneca.

## APRESENTAÇÃO

---

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma doença ultrarrara grave, de manifestação aguda e de alta morbimortalidade: dados do Registro Global de SHUa mostram que, na ausência de tratamento, 31% dos pacientes adultos desenvolvem doença renal terminal (DRT) ou morrem após 1 ano do início da doença e 49% após 5 anos (1). Aproximadamente 50% dos casos de SHUa evoluem rapidamente para dependência de diálise, o que traz grande impacto para a qualidade de vida (2,3).

De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa liderado pelo Sociedade Brasileira de Nefrologia através do COMDORA (Comitê de Doenças Raras da sociedade)(3), entre julho de 2017 e dezembro de 2020 foram identificados **75 pacientes com SHUa no Brasil**. Em **76% dos pacientes, o diagnóstico da SHUa foi realizado no primeiro episódio de microangiopatia trombótica (MAT)** (3). O Registro também revela o impacto da SHUa na evolução clínica do paciente: **após 3 meses do diagnóstico, 45% estavam em Terapia Renal Substitutiva (TRS)**, destes, 50% dos pacientes > 18 anos, 26,5% dos pacientes entre 2-18 anos e 23,5% dos pacientes com < 2 anos (3).

Dos 75 pacientes brasileiros, 22 pacientes realizaram transplante renal (29%)(3). Dados da literatura apontam que cerca de 60% dos portadores de SHUa perdem o enxerto pós-transplante por recidiva quando a doença de base não é tratada (2,4). Considerando que o Brasil tem o maior Sistema Público de Transplantes do mundo e que em 2022 havia mais de 30 mil pacientes em espera para transplante renal (5,6), é fundamental o tratamento adequado e rápido da SHUa para evitar o transplante ou, quando necessário, melhorar a sobrevida do enxerto (3).

Atualmente não há disponível no SUS nenhum medicamento modificador de doença ou linha de cuidado para a Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica. Considerando a urgência médica característica da SHUa (3), se torna necessária a discussão para mudar esta realidade do país. Esta submissão apresenta esforços para viabilizar de forma **sustentável a incorporação de ravulizumabe, medicamento já incorporado** para Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) no SUS (7) e com eficácia e segurança comprovadas para SHUa (8–10).

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da AstraZeneca.

## RESUMO EXECUTIVO

---

**Tecnologia:** ravulizumabe (Ultomiris®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa).

**Introdução e necessidades não atendidas:** A SHUa é uma doença ultrarrara grave, que apresenta um mau prognóstico: segundo Schaefer (2018), 31% dos pacientes adultos e 21% dos pediátricos desenvolveram doença renal terminal (DRT) ou faleceram após 1 ano do início da doença, números que aumentam para 49% e 27%, respectivamente, após 5 anos. A SHUa ocorre devido à hiperativação do sistema complemento causando microangiopatia trombótica (MAT) que pode ser diagnosticada clinicamente pela tríade anemia hemolítica, trombocitopenia e lesão orgânica, principalmente insuficiência renal. A prevalência mundial da SHUa varia de 2,7 a 5,5 casos a cada um milhão de habitantes, com uma incidência aproximada de 0,4 casos por um milhão de habitantes.

De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa, pacientes são diagnosticados tanto na infância quanto na fase adulta.

A terapia de troca plasmática tem sido o método básico para o manejo da SHUa. Embora a infusão plasmática e a troca plasmática possa melhorar transitariamente a MAT nos pacientes, os resultados a longo prazo incluem altas incidências de recorrência com progressão para insuficiência renal terminal e morte (a mortalidade durante um episódio agudo é de até 25% e cerca de 50% dos que sobrevivem, desenvolveram doença renal terminal em 3 anos após o diagnóstico).

A introdução da inibição de C5 mudou a história natural da doença, atingindo melhores resultados para pacientes e Sistema de Saúde, quando o tratamento é iniciado o mais precocemente possível. Existe uma grande diversidade de evidências sobre a possibilidade de descontinuação do tratamento com inibidor de complemento terminal em pacientes com adequado controle da doença. Identificou-se que alguns perfis de pacientes são mais suscetíveis à recorrência da MAT e sua descontinuação não é recomendada.

**Comparadores:** Não há protocolos clínicos e diretrizes terapêutica (PCDT) disponíveis no SUS para o tratamento de SHUa. Desta forma, a revisão sistemática não apresentou restrições à seleção de evidências devido ao comparador.

**Revisão sistemática:** “O uso de ravulizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SHUa, que são virgens de tratamento com inibidores de C5 ou que já tenham recebido tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe?”

**Evidências científicas:** Foram identificadas 246 publicações. Dezesesseis publicações foram selecionadas para leitura do texto completo, com posterior exclusão de 11 publicações. Das publicações incluídas, três eram referentes ao ensaio clínico do ravulizumabe, uma era um estudo de extensão e outra, uma análise de subgrupo de gestante do estudo primário em adultos. O estudo com pacientes pediátricos mostrou que 77,8% dos pacientes atingiram resolução completa da MAT (caracterizada pela normalização da contagem de plaquetas, do LDH [melhora da hemólise] e melhora nos níveis de creatina sérica [função renal]), enquanto no estudo com pacientes adultos esse valor foi de 53,6%. Análises após o período de extensão demonstraram resolução completa da MAT de 94,4% (pediátricos) e 60,7% (adultos). A diálise foi descontinuada em 83,3% dos pacientes pediátricos e 58,6% dos pacientes adultos. No estudo de extensão, 100% dos pacientes pediátricos descontinuaram a diálise.

Com relação à segurança, não foi evidenciada ocorrência de infecções meningocócicas. Foram reportados efeitos adversos graves (EA), como pneumonia, hipertensão e choque séptico, porém não foram considerados

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

relacionados ao tratamento com ravulizumabe. A descontinuação relacionada a estes eventos foi baixa, de 5,6%. Os EA mais frequentes foram pirexia, cefaleia e vômitos e não levaram a descontinuação do tratamento.

**Avaliação econômica:** Foi realizado uma análise de custo-utilidade (ACU) com o objetivo de avaliar o custo de incorporação de ravulizumabe para SHUa, tendo como comparador o tratamento com plasmaferese, tratamento padrão no SUS, atualmente. A ACU foi realizada com um horizonte temporal ao longo da vida “lifetime”, com dois modelos distintos para populações diferentes, o primeiro para a população acima de 18 anos, com média de idade ao entrar no modelo de 29,7 anos, e o segundo com a perspectiva da população pediátrica, com média de idade ao entrar no modelo de 4,9 anos. Foi encontrado uma razão de custo-utilidade incremental (ICUR) de R\$690.740/AVAQ e R\$824.036/QALY com um ganho robusto de 10,98 anos de vida e 9,21 QALYs para o modelo pediátrico e um ICUR de R\$936.000/AVAQ e R\$1.262.212/QALY com ganho de 5,84 anos de vida e 4,33 QALYs para o modelo de adultos. Na análise de sensibilidade univariada, a taxa de desconto foi o parâmetro que mais influenciou o resultado de ICUR.

**Análise de impacto orçamentário:** Foram construídos 4 cenários de Impacto Orçamentário combinando 2 cenários de market share: cenário base (taxa de difusão de ravulizumabe de 50-80%) e difusão lenta (taxa de difusão de 45-65%); e 2 cenários de descontinuação: baseado no Registro Global de SHUa (cenário base de descontinuação), Registro Brasileiro de SHUa/painel de especialistas. Para o cenário base, o impacto orçamentário foi de R\$ 1.614.798.214, em 5 anos. Na análise de sensibilidade univariada, a taxa de prevalência foi um dos principais fatores de impacto. Buscando mitigar a incerteza que esta variação pode apresentar no resultado da análise de impacto orçamentário, a AstraZeneca propõe um compartilhamento de risco por volume baseado na quantidade de pacientes que usariam ravulizumabe no cenário base desta análise. Este compartilhamento de risco garante previsibilidade e segurança à plenária da Conitec de que, o cenário base de impacto orçamentário apresentado neste dossiê ocorrerá, subsidiando uma melhor tomada de decisão. De maneira complementar, a incorporação de ravulizumabe para SHUa, além de garantir acesso a uma tecnologia que transforma a história natural da doença, permite gerar uma economia adicional de R\$ 596 milhões na linha de cuidado de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, por meio do desconto incremental proposto para a incorporação de ravulizumabe para SHUa. Aplicando esta economia nos resultados do cenário base desta análise, o impacto orçamentário incremental reduz de R\$ 1.614.798.214 para R\$ 1.018.696.016 em 5 anos.

**Considerações finais:** Ravulizumabe no tratamento de indivíduos adultos e pediátricos com SHUa mostrou bom perfil de segurança e eficácia com rápido alcance na resolução completa da MAT, normalização dos parâmetros hematológicos e melhora na qualidade de vida. As principais agências de avaliações de tecnologia em saúde, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendam o uso de ravulizumabe para pacientes adultos e pediátricos. Refletindo este benefício clínico demonstrado nos estudos no modelo econômico de custo-utilidade, ravulizumabe demonstrou um robusto incremento de QALY e anos de vida ganho, em todos os cenários, reforçando seu potencial de modificar a história natural da enfermidade. Considerando-se a economia que será gerada na linha de cuidado de HPN com o desconto incremental proposto para a incorporação de ravulizumabe para SHUa e a segurança nos resultados apresentados de impacto orçamentário através da proposta de compartilhamento de risco por volume pela AstraZeneca, a incorporação de ravulizumabe promoverá uma grande melhora no cuidado ofertado pelo SUS aos pacientes com SHUa.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

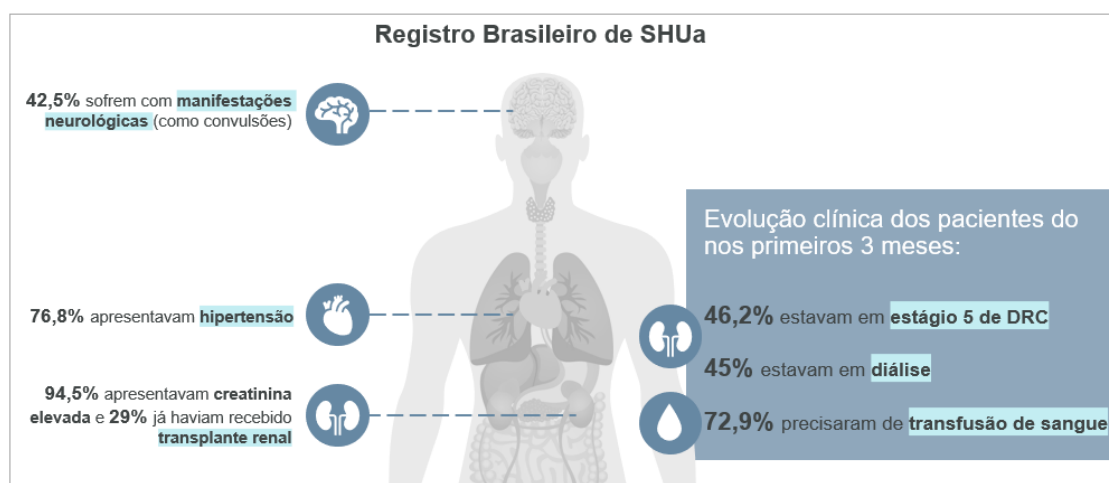
### 1.1. Apresentação inicial

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma doença ultrarrara grave, de manifestação aguda e de alta morbimortalidade, na qual os pacientes são suscetíveis a episódios súbitos e progressivos de microangiopatias trombóticas (MAT) (2,11–15). A SHUa se caracteriza pela tríade: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão de órgãos-alvo, resultante da ativação descontrolada do sistema complemento (16).

O sistema complemento é uma das primeiras defesas do sistema imunológico a ser mobilizado contra um patógeno por ser composto por proteínas solúveis no sangue, linfa e fluidos extracelulares (16). Quando desregulado, o sistema complemento pode ter uma ativação descontrolada causando lesão endotelial. Estas lesões desencadeiam respostas inflamatórias, ativação de células endoteliais, leucócitos e plaquetas, dano e lise celular, resultando em tromboes sistêmicas na microvasculatura (microangiopatia trombótica - MAT), principal apresentação da SHUa (2,12,14).

Como a fisiopatologia da SHUa envolve lesão microvascular, sua apresentação clínica é frequentemente observada nos rins, através de lesão renal aguda com rápida evolução para doença renal crônica terminal. Dados do Registro Brasileiro de SHUa indicam que 100% dos pacientes possuem acometimento renal (3). Outros órgãos-alvo também são impactados pela SHUa (Figura 1).

Figura 1. Características dos pacientes brasileiros com SHUa e evolução clínica nos primeiros três meses.



SHUa: Síndrome hemolítica urêmica atípica, DRC: Doença renal crônica.  
Adaptado de Vaisbich et al. (2022) (3)

CONFIDENCIAL

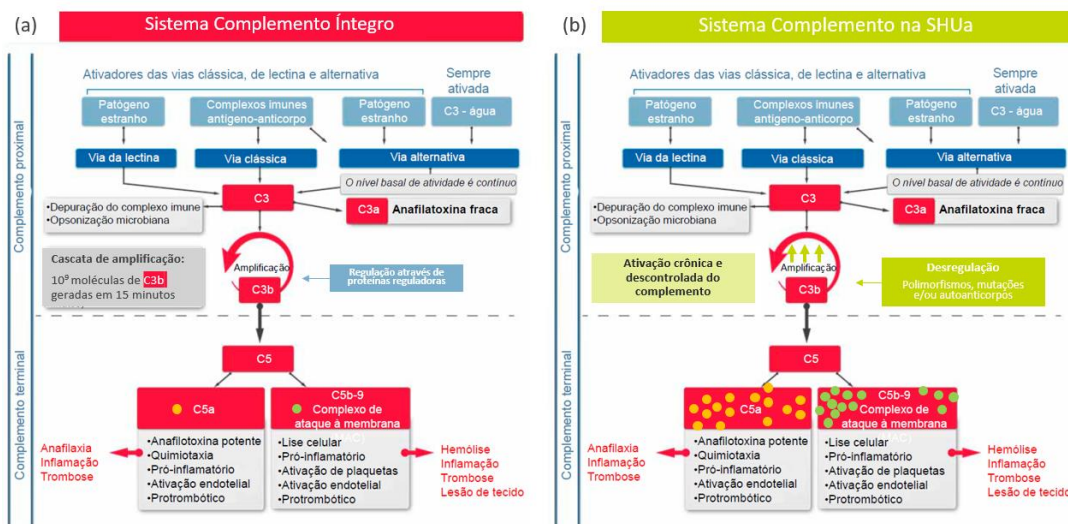
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 1.2. Sistema Complemento e seu papel na fisiopatologia da SHUa

O sistema complemento é uma parte integral do sistema imunológico humoral e é composto por inúmeras proteínas plasmáticas e de membranas (14). Em condições normais, o sistema complemento defende contra infecções, elimina resíduos apoptóticos e responde a anticorpos, entre outras funções (14). O complemento pode ser amplificado rapidamente e, portanto, é rigorosamente regulado para inibir e limitar inflamações prejudiciais e danos aos órgãos (17). A ativação do complemento através da via clássica, alternativa ou da lectina inicia uma cascata que resulta no acúmulo de uma alta concentração de C3b, ativação de C5, formação do complexo de ataque à membrana C5b-9 (CAM), inflamação e lise celular (Figura 2a) (14,18).

O complexo de ataque à membrana medeia a ativação, lesão ou lise de células-alvo de forma dose-dependente. A via alternativa do sistema do complemento é constitutivamente ativa e sua atividade é mantida sob controle por vários reguladores do complemento, solúveis e ligados à membrana (Figura 2a) (18). No entanto, na SHUa, polimorfismos, autoanticorpos e/ou mutações destas proteínas reguladoras perturbam o equilíbrio delicado da via, resultando em ativação crônica e não controlada do sistema. O resultado é a maior geração de C5a e C5b-9 (complexo de ataque à membrana) (2,12,14). A agregação de vários CAMs nas superfícies celulares causa lise, ativação endotelial e plaquetária. Produz-se então um estado pró-inflamatório e pro-trombótico que gera hemólise, inflamação, trombose e danos a órgãos-alvo (Figura 2b) (2,14).

Figura 2. Cascatas do sistema complemento íntegro vs. na SHUa.



Adaptado de Hirt-Minkowski et al. (2010)(19) e Zuckerman et al. (2018)(18). (a) Cascata íntegra do sistema complemento. (b) Cascata do sistema complemento na SHUa.

CONFIDENCIAL

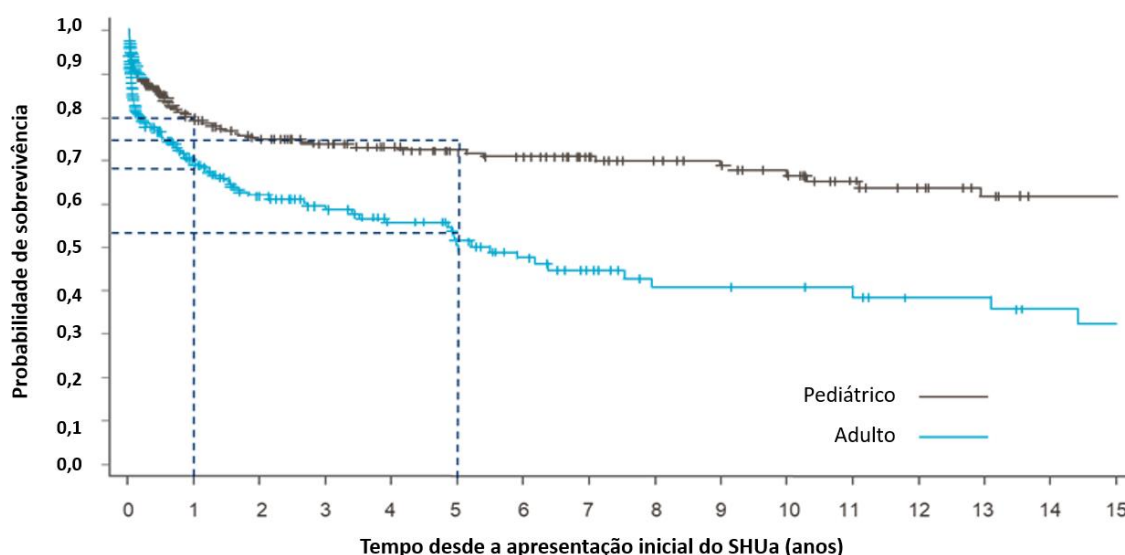
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 1.3. Impactos clínicos da doença

A SHUa tem um prognóstico ruim na ausência do tratamento específico da causa base (1). Uma análise retrospectiva de 851 pacientes com SHUa historicamente tratados com cuidados de suporte (adultos: n = 464; pediátricos: n = 387) inscritos no Registro Global de SHUa (1) mostrou que:

- 31% dos pacientes adultos desenvolveram doença renal terminal (DRT) ou faleceram após 1 ano do início da doença e 49% após 5 anos (1);
- 21% dos pacientes pediátricos desenvolveram DRT ou faleceram após 1 ano do início da doença e 27% após 5 anos (1).

Figura 3. Kaplan Meier da probabilidade de ficar livre de doença renal terminal em pacientes com SHUa tratados com cuidado de suporte do Registro Global de SHUa



Fonte: Schaefer et al. (2018) (1)

Aproximadamente 30% a 48% dos pacientes exibem sinais e sintomas de danos em órgãos extra-renais no momento do diagnóstico, indicando que a doença tem um impacto sistêmico e não se restringe apenas aos rins (14). A manifestação extra-renal mais comum é a apresentação de sintomas neurológicos (10-48%), como coma, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia, etc (14,20). Essas manifestações do sistema nervoso central representam importantes contribuições para a morbidade e mortalidade (20).

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



Os pacientes também podem apresentar complicações cardiovasculares (comumente hipertensão, lesões vasculares e insuficiência cardíaca), gastrointestinais (como enterocolite e infecções virais e microbianas) e pulmonares (12–14).

A forma familiar da SHUa apresenta um pior prognóstico e está relacionada com as anormalidades genéticas em proteínas reguladoras do sistema complemento apresentando uma taxa de insuficiência renal terminal e de mortalidade entre 50% e 80% (21).

- Os pacientes com SHUa têm a qualidade de vida significativamente comprometida devido as complicações crônicas e graves que experimentam, bem como a carga da diálise e terapia com plasma (22–24);
- A SHUa tem um impacto substancial na produtividade no trabalho dos pacientes/cuidadores. No caso de pacientes jovens, ela pode afetar negativamente sua educação (22) devido às faltas na escola;
- A SHUa pode ter um impacto significativo nas atividades diárias dos pacientes e em sua participação em atividades de lazer (22);
- Os pacientes podem precisar de até 4 horas de deslocamento para cada visita hospitalar ou consulta médica relacionada ao tratamento de sua condição. Quando o paciente é uma criança, um dos pais ou cuidadores deve providenciar o transporte e acompanhamento, aumentando a carga (22);
- Alguns pacientes (e suas famílias) precisam se mudar para viver mais perto de um centro especializado (22);
- O tempo médio gasto por um cuidador é de 44 horas por semana. Muitas vezes, os pais ou cuidadores de um paciente com SHUa precisam deixar de trabalhar, o que pode levar a problemas financeiros (22).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

#### 1.4. Epidemiologia

De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa liderado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, entre 2017 e 2020 havia 75 casos de SHUa registrados (3). Dada a raridade da doença, dados sobre incidência e prevalência são escassos na literatura (14,25).

Em 2021 o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considerou uma prevalência variando entre 2,7 e 5,5 casos por milhão de habitantes (26), dado alinhado com uma revisão sistemática de 2020, que elencou um estudo com uma prevalência média de 4,9 por milhão entre pacientes de todas as idades globalmente (27,28). Nessa revisão, ao considerar todas as idades, a variação de incidência foi de 0,23 a 1,9 por milhão de habitantes (27).

Estudos específicos por país relataram uma incidência anual de aproximadamente 0,2 casos por milhão na Europa (14). No Canadá, a incidência ao longo de um período de 4 anos foi de 2 casos por milhão de habitantes (29). Quando considera-se a prevalência, em uma população de até 18 anos foi relatada variando de 0,84 por milhão no Japão (12) a 3,3 no Registro Europeu de SHU (30). Em adultos, a prevalência relatada foi de 2 por milhão de habitantes (14,31).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 1.5. Diagnóstico

O diagnóstico de SHUa passa pelo diagnóstico da principal apresentação aguda da doença que é a microangiopatia trombótica (MAT): consiste na avaliação de exames laboratoriais e detecção da tríade anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal. Teste genético não é necessário para diagnosticar a doença, mas tem relevância em seu prognóstico (3).

**Quadro 1. Evidências diagnósticas.**

| <b>Os achados clínicos e laboratoriais para diagnóstico da MAT (2,4,14,32,33)</b> |  |
|---|--|
| <b>Trombocitopenia</b>  | Plaquetas reduzidas [ $<150 \times 10^9/L$ ou redução $>25\%$ em relação ao valor de referência]   |
| <b>Hemólise microangiopática</b>  | Visualização de esquistócitos (células vermelhas fragmentadas) no esfregaço de sangue periférico, reticulócitos elevados, aumento da LDH e bilirrubina, diminuição de haptoglobina e hemoglobina [ $<100 \text{ g/L}$ ], teste de Coombs direto negativo |
| <b>Evidências de disfunção de órgãos-alvo (frequentemente rins)</b>               | por exemplo, níveis elevados de creatinina sérica, baixa taxa de filtração glomerular (TFG), proteinúria. Outros órgãos-alvo podem também ter disfunção como o sistema gastrointestinal, sistema nervoso central, cardíaco ou outros.                    |

LDH: desidrogenase láctica. Adaptado de (2,4,14,32,33).

A SHUa deve ser diferenciada das outras duas principais formas de etiologia de MAT, como Púrpura Trombocitopenica Trombótica (PTT) ou *Shiga toxin-producing E. coli* – SHU (STEC-SHU), que possuem apresentações semelhantes (2). A PTT é diagnosticada por meio do teste de ADAMTS13, que deve apresentar uma atividade de  $<5-10\%$  (14); quando os resultados do teste de ADAMTS13 não estão imediatamente disponíveis, a ferramenta score PLASMIC é amplamente utilizada (4,34). A STEC-SHU é diagnosticada por meio de um ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR), detecção de anticorpos ou cultura de fezes que seja positivo para a presença de toxina Shiga e/ou as cepas específicas de bactérias conhecidas por produzir toxina Shiga ou causar STEC-SHU (31).

Como SHUa é uma doença ultrarrara, é importante identificar se a MAT tem outras causas mais frequentes, como condições subjacentes ou fatores desencadeantes, incluindo infecções, doenças sistêmicas, autoimunes ou deficiência de cobalamina C ou mesmo uso de medicamentos indutores de MAT (como ciclosporina, tacrolimus, rifampicina, cisplatina, bleomicina, mitomicina, bevacizumabe, clopidogrel e ticlopidina) (3,31).

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Se um desses fatores desencadeantes for identificado, o tratamento específico deve ser iniciado; caso a MAT renal ou extra-renal seja consequência direta do fator desencadeante e não envolva disfunção do complemento, espera-se que se resolva rapidamente (35). Se os sinais e sintomas da MAT não se resolverem em resposta à remoção do fator desencadeante ou ao tratamento de condições clínicas coexistentes, SHUa desencadeada deve ser considerada (Figura 4, Apêndice II) (2,35).

### **O papel de regulação genética na SHUa**

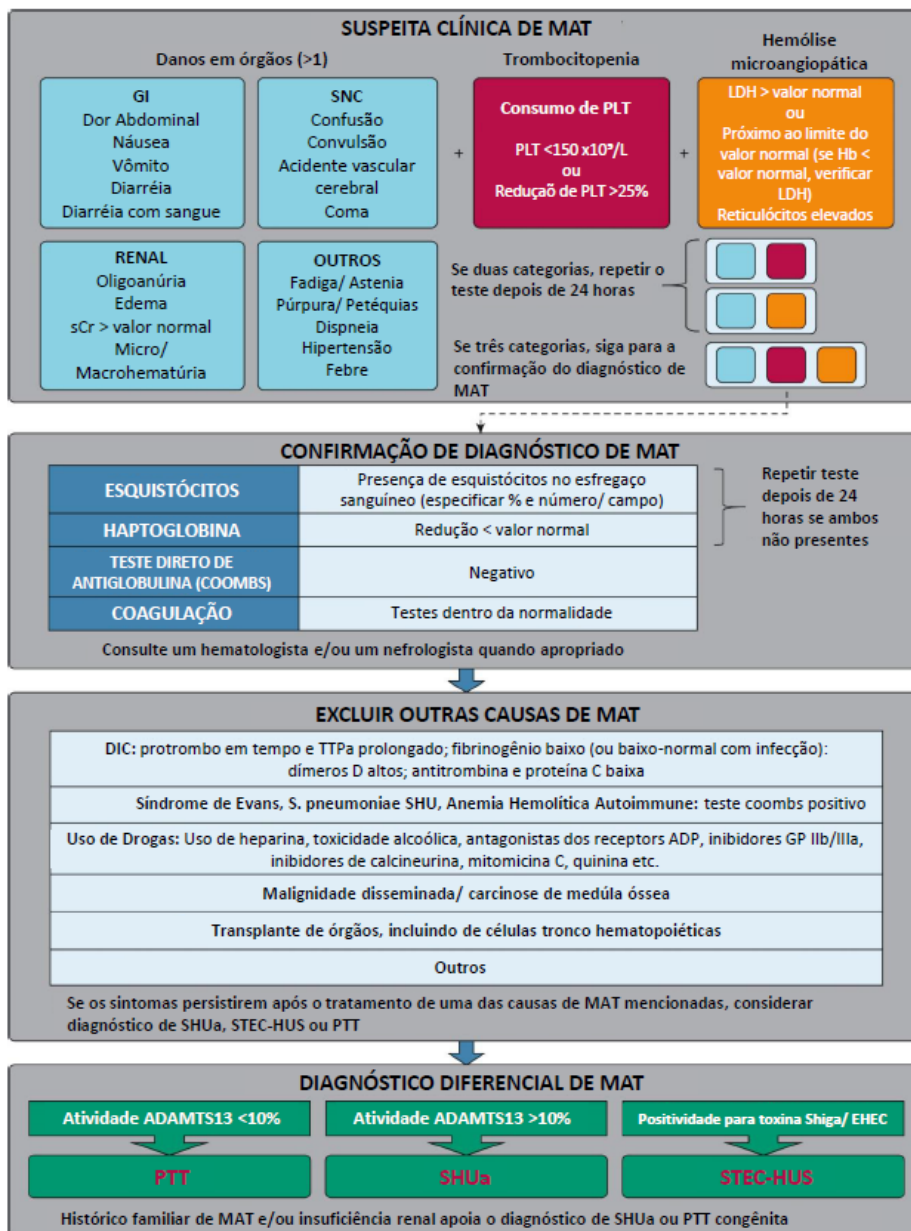
Teste genético não é necessário para diagnosticar a doença pois as mutações relacionadas com a desregulação do sistema complemento estão presentes em cerca de 50% a 60% dos casos de SHUa (21,36,37). Um número significativo de pacientes (44%) não apresenta uma alteração genética conhecida (38–41). Assim, o histórico genético da SHUa continua parcialmente desconhecido, uma vez que novas mutações e novos genes continuam sendo relatados, alguns em vias não relacionadas ao sistema complemento (38–41). No entanto, o teste genético pode ter um papel orientador de prognóstico, tratamento e decisões clínicas futuras (2,12,13,33).

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico da SHUa.



ADAMTS13 : desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13, ADP: adenosina difosfato, SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica, PTTa: tempo de tromboplastina parcial ativada, CMV: citomegalovírus, SNC: sistema nervoso central, DIC: coagulação intravascular disseminada, EHEC: *Escherichia coli* enterohemorrágica, EBV: vírus Epstein-Barr, GI: gastrointestinal, GP: glicoproteína, Hb: hemoglobina, HELLP: hemólise, aumento das enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas, HIV: vírus da imunodeficiência humana, SHU: síndrome hemolítica urêmica, LDH: lactato desidrogenase, PLT: plaqueta, sCr: creatinina sérica, STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, SHU-STEC: síndrome hemolítica urêmica associada à *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, THBD: trombomodulina, MAT: microangiopatia trombótica, PTT: púrpura trombocitopênica trombótica.

Fonte: Azoulay et al. (2017) (2)

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 1.6. Registro Brasileiro de Pacientes com SHUa

O Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (COMDORA) publicou, em 2022, resultados do Registro Brasileiro de SHUa. Os dados publicados são referentes as informações coletadas entre julho de 2017 a dezembro 2020. Foram analisados dados de 75 pacientes incluídos no registro, sendo 35 pacientes pediátricos (46,7%): 17 (22,7%) pacientes < 2 anos de idade, 18 (24%) entre 2 e 18 anos; e 40 (53,3%) adultos (maiores de 18 anos) (3).

A mediana da idade de diagnóstico foi de 20,7 anos e predominantemente os pacientes eram do gênero feminino (56%), embora nos pacientes < de 2 anos essa relação foi invertida (82% dos casos – 14/17 eram do gênero masculino). Na maioria dos pacientes, o diagnóstico da SHUa foi realizado no primeiro episódio de MAT (76%) (3).

Dos 75 pacientes, 22 pacientes realizaram transplante renal (29%), sendo que 45% dos pacientes adultos foram submetidos a este procedimento. Dentre as 26 pacientes adultas mulheres, 5 (19,2%) foram diagnosticadas durante a gestação (3).

Anemia, Coombs direto negativo, baixa concentração de plaquetas, presença de esquizócitos e altos índices de lactato desidrogenase (LDH) foram reportados em todos os pacientes. Os níveis de hemoglobina e plaqueta foram significativamente menores e o nível de LDH maior nas crianças, quando comparada com os adultos (3).

Após 3 meses do diagnóstico, 45% estavam em Terapia Renal Substitutiva (TRS), destes 50% dos pacientes > 18 anos, 26,5% dos pacientes entre 2-18 anos e 23,5% dos pacientes com < 2 anos (3). A distribuição dos pacientes de acordo com a evolução da função renal após 3 meses do diagnóstico dividido pelas coortes de idade esta apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1. Evolução da função renal dos pacientes do Registro Brasileiro de SHUa dividido pela idade, após 3 meses do diagnóstico da enfermidade**

| Injúria renal com 3 meses (n/%)         | < 2 anos<br>(N=17) | 2-18 anos<br>(N=18) | > 18 anos<br>(N=40) | Total<br>(N=75) | Valor<br>de p |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| <b>Sem lesão renal</b>                  | 2 (14,3%)          | 1 (7,7%)            | 4 (16%)             | 7 (13,5%)       | 0,334         |
| <b>Doença Renal Crônica – estágio 1</b> | 1 (7,1%)           | 2 (23,1%)           | 1 (4%)              | 5 (9,6%)        |               |
| <b>Doença Renal Crônica – estágio 2</b> | 1 (7,1%)           | 2 (15,4%)           | 2 (8%)              | 5 (9,6%)        |               |
| <b>Doença Renal Crônica – estágio 3</b> | 2 (14,3%)          | 1 (7,7%)            | 6 (24%)             | 9 (17,3%)       |               |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Injúria renal com 3 meses (n/%)         | < 2 anos<br>(N=17) | 2-18 anos<br>(N=18) | > 18 anos<br>(N=40) | Total<br>(N=75) | Valor<br>de p |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| <b>Doença Renal Crônica – estágio 4</b> | 2 (14,3%)          | 0                   | 0                   | 2 (3,8%)        |               |
| <b>Doença Renal Crônica – estágio 5</b> | 6 (42,9%)          | 6 (46,2%)           | 12 (48%)            | 24 (46,2%)      |               |
| <b>Perda de seguimento</b>              | 3                  | 5                   | 15                  | 23              |               |
| <b>Necessidade de diálise</b>           | 8 (47%)            | 9 (50%)             | 17 (42,5%)          | 34 (45%)        | 0,956         |

Fonte: Vaisbich et al. (2022) (3)

A plasmaferese foi mais realizada nos pacientes adultos (42,1%) que em crianças (20%),  $p=0,005$ . A grande maioria dos pacientes do registro estão utilizando eculizumabe (97,3%). A mediana de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com o eculizumabe foi de 25 dias (7-188 dias) (3).

Os pacientes que não estão em diálise, após 3 meses do diagnóstico, foram os que utilizaram eculizumabe mais rapidamente – mediana de 16 dias (6-87) entre o diagnóstico e a administração do medicamento. Quando comparamos com os pacientes que estão em diálise até 3 meses, a mediana de tempo para a administração de eculizumabe é de 34 dias (15-372),  $p=0,081$  (3).

O teste genético foi realizado em 44% dos casos (33/75). As variáveis identificadas mais frequentes foram: CFH (21% - 7 pacientes) e a deleção de CFHR1-3 (21% - 7 pacientes), outra CFHR (18% - 6 pacientes), CFI (12% - 4 pacientes) e C3 (9% - 3 pacientes). Nenhuma variante genética foi detectada em 33% dos pacientes (11 pacientes) (3).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 2. ESTRATÉGIAS DE MANEJO

---

Atualmente no Sistema Único de Saúde não há um medicamento modificador da doença incorporado no sistema ou uma linha de cuidado/Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para SHUa. Dessa forma, esta seção se dedicará a 1) dar visibilidade ao manejo da doença na prática clínica atual; e 2) elucidar a respeito dos tratamentos modificadores da doença, além de exemplificar como são utilizados em outros países.

### 2.1. Estratégias atualmente utilizadas no SUS

A SHUa é uma urgência médica por se apresentar de forma aguda de rápida evolução podendo culminar em desfecho potencialmente fatal (25,33).

Enquanto o diagnóstico está em andamento, o tratamento urgente (dentro de 4 a 8 horas da apresentação) com cuidados de suporte, como troca plasmática, e esteroides quando apropriado, deve ser iniciado para reduzir a morbidade (ou seja, insuficiência renal irreversível) e a mortalidade (32,33,42).

A terapia com plasma (troca de plasma ou infusão de plasma) é uma das principais estratégias utilizadas para este paciente no contexto de urgência até confirmação do diagnóstico (13,15,16,43). A utilização de corticosteroides, terapias imunossupressoras, diálise e transplante de rim também fazem parte da evolução do tratamento conforme diagnóstico e progressão do paciente (2,12,33). Embora estes tratamentos sejam utilizados para gerenciar a SHUa (Tabela 2), nenhuma dessas terapias é específica para a doença, pois elas não atuam na fisiopatologia da doença (desregulação da via alternativa do complemento, que resulta em sua ativação descontrolada) (14,44–46).

**Tabela 2. Cuidados de Suporte para SHUa**

| Cuidados de Suporte <sup>a</sup> | Uso   |
|----------------------------------|---|
| <b>Troca de plasma</b>           | Terapia empírica enquanto se aguardam os resultados do diagnóstico ou terapia de segunda linha  |
| <b>Infusão de plasma</b>         | Terapia empírica ou de segunda linha; usada quando a troca de plasma não pode ser realizada   |
| <b>Corticosteroides</b>          | Para melhorar os resultados e reduzir os títulos de anticorpos; usado concomitantemente com a troca de plasma, quando apropriado (por exemplo, em pacientes positivos para anticorpos anti-CFH) |

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



|  |   |
|--|---|
| <b>Terapia imunossupressora</b>        | Inibir a produção de anticorpos; terapia de manutenção; prevenção de recidivas em pacientes positivos para anticorpos anti-CFH        |
| <b>Diálise</b>                         | Insuficiência renal, uremia sintomática, sobrecarga grave de fluidos, azotemia, anormalidade eletrolítica refratária à terapia médica |
| <b>Transplante de rim</b>              | Transplante de rim: DRET, SHUa recorrente ou refratária   |
| <b>Transfusão de células vermelhas</b> | Anemia  |
| <b>Transfusão de plaquetas</b>         | Sangramento clínico significativo ou procedimento invasivo se a contagem de plaquetas estiver abaixo de 50.000/ $\mu$ L               |
| <b>Fluidos e eletrólitos</b>           | Prevenir ou corrigir anormalidades eletrolíticas e manter o volume intravascular  |

SHUa: síndrome hemolítico-urêmica atípica; CFB: fator B do complemento, CFH: fator H do complemento, CFI: fator I do complemento, DRET: doença renal em estágio terminal

<sup>a</sup> Não há ensaios controlados que indiquem que qualquer uma dessas medidas de cuidados de suporte seja eficaz ou segura em pacientes com SHUa.

Fonte: Goodship et al. (2017); Cheong et al. (2016); Kato et al. (2016); Campistol et al. (2015); Arnold et al. (2017); Go et al. (2016); Niaudet et al. (2019); Pfizer; George et al. (2019); Lok et al. (2013); Taylor et al. (2010); Karkar et al. (2018) (11–14,32,47–53)

## Plasmaferese

A troca de plasma é um tratamento usado como tratamento de emergência para MAT grave em pacientes gravemente enfermos (11,33). Devido ao fato de que o diagnóstico da SHUa é feito por etapas, a terapia com plasma e corticosteroides pode ser usada inicialmente durante a investigação diagnóstica, mas tem benefício limitado para a SHUa (2,54,55).

A justificativa para usar terapia com plasma no manejo da SHUa é remover proteínas do complemento geneticamente defeituosas ou anticorpos associados e substituí-las por proteínas com funcionamento normal (14). A troca de plasma não pode prevenir a progressão da doença em pacientes com SHUa e a maioria precisará de terapia de substituição renal a longo prazo ou morrerá prematuramente (2).

Além da eficácia limitada da terapia com plasma no tratamento da SHUa, a troca de plasma também está associada a preocupações significativas de segurança, ou seja, hemorragia, sepse e trombose associadas ao cateter venoso central, hipotensão, reações transfusionais, anafilaxia e morte (51,53,56). Os pacientes pediátricos tendem a sofrer mais complicações com a troca de plasma, sendo as principais complicações o acesso venoso obstruído, hipotensão e reações alérgicas (14). As complicações da infusão de plasma incluem hipervolemia, hiperproteinemia, hipertensão,

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

insuficiência cardíaca e reações anafiláticas (14). Além das complicações, o nível de evidência sobre a recomendação do uso de troca de plasma é baixo ou muito baixo (57).

### Terapia Renal Substitutiva

A insuficiência renal requer o início imediato da diálise para compensar a função perdida do rim não funcional e prevenir morbidades subsequentes. A diálise é usada como cuidado de suporte para pacientes com DRT (58), mas não aborda a patogênese da SHUa. Em uma série de casos com 214 pacientes com SHUa, 59% dos pacientes pediátricos e 81% dos pacientes adultos necessitaram de diálise no início da doença (15). Morbidades graves relacionadas à diálise incluem infecção e sepse, sendo a infecção uma causa comum de mortalidade (47,49). Apesar do uso da diálise para compensar a função renal perdida, os pacientes com SHUa e em diálise estão em risco de eventos adicionais de MAT e hospitalização relacionada a doenças hematológicas, cardiovasculares e pancreáticas em comparação com pacientes em diálise que não têm SHUa (59).

### Transplante renal

Embora o transplante de rim seja recomendado para pacientes com SHUa e DRT, antes da disponibilidade do eculizumabe, raramente era considerado devido ao risco de recidiva pós-transplante, seguido de perda do enxerto (2). Pacientes transplantados renais não tratados com inibidores de complemento experimentam taxas altamente variáveis de recidiva da MAT pós-transplante, levando à perda do enxerto, com taxas variando por genótipo (0% a 100%) (2,16,60). A perda do enxerto ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes dentro de 5 anos (61).

O risco de recidiva varia de acordo com a mutação (16,60) e varia de nenhum ou baixo risco naqueles com mutação do fator de proteína de cofator de membrana isolada (MCP ou CD46) (11), até 100% naqueles com mutação do fator B do complemento (CFB) (2). Em uma análise de dados de um registro internacional de pacientes, 71% dos enxertos renais foram perdidos dentro de um ano devido à rejeição aguda, recidiva da SHUa ou trombose em pacientes com mutações no CFH e 67% dos enxertos foram perdidos em pacientes com mutações no fator de complemento I (CFI), em comparação com 59% de perda de enxerto renal em pacientes com SHUa sem autoanticorpos ou mutações (16).

O risco de recidiva após o transplante renal existe porque as proteínas alteradas persistem no sangue após o transplante e o transplante renal isolado não elimina a ativação contínua e

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

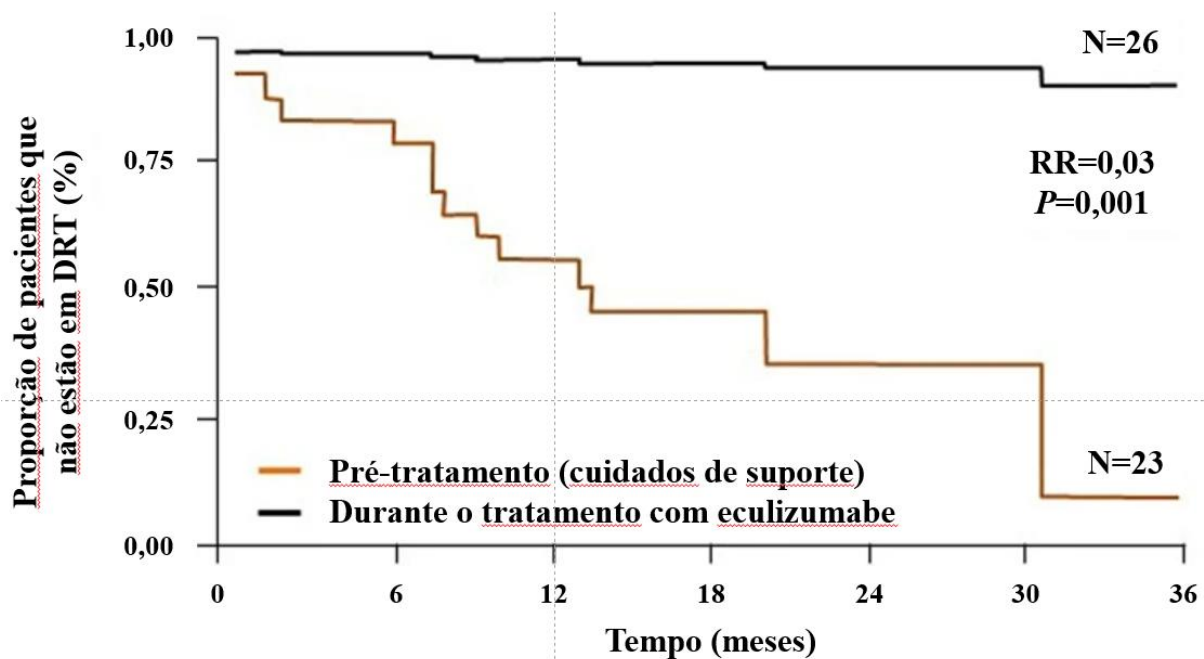
descontrolada do complemento que persiste nos pacientes com SHUa (16). Pacientes com recidiva da SHUa tiveram uma sobrevida significativamente pior do enxerto em relação a preservação da função renal em comparação com aqueles sem recidiva (o tempo médio foi de 185 dias entre a recidiva e a perda do enxerto) (61).

Existem duas abordagens para prevenir ou reduzir a recidiva da SHUa após um transplante renal: 1) transplante renal simples com profilaxia de inibidor de complemento; e 2) transplante renal simples com profilaxia da terapia com plasma (14).

## 2.2. Estratégias com inibidores de C5 – únicos tratamentos aprovados no Brasil

Embora eculizumabe não esteja disponível no Sistema Único de Saúde, evidências sustentam que eculizumabe mudou a história natural da SHUa (Figura 10). Dados de utilização após 5 e 10 anos já estão disponíveis (62,63).

Figura 5. Análise Kaplan-meier da progressão de DRT no tratamento de pacientes com eculizumabe e CS



O prognóstico dos pacientes com SHUa melhorou após a introdução do eculizumabe, levando à descontinuação da diálise em 80% dos pacientes, melhores resultados renais, aumento das contagens de plaquetas e prevenção de recidivas após o transplante de rim (2). A eficácia do eculizumabe na inibição da MAT mediada pelo complemento foi demonstrada em 4 ensaios clínicos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

prospectivos com períodos de extensão que foram conduzidos com pacientes pediátricos, adolescentes e/ou adultos com SHUa (64–67).

Nos ensaios clínicos, o estado livre de eventos de MAT foi alcançado por 80% a 95% dos pacientes após 26 semanas e aumentou com a terapia contínua, e o eculizumabe foi bem tolerado em pacientes adultos e pediátricos com SHUa (64–67). Além disso, a iniciação do eculizumabe em pacientes com SHUa dentro de 7 dias de hospitalização mostrou resultar em menores taxas de diálise, menos tempo na terapia intensiva, menos plasmaferese e menores custos de hospitalização em comparação com a iniciação tardia (68).

Quando eculizumabe foi utilizado antes e durante os transplantes renal em pacientes com SHUa, em comparação com utilizá-lo apenas após o transplante, observou-se melhoria na TFGe e na função do enxerto e redução nas incidências de diálise e perda de enxerto (69). Evidências médicas do acompanhamento a longo prazo de pacientes no programa de desenvolvimento clínico do eculizumabe, bem como de pacientes do Registro Global do SHUa, confirmam que o tratamento contínuo com o eculizumabe melhora a função renal e do enxerto (69,70).

Nos ensaios clínicos realizados (n = 100), o eculizumabe demonstrou ser bem tolerado, sem sinais de segurança inesperados, em pacientes adultos, adolescentes e pediátricos com SHUa (64–67). Houve três casos confirmados e um quarto caso possível de meningite e infecção meningocócica, bem como bacteremia, sepse, infecção pneumocócica e pneumonia por micoplasma (70). Todos os pacientes com infecção meningocócica se recuperaram mesmo continuando o tratamento com eculizumabe (70).

### **Remissão da SHUa com inibição de C5**

Um estudo observacional prospectivo francês (71) definiu a remissão em SHUa como sendo: uma contagem normal de plaquetas, ausência de hemólise e: 1) uma taxa de filtração glomerular estimada  $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , e uma relação proteína/creatinina  $< 0,05 \text{ g/mmol}$ , ou 2) função renal estável por pelo menos 6 meses (71).

Os resultados de eficácia de eculizumabe nos ensaios clínicos realizados indicaram a obtenção de uma remissão hematológica notável, com normalização da contagem de plaquetas em um período de 7 a 8 dias, normalização dos níveis de LDH entre 14 e 54 dias, e, especialmente, uma média estimada de recuperação da taxa de filtração glomerular de  $64 \text{ mL/min/1,73m}^2$  nas crianças e de 30 a

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

35 mL/min/1,73m<sup>2</sup> nos adultos. Além disso, essas respostas foram dependentes do momento de início do tratamento, com resultados mais favoráveis para os pacientes que iniciaram o tratamento durante a primeira semana da doença (65–67). Além disso, o eculizumabe demonstrou ser eficaz na melhoria das manifestações extra-renais da doença (65,66,72), bem como na prevenção da recorrência da SHUa após o transplante renal (73), mesmo quando são utilizados enxertos de doadores relacionados vivos, com abordagens individualizadas (72).

### **Interrupção de tratamento com inibição de C5**

Embora o tratamento contínuo com inibidores de C5 seja recomendado, a menos que a interrupção seja clinicamente indicada (74), pacientes com SHUa têm diferentes perfis de risco. Adaptar os regimes terapêuticos conforme o perfil de risco pode melhorar os resultados, levando em consideração condições de comorbidades e fatores desencadeadores (75,76). Considerando isto, a partir da aprovação de ravulizumabe, é previsto em bula (77) a descontinuação do tratamento a depender do perfil do paciente e da doença. No caso de avaliação de interrupção de tratamento, é recomendado que os pacientes sejam tratados por um período mínimo de seis meses com inibidores de C5 (74,78).

Especialistas recomendam que a descontinuação do tratamento com inibidor de C5, previsto em bula para ravulizumabe (77), seja considerada caso a caso, em pacientes após um mínimo de 6 a 12 meses de terapia (ou após 3 meses em crianças com variantes patogênicas do MCP) e pelo menos 3 meses de normalização (ou estabilização da doença renal crônica residual) da função renal, excluindo receptores de transplante renal e crianças com menos de 3 anos de idade (11,42,72).

Alguns estudos indicam que a interrupção da inibição de C5 pode ser viável para alguns indivíduos (79,80). Ardissino et al. 2014 relataram que, em 10 pacientes com SHUa que suspenderam o eculizumabe, 3 deles - todos com variantes patogênicas do CFH - tiveram uma recidiva dentro de 6 semanas após a interrupção, mas se recuperaram completamente após retomar imediatamente o tratamento (80). Em uma publicação mais recente dos mesmos autores, descrevendo um total de 16 pacientes que interromperam o eculizumabe, 5 deles (31%) também tiveram uma recidiva, e a função renal anterior se recuperou após a reintrodução do tratamento. A maioria das recidivas ocorreu logo após a interrupção do tratamento, com um acompanhamento variando de 0,4 a 40 meses (81).

Em um estudo paralelo, o grupo holandês relatou 20 pacientes (14 adultos e 6 crianças) com SHUa, nos quais o eculizumabe foi reduzido em todos e interrompido em 17 pacientes. A recorrência

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

da SHUa ocorreu em 5 pacientes (com variantes patogênicas do CFH ou CFB), mas a detecção precoce e o reinício do tratamento evitaram sequelas clínicas. No total, o eculizumabe foi interrompido em 13 pacientes sem recorrência da SHUa, dos quais 5 permaneceram sem eventos de recidivas por mais de 1 ano.

De acordo com dados do Registro Global de SHUa (NCT01522183), entre 1147 pacientes com SHUa tratados com eculizumabe, aqueles que continuaram o tratamento apresentaram uma taxa menor de MAT do que os pacientes que interromperam o tratamento (3,6 versus 10,7 por 100 pacientes-ano, respectivamente) (82).

De forma geral, os dados disponíveis sugerem que a interrupção de inibidores de C5 pode ser uma opção razoável para pacientes nos quais não foram identificadas variantes genéticas do complemento. Em uma série retrospectiva abrangente, nenhum dos 17 pacientes sem detecção de uma variante rara sofreu recidiva, e o risco estimado de recidiva nesse grupo de pacientes é inferior a 10% (79).

No entanto, a situação é diferente para pacientes com variantes do gene CFH, na qual 8 dos 11 pacientes (72%) tiveram recidiva após a interrupção do tratamento, e para pacientes com variantes do gene MCP, nos quais 4 dos 8 (50%) apresentaram recidiva.

Um grupo de pacientes que a interrupção do tratamento com inibidores de C5 pode não ser recomendada seriam os pacientes adultos transplantados com SHUa ou candidatos a transplante renal (76) devido a resultados controversos, uma recuperação limitada após a reintrodução do eculizumabe e a falta de alinhamento com as recomendações de especialistas (11,42,73,83). Novos dados do Registro Global de SHUa, analisando o desempenho de 188 pacientes submetidos a transplante renal com pelo menos 1 ano de acompanhamento após o transplante, mostraram uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 2 anos significativamente melhor (70,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) no subgrupo de pacientes que receberam eculizumabe desde o momento do transplante em comparação com o subgrupo que recebeu eculizumabe após o transplante renal com um diagnóstico anterior de SHUa (44,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou o subgrupo diagnosticado com SHUa e tratado após o transplante renal (24,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (69).

Dados de ensaios clínicos e do Registro Global de SHUa demonstraram que, após a interrupção, 20% (12/61) dos pacientes experimentaram complicações graves de MAT e 75% (9/12) desses pacientes reiniciaram o eculizumabe. Além disso, as taxas de recidiva após a interrupção do

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

eculizumabe atingiram 30%, sugerindo que a terapia indefinida pode ser razoável, pelo menos em alguns pacientes (84).

Embora exista uma carência de dados de longo prazo sobre o impacto da interrupção da inibição de C5 nas coortes discutidas na literatura, os resultados até aqui apresentados e experiências de outros países no manejo do tratamento da SHUa com inibidores de C5 demonstram que, definir um perfil com melhor prognóstico para a descontinuação do tratamento pode representar uma alternativa para uma gestão otimizada e equânime do cuidado aos pacientes com SHUa no Brasil.

- **Experiência com a descontinuação de iC5 (STOP-ECU) - França**

Foi conduzido um estudo prospectivo multicêntrico francês, aberto, (71) com o objetivo de avaliar a interrupção do eculizumabe em crianças e adultos com SHUa. Cinquenta e cinco pacientes (incluindo 19 crianças) interromperam o eculizumabe (duração média do tratamento, 16,5 meses). Vinte e oito (51%) pacientes tinham variantes raras nos genes do complemento, principalmente em MCP (n = 12; 22%), CFH (n = 6; 11%) e CFI (n = 6; 10%).

Na interrupção do eculizumabe, 17 (30%) e 4 (7%) pacientes tinham doença renal crônica nos estágios 3 e 4, respectivamente. Durante o acompanhamento, 13 (23%) pacientes (6 crianças e 7 adultos) tiveram uma recidiva de SHUa. Em análise multivariada, o sexo feminino e a presença de uma variante rara no gene do complemento foram associados a um aumento no risco de recidiva de SHUa, enquanto a necessidade de diálise durante episódios anteriores de SHUa não foi. Além disso, um aumento nos níveis plasmáticos de C5b-9 solúvel na interrupção do eculizumabe foi associado a um risco mais alto de recidiva de SHUa em todos os pacientes e no subconjunto de portadores de variantes raras nos genes do complemento, no teste de *log rank* e na análise multivariada. Dos 13 pacientes que tiveram recidiva e reiniciaram o eculizumabe, 11 recuperaram sua função renal basal e dois tiveram piora na doença renal crônica preexistente, incluindo um paciente que progrediu para doença renal em estágio final. Uma estratégia de interrupção do eculizumabe em pacientes com SHUa com base na genética do complemento é razoável e segura. Ela melhora o manejo e a qualidade de vida de uma parcela significativa de pacientes com SHUa, ao mesmo tempo que reduz os custos do tratamento (71).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

- **Experiência com a descontinuação de iC5 (CUREiHUS) - Holanda**

Um estudo holandês observacional, prospectivo, de 4 anos avaliou pacientes adultos e pediátricos com SHUa que descontinuaram o tratamento com inibidores de C5 após 3 meses. Os pacientes não poderiam ter realizado transplante renal e não deveriam ter sido expostos a inibição de C5 (85).

Foram incluídos no estudo 21 pacientes, os quais 17 (81%) apresentavam uma variante genética do sistema complemento ou anticorpos contra o fator H. Após o início do tratamento com inibidores de complemento, todos os pacientes apresentaram recuperação completa dos parâmetros da MAT e 18 pacientes demonstraram resposta renal. Eculizumabe foi descontinuado em todos os pacientes após uma duração média de 13,6 semanas (2,1-43,9). Ao todo, 4 pacientes apresentaram recorrência da MAT, 3 adultos e 1 criança (respectivamente nas semanas 14, 19, 20 e 53). O tratamento foi reiniciado em 24 horas; a função renal foi reestabelecida e a resposta completa da MAT atingida. Novas recorrências foram observadas em 3 pacientes que descontinuaram o tratamento novamente. O baixo tamanho amostral e as taxas de eventos não permitiram determinar fatores preditores de recorrência da MAT. Uma análise de custos foi conduzida demonstrando redução significativa dos custos clínicos quando comparado com o tratamento contínuo dos inibidores de complemento (85).

- **Experiência com a descontinuação de iC5 - Brasil**

Um estudo brasileiro (86) avaliou todos os centros de diálise registrados no Brasil (n = 800) que estavam dispostos a participar do registro de casos de SHUa no Brasil, por meio de correio eletrônico e convite formal da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Foram incluídos pacientes com SHUa cujo tratamento com eculizumabe foi interrompido de forma não planejada por pelo menos 30 dias entre 1 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2019, durante a fase de manutenção do tratamento. A recidiva foi definida pelo desenvolvimento de trombocitopenia, anemia hemolítica, lesão renal aguda ou MAT em uma biópsia renal (86).

Foram analisados 25 episódios de exposição ao risco de recidiva, envolvendo 24 pacientes. A idade mediana foi de 33 anos (6-53), 18 (72%) eram do sexo feminino, 9 (36%) tinham um enxerto renal funcionando, 5 (20%) estavam em diálise. A variante CFH foi encontrada em 8 (32%) dos episódios. Houve 11 recidivas. O risco de recidiva foi de 34%, 44,5% e 58% aos 114, 150 e 397 dias,

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



respectivamente. Nenhuma variável de linha de base foi relacionada à recidiva na análise multivariada de Cox, incluindo a variante CFH (86).

- **Monitoramento de pacientes que descontinuaram o tratamento com iC5**

A interrupção do tratamento com inibidores do complemento deve ser cuidadosamente monitorada, com testes hematológicos semanais (contagem completa de células sanguíneas) e análises frequentes de urina (53). A Tabela 3 apresenta as diretrizes para o monitoramento de pacientes que interromperam o tratamento com inibidores de C5.

Todas as evidências indicam que, se houver qualquer sinal de uma nova manifestação de MAT (recidiva), o tratamento com inibidor de C5 deve ser reiniciado imediatamente.

**Tabela 3. Monitoramento após a interrupção do eculizumabe**

| Tempo desde a última dose de Eculizumabe           | Monitoramento   |
|--|---|
| Semana 0   | Linha de base: Hb, trombócitos, LDH, uréia, creatinina, eletrólitos, bilirrubina e haptoglobina                         |
| Semana 2-6   | 2x/ Semana: Hb, trombócitos, LDH, uréia, creatinina, eletrólitos.<br>Semanal: esquistócitos, bilirrubina e haptoglobina |
| Semana 6-10  | Semanal: Hb, trombócitos, LDH, uréia, creatinina, eletrólitos, esquistócitos, bilirrubina e haptoglobina                |
| Após semana 10                                     | A cada 14 dias: Hb, trombócitos, LDH, uréia, creatinina, eletrólitos, esquistócitos, bilirrubina e haptoglobina         |
| Monitoramento domiciliar e visita de cada paciente | Urina com proteinúria: tiras reagentes  |
| Monitoramento domiciliar e visita de cada paciente | Controle intensivo da pressão arterial  |

**Em caso de infecção, hipertensão, diarreia e outras intercorrências, encaminhar o paciente para monitoramento e função renal**

Abreviações: Hb: hemoglobina; LDH: lactato desidrogenase; 2x: duas vezes

Fonte: Claes et al. (2018) (31)

- **Visão de especialistas brasileiros sobre a descontinuação de iC5**

Pela escassez de informações na literatura referente a assistência aos pacientes com SHUa no Brasil, foi elaborado um painel de especialistas para avaliar a prática clínica, com foco no diagnóstico e tratamento dos pacientes com SHUa, patrocinado pela AstraZeneca. O painel foi realizado em duas rodadas, a primeira rodada on-line, com um formulário com perguntas abertas e de múltipla escolha; e uma segunda, presencial, guiada pelos pesquisadores, onde validou-se as informações obtidas na

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

primeira rodada e buscou-se consenso, definido se concordância superior a 75%, sobre os pontos principais relacionados a assistência ao paciente com SHUa. Participaram da pesquisa cinco médicos nefrologistas com experiência clínica no cuidado de pacientes com SHUa e com o tratamento destes pacientes com inibidor do sistema complemento.

Em relação a suspensão do tratamento com inibidor do sistema complemento, a conduta dependeria da faixa etária do paciente, presença de variante patogênica ou provavelmente patogênica ou do transplante renal. Foi consenso entre os especialistas que a interrupção do tratamento com inibidor do complemento terminal após controle da doença pode ocorrer nos seguintes perfis de pacientes:

- Pacientes adultos, sem variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, que não realizou transplante renal, em média 75% poderiam suspender o tratamento com inibidor do sistema complemento;
- Pacientes adultos com variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, que não realizou transplante renal, em média 25% poderiam suspender o tratamento com inibidor do sistema complemento;
- Pacientes adultos, sem variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, que realizou transplante renal, em média 25% poderiam suspender o inibidor do sistema complemento.

Foi consenso também, sobre o perfil de pacientes considerados inelegíveis para interrupção do tratamento com terapia inibidora de complemento terminal:

- Pacientes pediátricos;
- Pacientes adultos com variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, que realizaram transplante renal;
- Paciente adulto, com recidiva, independente de variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, e independente de transplante renal;
- Paciente adulto, com lesão sistêmica grave extra-renal, independente de variante genética patogênica ou provavelmente patogênica, e independente de transplante renal.

Houve consenso em relação ao tempo mínimo de seis meses sem evidência de microangiopatia trombótica após o início do tratamento com inibidor do sistema complemento para avaliar o início de sua suspensão. Foi considerado que, para suspender o tratamento, é necessário que

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

o paciente possa realizar, pelo menos duas vezes por semana, teste para avaliar a presença de proteínas e hemácias na urina, sendo sugerido o uso da fita reagente de imersão em urina (*dipstick*) em domicílio, além do hemograma e da avaliação da função renal periódica (inicialmente quinzenal e depois mensal). Se detectado novo episódio de microangiopatia trombótica durante o acompanhamento, o paciente deve retornar o tratamento com inibidor do sistema complemento imediatamente e para evitar piora da função renal. Foi estipulado um prazo máximo para retorno do tratamento de até 48 horas no paciente adulto e em até 24 horas no pediátrico.

Foi consenso entre os especialistas que, nos pacientes que mantêm sinais de microangiopatia trombótica, mesmo após seis meses de tratamento com inibidor do sistema complemento, o medicamento não é suspenso e deve-se avaliar a possibilidade de um diagnóstico alternativo, ajuste posológico do medicamento e afastar infecções. O único subgrupo com SHUa que não responde ao inibidor do sistema complemento são os pacientes com a mutação DGK épsilon (diacilglicerol quinase épsilon). O medicamento só deve ser suspenso quando o diagnóstico de SHUa for afastado ou na presença desta mutação (DGK épsilon).

Os especialistas confirmaram que se sentem confortáveis em extrapolar as evidências clínicas de eculizumabe para o ravulizumabe, exceto em gestantes, que devem utilizar exclusivamente eculizumabe.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

---

Atualmente não há disponível no SUS nenhum medicamento modificador de doença ou linha de cuidado para a Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica. Considerando a urgência médica característica da SHUa (3), se torna necessária a discussão para mudar esta realidade do país.

O curso da SHUa é caracterizado por recidivas separadas por períodos de remissão, frequentemente precedidos por fatores externos (87). Ainda assim, a doença tem rápida evolução quando não tratada: cerca de 29 e 56% das crianças e adultos com SHUa, respectivamente, progrediram para doença renal em estágio terminal ou faleceram dentro de 1 ano da apresentação da doença, e aqueles com função renal preservada sofreram mais recidivas posteriormente, com 30% tendo recidivas no primeiro ano e 20% dos adultos e 50% das crianças continuando a apresentar recidivas subsequentemente (87).

No Brasil, a necessidade de um tratamento modificador da doença também fica elucidada quando são observados os impactos em pacientes do Registro Brasileiro de SHUa, uma vez que, após três meses do diagnóstico, 45% havia evoluído para Terapia Renal Substitutiva (TRS) (3). Os pacientes que não estão em diálise após 3 meses do diagnóstico, foram os que utilizaram eculizumabe mais rapidamente – mediana de 16 dias (6 - 87 dias) entre o diagnóstico e a administração do medicamento (3).

Os tratamentos modificadores da SHUa aprovados do Brasil são inibidores do complemento terminal (eculizumabe e ravulizumabe) e possuem suas eficácia e segurança demonstradas através de inúmeros estudos clínicos e estudos de mundo real (2,8–10,63–68). Os objetivos do tratamento são interromper, reverter e prevenir o processo de microangiopatia trombótica mediada pela desregulação do sistema complemento que pode resultar em maior preservação da função de órgãos-alvo e maior expectativa de vida com qualidade (12,14,15,33,42).

---

#### CONFIDENCIAL

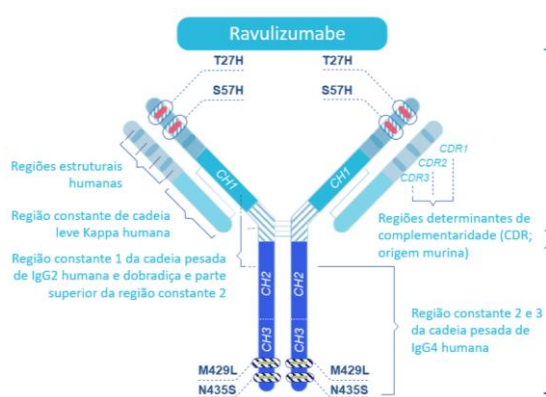
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 4. TECNOLOGIA PROPOSTA – ravulizumabe (Ultomiris®)

Ravulizumabe (ULTOMIRIS®), um inibidor do complemento de ação prolongada, é um anticorpo monoclonal (mAb) projetado (proporcionar uma inibição imediata, completa e sustentada do C5 (88). Ravulizumabe tem um início de ação rápido, alta especificidade na ligação e bloqueio completo do C5, e um perfil de segurança aceitável. A meia-vida terminal de ravulizumabe é de  $51,8 \pm 16,2$  dias em pacientes com SHUa, aproximadamente 4 vezes a do eculizumabe, o que suporta um intervalo de dosagem de manutenção prolongado a cada 8 semanas (ao invés de 2 semanas com o eculizumabe (78,89,90).

Figura 6) com o objetivo proporcionar uma inibição imediata, completa e sustentada do C5 (88). Ravulizumabe tem um início de ação rápido, alta especificidade na ligação e bloqueio completo do C5, e um perfil de segurança aceitável. A meia-vida terminal de ravulizumabe é de  $51,8 \pm 16,2$  dias em pacientes com SHUa, aproximadamente 4 vezes a do eculizumabe, o que suporta um intervalo de dosagem de manutenção prolongado a cada 8 semanas (ao invés de 2 semanas com o eculizumabe (78,89,90).

Figura 6. Representação esquemática da estrutura do anticorpo recombinante Ultomiris®



Adaptado de Andrien et al. (2015) (91); Sheridan et al. (2018) ;(88) Rother *Nature Biology* (2007) (92).

### 4.1. Mecanismo de ação de ravulizumabe

Assim como o eculizumabe (74,78,92), o mecanismo de ação de ravulizumabe é inteiramente baseado na ligação ao C5. No entanto, as duas moléculas diferem em como interagem com o C5 e com o receptor neonatal de IgG (FcRn), um mecanismo natural de reciclagem na célula. Ravulizumabe se liga especificamente à proteína do complemento C5 com alta afinidade, inibindo a clivagem enzimática do C5 em C5a (a anafilatoxina pró-inflamatória) e C5b (a subunidade iniciadora do

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

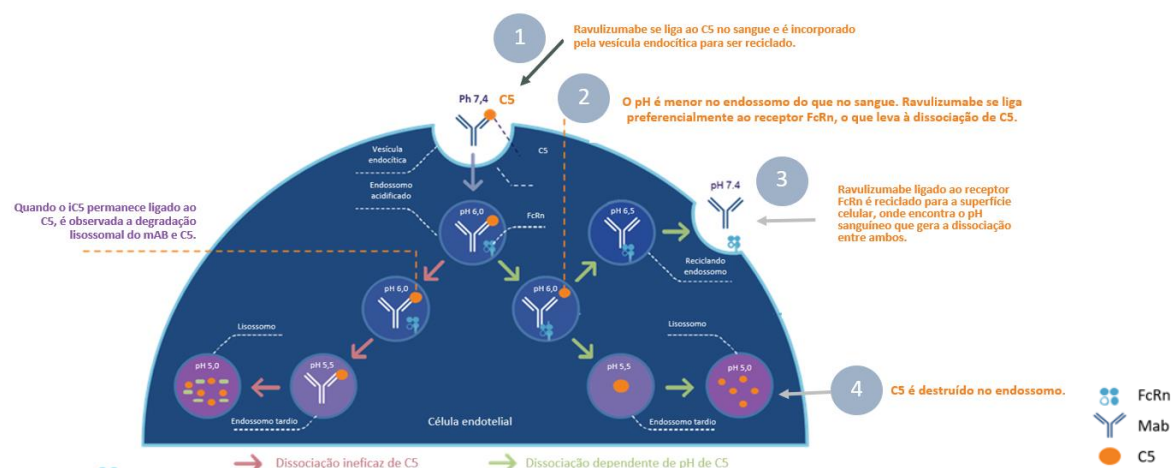
complexo de ataque à membrana, CAM [C5b-9]) (88,89,93,94). Ao se ligar especificamente ao C5, o ravulizumabe antagoniza a inflamação mediada pelo complemento terminal, a ativação celular subsequente e a lise celular, preservando ao mesmo tempo os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização de micro-organismos e a remoção de complexos imunes (92). Esse mecanismo de ação fornece a justificativa terapêutica para o uso do ravulizumabe em doenças que a ativação do complemento terminal desempenha um papel etiológico. Em pacientes com SHUa, o tratamento com ravulizumabe inibe a microangiopatia trombótica mediada pelo complemento (88,89,93,94).

#### 4.2. Farmacocinética de ravulizumabe

Ravulizumabe foi desenvolvido para proporcionar uma inibição completa do C5 com um intervalo de dosagem substancialmente mais longo, ao mesmo tempo em que mantém um perfil de segurança e eficácia que, de acordo com ensaios clínicos de fase 3, multicêntricos, abertos e de braço único, é consistente com o observado nos ensaios clínicos do eculizumabe (74,78,92).

A dosagem de ravulizumabe foi otimizada para atingir concentrações terapêuticas estáveis após a primeira dose, resultando em um início imediato de ação e inibição completa do complemento terminal até o final da infusão. A meia-vida de ravulizumabe no soro proporciona atividade farmacológica prolongada, permitindo a dosagem a cada 4 ou 8 semanas, dependendo do peso corporal (89).

Figura 7. Mecanismo de aumento da reciclagem de FcRn em Ultomiris®



Ravulizumabe: ULTOMIRIS, eculizumabe: SOLIRIS, FcRn: receptor Fc neonatal  
 Fonte: Sheridan et al. (2018) (88); Yang et al. (2017) (95)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 4.3. Indicação, posologia e contraindicações

Ravulizumabe é indicado no tratamento de pacientes com peso corporal  $\geq 10$  kg com SHUa não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou que receberam eculizumabe por no mínimo 3 meses e possuem evidência de resposta. A dose recomendada para adultos e crianças com SHUa, com um peso corporal  $\geq 10$  kg baseia-se no peso corporal do paciente (Tabela 4), com doses de manutenção administradas a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque (77).

Tabela 4. Esquemas de administração do ravulizumabe com base no peso corporal.

| Varição de peso corporal (kg) | Dose de ataque (mg)* | Dose de manutenção. (mg) | Intervalo de administração |
|-------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| $\geq 10$ a $< 20$            | 600                  | 600                      | A cada 4 semanas           |
| $\geq 20$ a $< 30$            | 900                  | 2100                     | A cada 8 semanas           |
| $\geq 30$ a $< 40$            | 1200                 | 2700                     | A cada 8 semanas           |
| $\geq 40$ a $< 60$            | 2400                 | 3000                     | A cada 8 semanas           |
| $\geq 60$ a $< 100$           | 2700                 | 3300                     | A cada 8 semanas           |
| $\geq 100$                    | 3000                 | 3600                     | A cada 8 semanas           |

Adaptado de bula do medicamento (77)

Ravulizumabe é contraindicado para indivíduos com hipersensibilidade ao ravulizumabe ou a qualquer um dos excipientes da fórmula; para pacientes com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida; e para pacientes que não estão atualmente vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação (77).

### 4.4. Indicação proposta para incorporação

Propõe-se a incorporação de ravulizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SHUa.

### 4.5. Comparadores

Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa no SUS. Segundo os protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. No Brasil, o tratamento de SHUa com eculizumabe não está disponível no Sistema Único de Saúde. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática, diálise e os transplantes renal e/ou hepático.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

#### 4.6. Preço de ravulizumabe

O preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de ravulizumabe (Ultomiris®) da apresentação de 100 mg/mL solução para diluição para infusão de 3 mL é de R\$ 25.739,05 (96). O preço proposto para incorporação é de R\$ 13.688,73 (frasco de 3mL), o que representa uma redução de 46,8% em relação ao PMVG 18% (Tabela 5).

**Tabela 5. Preço proposto para incorporação.**

| Medicamento                          |  | PMVG ICMS 18% <sup>a</sup> | Preço Proposto para incorporação <sup>b</sup> | Desconto do preço proposto sobre o PMVG 18% |
|--------------------------------------|--|----------------------------|---|---|
| <b>Ultomiris®<br/>(ravulizumabe)</b> | 100 MG/ML SOL<br>DIL INFUS IV CT FA<br>VD TRANS X 3 ML | R\$ 25.739,05              | R\$ 13.688,73                                 | 46,8%                                       |

a. Preço disponível na lista de 16/04/2024 da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED)

b. Preço para importação direta, assim como acontece com ravulizumabe para HPN.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



## 5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 5.1. Métodos

Para a realização da revisão sistemática, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" (97) e as recomendações do "Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions" (98) foram seguidas.

A elaboração da estratégia de busca e a execução da revisão foram realizadas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa abaixo (Quadro 2).

Quadro 2. Pergunta de pesquisa no formato do acrônimo PICOS.

| Acrônimo |                    | Definição   |
|----------|--------------------|---|
| <b>P</b> | <b>População</b>   | Pacientes adultos e pediátricos com SHUa, que são virgens de tratamento, já receberam tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe.   |
| <b>I</b> | <b>Intervenção</b> | Ravulizumabe  |
| <b>C</b> | <b>Comparador</b>  | Sem restrições <sup>1</sup>   |
| <b>O</b> | <b>Desfechos</b>   | <b>Eficácia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Resposta completa à MAT (desfechos conjuntos de normalização da contagem de plaquetas, dos níveis de LDH e melhora <math>\geq</math> 25% da creatinina sérica em relação ao basal) e seus desfechos individuais.</li><li>• Descontinuação de diálise.</li><li>• Qualidade de vida.</li><li>• Categoria, avaliação e mudança do TFGe.</li><li>• Tempo de resposta completa à MAT.</li></ul> <b>Segurança:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento.</li></ul> |
| <b>S</b> | <b>Estudos</b>     | Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos e estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas).  |

<sup>1</sup>Medicamentos com aprovação regulatória na Anvisa para a mesma indicação.

LDH: desidrogenase láctica, MAT: microangiopatia trombótica, TFGe: taxa estimada de filtração glomerular, SHUa: síndrome hemolítico-urêmica atípica.

**A questão de pesquisa definida foi:** "O uso de ravulizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), que são virgens de tratamento, já receberam tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe?"

#### 5.1.1. Critérios de elegibilidade

A população selecionada incluiu pacientes adultos e pediátricos com SHUa, que são virgens de tratamento, que já receberam tratamento prévio ou que estão em tratamento com eculizumabe.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Os estudos passíveis de inclusão são do tipo ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas e retrospectivas) e revisões sistemáticas (com e sem meta-análise). Na revisão sistemática da literatura não foram impostas restrições à seleção de evidências devido ao comparador. Além disso, não foram utilizados limites de idioma ou temporais na estratégia de busca, porém, na seleção dos estudos, foram incluídos apenas estudos reportados em inglês ou português.

Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, relatos e séries de casos, resumos de congresso e revisões narrativas foram excluídos.

### 5.1.2. Pesquisa nas bases de dados e triagem das publicações

As buscas eletrônicas foram realizadas até 23 de abril de 2024 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE, *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos *MeSH* ou *Emtree* específicos para cada base de dados relacionados à doença “Síndrome hemolítico-urêmica atípica” (*MeSH*: "Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"; *Emtree*: 'atypical hemolytic uraemic syndrome') e ao tratamento com ravulizumabe (*MeSH*: "ravulizumab" [Supplementary Concept]; *Emtree*: 'ravulizumab') (Quadro 3).

**Quadro 3. Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.**

| Base de dados      | Estratégia de busca  | Número de artigos recuperados em 23.04.2024 |
|--------------------|--|---|
| MedLine via PubMed | ((((((((((((((((((("Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical")) OR ("Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Non-Stx-Hus")) OR ("Non Stx Hus")) OR ("Nonenteropathic HUS")) OR ("HUS, Nonenteropathic")) OR ("HUSs, Nonenteropathic")) OR ("Nonenteropathic HUSs")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS")) OR ("HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated")) OR ("HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated")) OR ("Non Shiga Like Toxin Associated HUS")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs")) OR ("Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like")) OR ("Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like")) AND (((("ravulizumab"[Supplementary Concept]) OR ("Ultomiris")) OR ("ALXN-1810")) OR ("ALXN1810")) OR ("ALXN1210")) OR ("ALXN-1210")) | 49  |

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Base de dados               | Estratégia de busca   | Número de artigos recuperados em 23.04.2024 |
|-----------------------------|---|---|
| <b>Embase</b>               | ('atypical hemolytic uraemic syndrome'/exp OR 'atypical hemolytic uraemic syndrome' OR 'ahus' OR 'atypical haemolytic uraemic syndrome' OR 'atypical haemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hus') AND ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab' OR 'alxn 1210' OR 'alxn 1810' OR 'alxn1210' OR 'alxn1810' OR 'ravulizumab cwvz' OR 'ravulizumab-cwvz' OR 'ultomiris') AND [embase]/lim  | 180   |
| <b>The Cochrane Library</b> | #1 MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees 3<br>#2 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes" 0<br>#3 "Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical" 1<br>#4 "Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic" 0<br>#5 "Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic" 0<br>#6 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome" 0<br>#7 "Non Shiga Like Toxin Associated HUS" 0<br>#8 "Non Stx Hus" 0<br>#9 "Nonenteropathic HUS" 0<br>#10 "HUS, Nonenteropathic" 0<br>#11 "HUSs, Nonenteropathic" 0<br>#12 "Nonenteropathic HUSs" 0<br>#13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 3<br>#14 "ravulizumab" OR "Ultomiris" OR "ALXN1210" 132<br>#15 #13 AND #14 1 | 1   |
| <b>Lilacs</b>               | (mh:(Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica )) OR (mh:(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome )) OR (mh:(Síndrome Hemolítico Urémico Atípico)) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes) OR (Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical) OR (Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic) OR (Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic) AND (ravulizumab) OR (Ultomiris) OR (ALXN-1810) OR (ALXN1810) OR (ALXN1210) OR (ALXN-1210)  | 16  |

### 5.1.3. Seleção dos estudos

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no *software* Endnote® para remover as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (99) para a seleção dos estudos elegíveis para avaliação de título e resumo. Em seguida, os estudos foram analisados de acordo com os textos completos. Ambas as etapas foram revisadas por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

#### 5.1.4. Certeza da evidência

A avaliação da certeza do conjunto das evidências para os desfechos primários e secundários pré-estabelecidos foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (100).

#### 5.1.5. Qualidade metodológica

Os estudos incluídos foram ensaios clínicos de braço único, avaliados quanto a qualidade metodológica por meio da ferramenta *Risk of bias in single arm studies assessment tool* (101).

#### 5.1.6. Síntese dos resultados

A avaliação dos desfechos foi realizada de acordo com a classificação sugerida pela iniciativa GRADE para desfechos Críticos e Importantes (Quadro 4).

**Quadro 4. Desfechos avaliados na revisão sistemática.**

| Desfechos          | Eficácia/ Efetividade   | Segurança   |
|--------------------|---|---|
| <b>Críticos</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>Resposta completa à MAT.</li><li>Descontinuação de diálise.</li><li>Qualidade de vida.</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento.</li></ul> |
| <b>Importantes</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>Categoria, avaliação e mudança do TFGe.</li><li>Tempo de resposta completa à MAT.</li><li>Normalização da contagem de plaquetas.</li><li>Normalização dos níveis de LDH.</li><li>Melhora <math>\geq 25\%</math> da creatinina sérica em relação ao basal.</li></ul> |   |

LDH: lactato desidrogenase, MAT: microangiopatia trombótica, TFGe: taxa estimada de filtração glomerular

Os resultados foram sintetizados de acordo com o desenho do estudo e agrupados conforme os desfechos apresentados:

- Resposta completa à MAT: os critérios para a resposta completa à MAT incluíram a normalização da contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ), normalização do LDH ( $\leq 246 U/L$ ) e melhora nos níveis de creatinina ( $\geq 25\%$ ). Os pacientes deveriam atender a todos esses critérios em duas medidas espaçadas por 4 semanas. Foi analisado também os resultados dos desfechos separadamente.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

- Descontinuação de diálise: definida como a proporção de pacientes que necessitaram diálise ao longo do tempo em comparação com aqueles que não necessitavam mais desse procedimento.
- Qualidade de vida: a avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário FACIT-F, trata-se de um autorrelato da fadiga e o seu impacto nas funções e atividades diárias, com pontuação variando de 0 a 52, uma pontuação mais alta indica menos fadiga.
- Categoria, avaliação e mudança do TFGe: a função renal, avaliada por TFGe, foi resumida usando estatísticas descritivas para o valor observado e a mudança em relação à linha de base. A categoria da TFGe, estabelecida pelos critérios da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* para doença renal crônica usando os parâmetros de valor da TFGe, foi compilada ao longo do tempo. Isso foi feito observando a proporção de pacientes cuja condição melhorou, piorou ou permaneceu inalterada em relação à linha de base.
- Tempo de resposta completa à MAT: definido como o tempo para alcançar resposta completa à MAT, expresso em dias.

## 5.2. Resultados

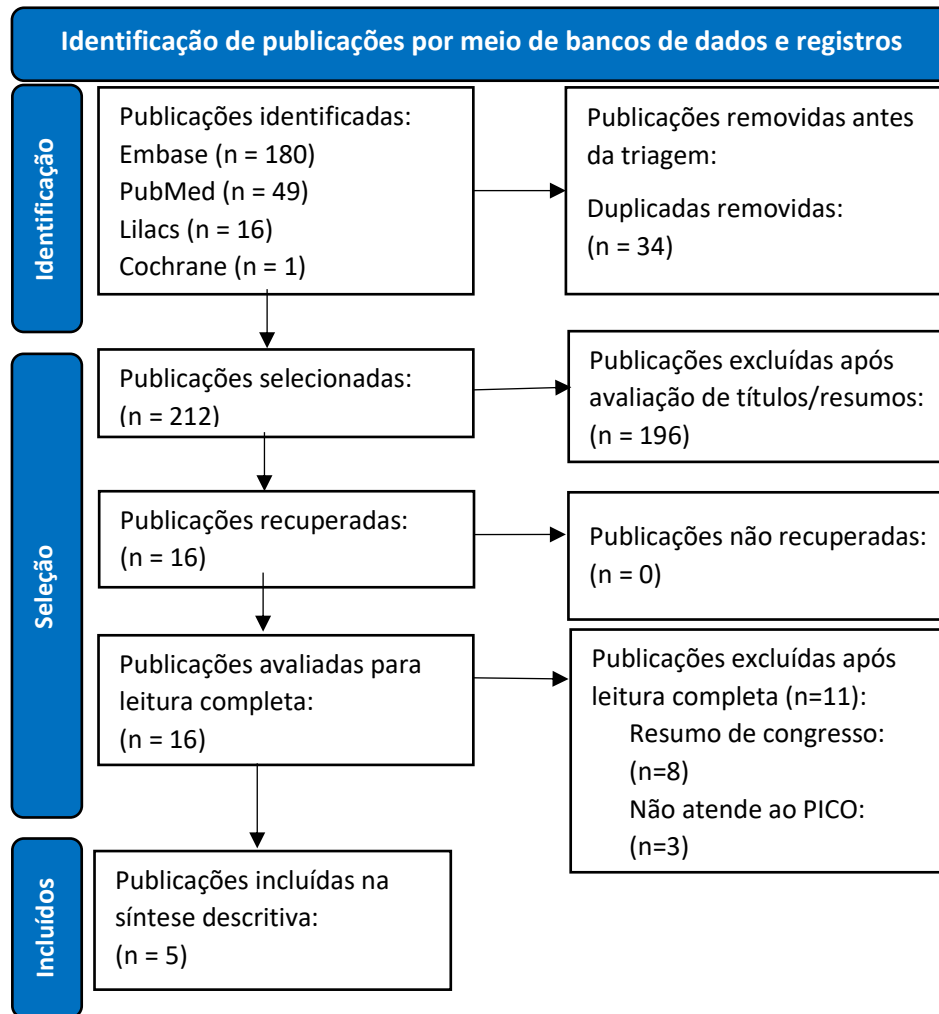
Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 246 publicações, das quais 34 eram duplicatas. Em seguida, 212 referências foram triadas por títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Destas, 16 foram para a fase de leitura completa do texto, das quais 5 publicações foram incluídas (Figura 8). A lista dos estudos excluídos após leitura completa e o motivo de exclusão constam no Apêndice I. As sínteses dos estudos incluídos, como as suas características se encontram na Tabela 6, respectivamente.

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Figura 8. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos na revisão sistemática.



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 6. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura.**

| <b>Autor, ano</b>                 | <b>Título</b>  | <b>Tipo de estudo</b>  | <b>População</b>   | <b>Intervenção (n)</b>   | <b>Comparadores</b>  | <b>Tempo de seguimento</b> |
|-----------------------------------|--|--|--|--|----------------------|----------------------------|
| <b>Rondeau et al., 2020 (8)</b>   | “The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment”     | Ensaio clínico não-randomizado, braço único, multicêntrico, de fase 3  | Pacientes $\geq$ 18 anos com diagnóstico de SHUa<br>n = 56 | <b>Ravulizumabe IV</b><br><b>Dose de ataque:</b><br>2.400 mg ( $\geq$ 40 a < 60 kg)<br>2.700 mg ( $\geq$ 60 a < 100kg)<br>3.000 mg ( $\geq$ 100 kg)<br><b>Dose de manutenção:</b><br>3.000 mg ( $\geq$ 40 a < 60 kg)<br>3.300 mg ( $\geq$ 60 a < 100kg)<br>3.600 mg ( $\geq$ 100 kg) | Sem braço comparador | 26 semanas                 |
| <b>Barbour et al., 2021 (9)</b>   | “Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults”                 | Relato dos dados da fase de extensão de Rondeau et al., 2020   | Pacientes $\geq$ 18 anos com diagnóstico de SHUa<br>n = 49 | <b>Ravulizumabe IV</b><br>As doses de ataque e de manutenção são equivalentes com as utilizadas no estudo de Rondeau et al., 2020  | Sem braço comparador | 52 semanas (extensão)      |
| <b>Gäckler et al., 2021 (102)</b> | “Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis”        | Ensaio clínico não-randomizado, braço único, multicêntrico, de fase 3, análise de subgrupo gestantes de Rondeau et al., 2020 | Gestantes $\geq$ 18 anos com diagnóstico de SHUa<br>n = 8  | <b>Ravulizumabe IV</b><br>As doses de ataque e de manutenção são equivalentes com as utilizadas no estudo de Rondeau et al., 2020  | Sem braço comparador | 183 dias                   |
| <b>Ariceta et al., 2021 (10)</b>  | “The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment” | Ensaio clínico não-randomizado, braço único, multicêntrico, de fase 3  | Pacientes < 18 anos com diagnóstico de SHUa<br>n = 21      | <b>Ravulizumabe IV</b><br><b>Dose de ataque:</b><br>600 mg ( $\geq$ 5 a < 10 kg)<br>600 mg ( $\geq$ 10 a < 20kg)<br>900 mg ( $\geq$ 20 kg a < 30 kg)<br>1.200 mg ( $\geq$ 30 kg a < 40 kg)<br>2.400 mg ( $\geq$ 40 kg a < 60 kg)<br>2.700 mg ( $\geq$ 60 kg a < 100 kg)              | Sem braço comparador | 50 semanas                 |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Autor, ano                       | Título  | Tipo de estudo  | População   | Intervenção (n)  | Comparadores         | Tempo de seguimento   |
|----------------------------------|---|---|---|--|----------------------|---|
|                                  |   |   |   | 3.000 mg ( $\geq$ 100 kg)<br><b>Dose de manutenção:</b><br>300 mg a cada 4 semanas ( $\geq$ 5 a < 10kg)<br>600 mg a cada 4 semanas ( $\geq$ 10 a < 20kg)<br>2.100 mg ( $\geq$ 20 kg a < 30 kg)<br>2.700 mg ( $\geq$ 30 kg a < 40 kg)<br>3.000 mg ( $\geq$ 40 kg a < 60 kg)<br>3.300 mg ( $\geq$ 60 kg a < 100 kg)<br>3.600 mg ( $\geq$ 100 kg) |                      |   |
| <b>Tanaka et al., 2021 (103)</b> | “The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab” | Coorte de pacientes pediátricos que mudaram de tratamento com eculizumabe para ravulizumabe | Pacientes < 18 anos com diagnóstico de SHUa<br>n = 10 | <b>Ravulizumabe IV</b><br>As doses de ataque e de manutenção são equivalentes com as utilizadas no estudo de Ariceta et al., 2021  | Sem braço comparador | 26 semanas de avaliação inicial e até 59 semanas (extensão) |

IV: infusão intravenosa, kg: quilogramas, SHUa: síndrome urêmica sistêmica atípica.

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



## 5.2.1. Descrição dos estudos selecionados

### 5.2.1.1. Ensaios clínicos de braço único

#### 5.2.1.1.1. *Rondeau et al., 2020*

**Rondeau et al., 2020** (8) desenvolveram um estudo de fase 3, braço único, multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do ravulizumabe. Os participantes elegíveis eram adultos virgens de tratamento com inibidores do complemento e com diagnóstico para SHUa. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos com peso  $\geq 40$  kg, diagnosticados com SHUa, com evidência de microangiopatia trombótica (MAT), incluindo trombocitopenia (baseada na contagem de plaquetas  $< 150.000/\mu\text{L}$ ), evidência de hemólise (nível sérico de lactato desidrogenase (LDH)  $\geq 1,5$  vezes maior que o limite superior do intervalo de referência e hemoglobina menor que o limite inferior normal para idade e sexo) e lesão renal (níveis de creatinina sérica iguais ou superiores ao limite superior estabelecido durante a triagem ou dentro de 28 dias antes do início da triagem). Pacientes pós-parto ou transplantados renais puderam entrar no estudo desde que possuíssem evidências persistentes de MAT ou história anterior de SHUa. Pacientes com deficiência de ADAMTS13 (atividade  $< 5\%$ , sugestivo de púrpura trombocitopênica trombótica), evidência de SHU relacionada à Shiga-toxina, em uso de imunossupressores (com exceção dos transplantados renais), diálise crônica (terapia de substituição renal), uso prévio de eculizumabe ou outros inibidores do sistema complemento foram excluídos do estudo. A avaliação inicial do estudo durou 26 semanas, sendo os pacientes que concluíssem esta etapa elegíveis para continuar num acompanhamento de extensão que duraria 4,5 anos. O desfecho primário consistiu na resposta completa à MAT e os secundários incluíram alterações nas variáveis hematológicas, função renal e qualidade de vida. Além disso, a segurança também foi avaliada.

Para o estudo, foram inscritos 58 participantes adultos virgens de tratamento com inibidores do sistema complemento, que receberam uma ou mais doses de ravulizumabe. Dois pacientes descontinuaram o estudo após a primeira administração por terem apresentado teste positivo para Shiga-toxina e foram excluídos da análise completa. Dos 56 participantes restantes, 49 participantes completaram o período de 183 dias do estudo de avaliação inicial. Os 7 pacientes que descontinuaram devido a: 1 decisão do médico, 1 por desvio do protocolo, 2 por morte, 3 devido a tratamento emergencial de EA.

---

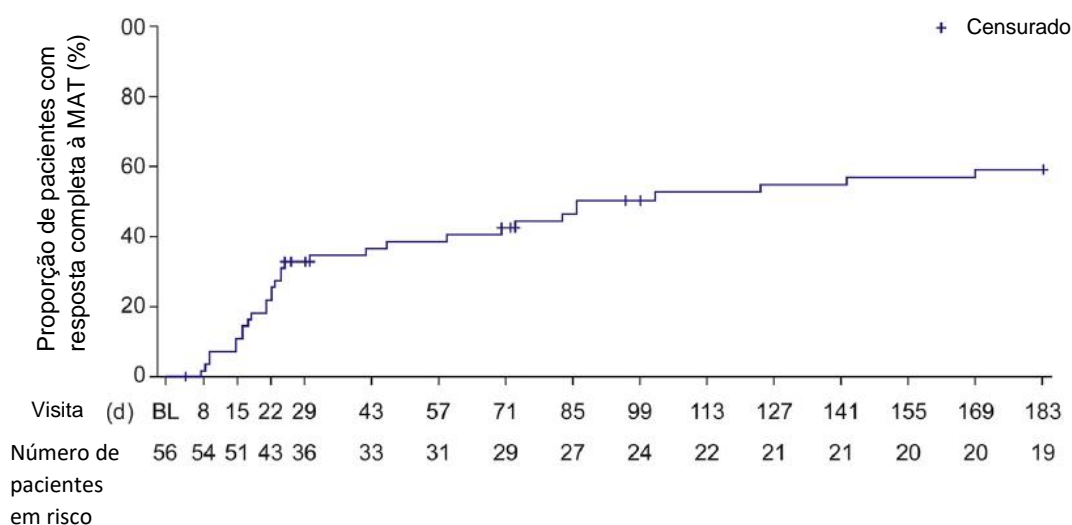
#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)<sup>1</sup>, seus desfechos individuais e tempo de resposta completa à MAT.

No período de avaliação inicial, 30 participantes (53,6%) com um intervalo de confiança de 95% (IC 95% 39,6 a 67,5) alcançaram a resposta completa à MAT, com uma mediana de tempo de resposta de 86 dias (IC 95% 42,0 - limite superior não era avaliável em dias) (8) (Figura 9).

Figura 9. Gráfico de Kaplan-Meier mostrando o tempo para completar a resposta da microangiopatia trombótica (MAT)



Os pacientes que não tiveram uma resposta foram censurados no dia de sua última visita do estudo ou na descontinuação do estudo. BL: linha de base, MAT: microangiopatia trombótica.

Fonte: Adaptado de Rondeou et al., 2020 (8)

A normalização da contagem de plaquetas foi alcançada por 47 participantes (83,9%) com IC 95% de 73,4 a 94,4, a normalização da LDH foi alcançada por 43 participantes (76,8%) com IC 95% de 64,8 a 88,7 e a melhora  $\geq 25\%$  na creatinina sérica foi alcançada por 33 participantes (58,9%) com IC 95% de 45,2 a 72,7 (8).

## Descontinuação de diálise<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Os critérios para a resposta completa à MAT incluíram a normalização da contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ), normalização do LDH ( $\leq 246 U/L$ ) e melhora nos níveis de SCr ( $\geq 25\%$ ). Os pacientes deveriam atender a todos esses critérios simultaneamente, e cada critério teve que ser atendido em 2 avaliações separadas obtidas com pelo menos 28 dias de intervalo.

<sup>2</sup> A descontinuação de diálise foi avaliada como a proporção de pacientes que não necessitaram diálise ao longo do tempo.

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

A diálise foi descontinuada em 17 dos 29 participantes (58,6%) que estavam em diálise no início do estudo por um tempo médio de 30 dias. Dos 27 participantes que não estavam em diálise no início do estudo, 21 (77,8%) permaneceram sem diálise na última avaliação de acompanhamento disponível (após o dia 183) (8).

### Qualidade de vida<sup>3</sup>

A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas – Fadiga (do inglês, *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F)). Os resultados do FACIT-F na linha de base e no dia 183 estavam disponíveis para 44 participantes. Ao final do estudo, no dia 183, em 37 participantes (84,1%) houve uma melhora clínica com um aumento  $\geq 3$  pontos na pontuação do FACIT-F. O aumento mediano foi de 20 pontos (intervalo -16 a 48) (8).

### Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento<sup>4</sup>

Para a análise de segurança, foram avaliados os 58 participantes do início do estudo, pois todos receberam pelo menos uma dose do ravulizumabe. O acompanhamento mediano da ocorrência de eventos adversos (EA) foi de 39,6 meses (intervalo, 0,6 a 81,1 meses). Durante o estudo, todos os participantes experimentaram um ou mais EA. Os EA mais comumente relacionados ao tratamento com ravulizumabe foram cefaleia, diarreia e vômito, que ocorreram em 20 participantes (34,5%). Os EA graves foram experimentados por 30 participantes (51,7%), sendo os mais frequentes hipertensão e pneumonia. O tratamento com ravulizumabe foi descontinuado por 3 participantes (5,2%), devido a EA graves (anemia hemolítica autoimune, hemorragia intracraniana e púrpura trombocitopênica imune). Um participante testou positivo para um anticorpo transitório de baixo título não neutralizante para o ravulizumabe, mas não apresentou efeito na eficácia, segurança ou farmacocinética/farmacodinâmica. A ocorrência de 4 mortes (6,9%) não foi considerada relacionada ao tratamento com ravulizumabe (8).

---

<sup>3</sup> A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário FACIT-F, trata-se de um autorrelato da fadiga e o seu impacto nas funções e atividades diárias, com pontuação variando de 0 a 52, uma pontuação mais alta indica menos fadiga.

<sup>4</sup> Os eventos adversos foram codificados utilizando a versão 21.0 do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA – do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e a gravidade dos eventos adversos foi classificada utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 4.03 (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*).

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### Categoria, avaliação e mudança da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)<sup>5</sup>

A avaliação da função renal (TFGe) apresentou uma melhora significativa em relação a linha de base, com um aumento médio de 29,0 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (variação de -13 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> a 108 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> até o dia 183 (8).

A melhora na TFGe, que consistiu na modificação de uma categoria menos grave entre o início do estudo e o dia 183, foi observada em 32 dos 47 pacientes (68,1%) em relação a linha de base (Figura 10) (8).

**Figura 10. Alteração nas categorias da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) desde a linha de base até o dia 183**

| Categorias de TFGe na linha de base (n = 47) <sup>a</sup> | Categorias de TFGe no dia 183 |          |         |         |          |           |
|---|-------------------------------|----------|---------|---------|----------|-----------|
|   | 1                             | 2        | 3a      | 3b      | 4        | 5         |
|   | (≥90)                         | (60–89)  | (45–59) | (30–44) | (15–29)  | (<15)     |
| 1 (≥90) 0 (0.0)   |                               |          |         |         |          |           |
| 2 (60–89) 3 (6.4)   | 2 (4.3)                       | 1 (2.1)  |         |         |          |           |
| 3a (45–59) 1 (2.1)  | 1 (2.1)                       |          |         |         |          |           |
| 3b (30–44) 2 (4.3)  | 2 (4.3)                       |          |         |         |          |           |
| 4 (15–29) 7 (14.9)  | 1 (2.1)                       |          |         | 3 (6.4) | 1 (2.1)  | 2 (4.3)   |
| 5 (<15) 34 (72.3)   | 6 (12.8)                      | 6 (12.8) | 3 (6.4) | 3 (6.4) | 5 (10.6) | 11 (23.4) |

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Dados apresentados como n (%).

<sup>a</sup>Representa o número de pacientes com dados de categoria de TFGe disponíveis no início do estudo e no dia 183. As categorias de TFGe são mostradas em ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>. As células verdes representam melhora desde o início até ao dia 183. As células vermelhas representam piora e as células brancas não representam alteração.

Fonte: Adaptado de Rondeou et al., 2020 (8)

#### 5.2.1.1.2. Barbour et al., 2021

Barbour et al., 2021 (9) a partir do estudo de fase 3, braço único, multicêntrico de Rondeau et al., 2020 (8) que avaliou a eficácia e segurança do ravulizumabe em pacientes adultos com SHUa virgens de tratamento com inibidores do sistema complemento que

<sup>5</sup> A função renal, avaliada por TFGe, foi resumida usando estatísticas descritivas para o valor observado e a mudança em relação à linha de base. A categoria da TFGe, estabelecida pelos critérios da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* para doença renal crônica usando os parâmetros de valor da TFGe, foi compilada ao longo do tempo. Isso foi feito observando a proporção de pacientes cuja condição melhorou, piorou ou permaneceu inalterada em relação à linha de base.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

completaram a avaliação inicial do estudo inicial. A resposta completa da MAT, as funções hematológica e renal e a segurança foram avaliadas para todos os pacientes disponíveis para acompanhamento no período de extensão (acompanhamento médio: 76,7 semanas; variação: 0,6–118,3). O ensaio inicial incluiu um total de 58 pacientes, 49 dos quais entraram no período de extensão. Os critérios de inclusão, exclusão e desfechos foram os mesmos de Rondeau et al., 2020 (8).

Durante o estudo de extensão, 8 participantes descontinuaram o estudo (1 recebeu plasma congelado, violando o protocolo; 5 por decisão do próprio paciente; 2 por decisão médica). Dos 8 participantes que descontinuaram o tratamento, 6 estavam estáveis e atingiram resposta completa à MAT, dado que reforça a possibilidade de interrupção do tratamento.

#### **Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)<sup>6</sup>, seus desfechos individuais.**

Na avaliação inicial (26 semanas), 30 dos 56 participantes (54%) alcançaram a resposta completa à MAT. Durante o estudo de extensão (52 semanas), 4 pacientes adicionais alcançaram a resposta completa à MAT nos dias 169, 295, 407 e 407, elevando o total para 34 de 56 participantes (61%) (9).

Na avaliação inicial (26 semanas), 47 dos 56 participantes (83,9%) alcançaram a normalização da contagem de plaquetas. Durante o estudo de extensão (52 semanas), 1 paciente adicional alcançou a normalização da contagem de plaquetas, elevando o total para 48 de 56 participantes (85,7%). A normalização da contagem de plaquetas foi observada ao final dos 183 dias da avaliação inicial e foram mantidas por todo o período no estudo de extensão (9). Na avaliação inicial, 43 dos 56 participantes (76,8%) alcançaram a normalização da LDH. Durante o estudo de extensão, 4 pacientes adicionais alcançaram a normalização da LDH, elevando o total para 47 dos 56 participantes (83,9%). A normalização da LDH foi observada ao final dos 183 dias da avaliação inicial e foram mantidas por todo o período no estudo de extensão. A melhora  $\geq 25\%$  na creatinina sérica foi alcançada por 33 participantes (58,9%) na análise inicial, aumentando para 35 participantes (62,5%) na fase de extensão (9).

---

<sup>6</sup> Os critérios para a resposta completa à MAT incluíram a normalização da contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ), normalização do LDH ( $\leq 246 U/L$ ) e melhora nos níveis de SCr ( $\geq 25\%$ ). Os pacientes deveriam atender a todos esses critérios simultaneamente, e cada critério teve que ser atendido em 2 avaliações separadas obtidas com pelo menos 28 dias de intervalo.

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### Descontinuação de diálise<sup>7</sup>

Na linha de base, 29 dos 56 participantes (51,8%) estavam em diálise, 17 participantes interromperam a diálise no período de avaliação inicial e não retornaram à diálise durante o estudo de extensão. No dia 183, 12 de 49 participantes restantes (24,5%) precisaram de diálise, e no dia 351, 10 dos 44 participantes restantes (22,7%) precisaram de diálise. Os 5 participantes que precisaram de diálise durante o estudo o fizeram durante o período de avaliação inicial (9).

### Qualidade de vida<sup>8</sup>

Os resultados do FACIT-F melhoraram desde a linha de base até o período inicial de avaliação no dia 183, com uma alteração mediana de 20,00 pontos (mínimo, máximo, -16 a 48). Esse aumento se manteve durante o estudo de extensão até o dia 351, com uma alteração mediana de 16,50 pontos (mínimo, máximo, -17 a 50) (9).

### Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento<sup>9</sup>

Para análise de segurança foram avaliados os 58 participantes durante o estudo. No último acompanhamento disponível, todos os participantes apresentaram um ou mais EA, sendo que 20 participantes (34,5%) experimentaram EA relacionados ao tratamento com ravulizumabe, os EA mais frequentes foram: cefaleia (38%), diarreia (33%) e vômito (31%). Os EA graves ocorreram em 33 participantes (56,9%), sendo os mais frequentes hipertensão (5,2%) e pneumonia (5,2%). Um participante apresentou um título positivo de anticorpo antidroga emergente do tratamento de <1:1 no dia 68, no entanto, não houve impacto aparente na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia. Não foram relatadas nenhuma morte ou infecção meningocócica durante o estudo de extensão (9).

### Categoria, avaliação e mudança da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)<sup>10</sup>

---

<sup>7</sup> A descontinuação de diálise foi avaliada como a proporção de pacientes que não necessitaram diálise ao longo do tempo. Além disso, a avaliação da necessidade de diálise foi realizada considerando os pacientes como estando em diálise no início do estudo se tivessem passado por esse procedimento nos cinco dias anteriores ao início do tratamento com ravulizumabe.

<sup>8</sup> A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário FACIT-F, trata-se de um autorrelato da fadiga e o seu impacto nas funções e atividades diárias, com pontuação variando de 0 a 52, uma pontuação mais alta indica menos fadiga.

<sup>9</sup> Os eventos adversos foram codificados utilizando a versão 21.0 do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA – do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e a gravidade dos eventos adversos foi classificada utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 4.03 (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*).

<sup>10</sup> A função renal foi avaliada por TFGe utilizando estatísticas descritivas, e a categoria TFGe (conforme definido pelos parâmetros de valor TFGe dos critérios de doença renal crônica do *Kidney Disease Improving Global Outcome*) foi resumida ao longo do tempo.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

A função renal (TFGe) melhorou desde a avaliação inicial e permaneceu estável até o dia 351 (9).

No dia 351, a TFGe melhorou em 30 pacientes, permaneceu constante em 11 pacientes e piorou apenas em dois pacientes quando comparado ao valor da linha de base. No dia 351, 7 pacientes (16,3%) estavam na categoria 1, 9 (20,9%) na categoria 2, 4 (9,3%) na categoria 3A, 6 (14,0%) na categoria 3B, 6 (14,0%) na categoria 4 e 11 (25,6%) na categoria 5 (9).

#### **5.2.1.1.3. Gäckler et al., 2021**

**Gäckler et al., 2021** (102) desenvolveram uma análise de subgrupo a partir do estudo de fase 3, braço único, multicêntrico de Rondeau et al., 2020 (8), que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do ravulizumabe em mulheres virgens de tratamento com inibidores do sistema complemento que desenvolveram MAT pós parto. Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos de Rondeau et al., 2020 (8). O desfecho primário consistiu na resposta completa à MAT e os secundários incluíram alterações nas variáveis hematológicas e função renal. Além disso, a segurança também foi avaliada.

Na análise de subgrupo, 8 participantes com idade mediana de 37,7 anos (intervalo 22,1 a 45,2 anos) no pós-parto atenderam aos critérios de inclusão e receberam  $\geq 1$  dose de ravulizumabe. Nenhuma das participantes relatou estar amamentando durante o período do estudo. Todas as participantes apresentaram complicações pré-natais e no parto, como pré-eclâmpsia e hipertensão, insuficiência renal e diabetes gestacional, descolamento de placenta, submissão à cesariana de emergência com complicações hemorrágicas, histerectomia secundária e óbito fetal. Todos as participantes completaram o período de avaliação inicial de 183 dias sem interromper o estudo ou o medicamento.

#### **Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)<sup>11</sup>, seus desfechos individuais e tempo de resposta completa à MAT**

Na avaliação inicial, 7 das 8 participantes (87,5%) alcançaram a resposta completa à MAT, com uma mediana de tempo de 31,5 dias (IC 95% 9,0 a 46,0). A normalização da contagem de plaquetas e da LDH foi alcançada por todas as 8 participantes (100%). A contagem das

---

<sup>11</sup> Os critérios para a resposta completa à MAT incluíram a normalização da contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ), normalização do LDH ( $\leq 246$  U/L) e melhora nos níveis de SCr ( $\geq 25\%$ ). Os pacientes deveriam atender a todos esses critérios simultaneamente, e cada critério teve que ser atendido em 2 avaliações separadas obtidas com pelo menos 28 dias de intervalo.

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

plaquetas e os níveis da LDH melhoraram rapidamente. A melhora de pelo menos 25% na creatinina sérica ocorreu em 7 dos 8 participantes (88%) (102).

#### **Descontinuação de diálise<sup>12</sup>**

No início do estudo, todas as participantes em diálise foram capazes de descontinuar dentro de 21 dias após o início do tratamento com ravulizumabe (102).

#### **Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento<sup>13</sup>**

Os EA após o tratamento com ravulizumabe foram observados em todas as 8 participantes. Os EA mais comuns relatados em pelo menos 2 participantes foram cefaleia e pirexia (ocorrendo em 3 participantes cada). Outros EA relatados por 2 participantes foram constipação, infecção do trato urinário, nasofaringite, alopecia, hipertensão, artralgia, aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase. Três possíveis EA relacionados ao tratamento com ravulizumabe (conforme determinado pelo investigador) foram observados em 2 participantes (artralgia e nasofaringite [ambos não graves]; infecção do trato urinário). Foi relatado um EA grave, sendo esse evento uma biópsia renal de rotina não relacionada ao tratamento com ravulizumabe. Não ocorreram mortes ou infecções meningocócicas (102).

#### **Categoria, avaliação e mudança da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)<sup>14</sup>**

A função renal (TFGe) melhorou em todas as 8 participantes rapidamente (Figura 11) (102).

---

<sup>12</sup> A descontinuação de diálise foi avaliada como a proporção de pacientes que não necessitaram diálise ao longo do tempo. Além disso, a avaliação da necessidade de diálise foi realizada considerando os pacientes como estando em diálise no início do estudo se tivessem passado por esse procedimento nos cinco dias anteriores ao início do tratamento com ravulizumabe.

<sup>13</sup> Os eventos adversos foram codificados utilizando a versão 21.0 do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA – do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e a gravidade dos eventos adversos foi classificada utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 4.03 (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*).

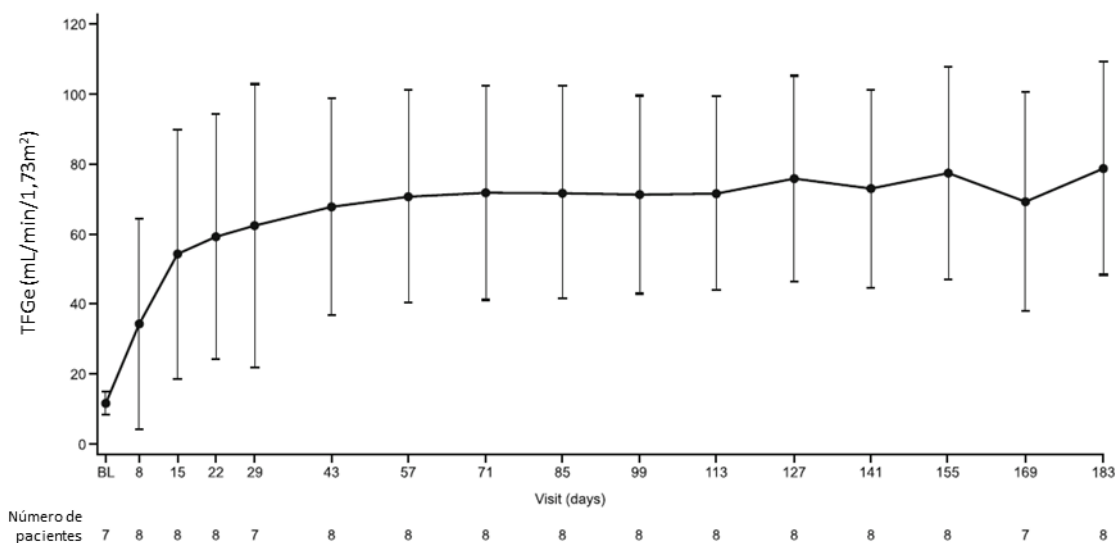
<sup>14</sup> A função renal, avaliada por TFGe, foi resumida usando estatísticas descritivas para o valor observado e a mudança em relação à linha de base.

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



Figura 11. Valores de taxa de filtração glomerular estimada observados ao longo do tempo.



Os dados são apresentados como média (barras de erro, intervalo de confiança de 95%). BL: Linha de base BL, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Fonte: Adaptado de Gäckler et al., 2021 (102)

#### 5.2.1.1.4. Ariceta et al., 2021

Ariceta et al., 2021 (10) conduziram um estudo de fase 3, braço único, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do ravulizumabe em pacientes crianças virgens de tratamento com inibidores do complemento e com diagnóstico de SHUa. Foram incluídos pacientes com idade < 18 anos com peso  $\geq 5$  kg, com evidência de MAT, incluindo trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000/  $\mu$  L), evidência de hemólise (nível sérico de LDH  $\geq 1,5$  vezes maior que o limite superior do intervalo de referência e hemoglobina menor que o limite inferior normal estabelecido durante a triagem ou dentro de 28 dias antes do início da triagem) e lesão renal (níveis de creatinina sérica  $\geq$  percentil 97,5 para a idade na triagem). Os participantes que necessitavam de diálise para lesão renal aguda foram elegíveis independentemente do nível de creatinina sérica. Alguns dos critérios de exclusão foram SHU relacionada à Shiga-toxina, diálise crônica (terapia de substituição renal), uso prévio de eculizumabe ou outros inibidores do sistema complemento. O estudo compreendeu um período de avaliação inicial de 26 semanas de tratamento e um ponto de corte provisório de 50 semanas do período de extensão. O desfecho primário consistiu na resposta completa à MAT e os secundários incluíram alterações nas variáveis hematológicas, função renal e qualidade de vida. Além disso, a segurança também foi avaliada.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Para o estudo, foram inscritas 21 crianças virgens de tratamento com inibidores do sistema complemento, que receberam uma ou mais doses de ravulizumabe. Dois pacientes foram excluídos do estudo após a primeira administração (um apresentou teste positivo para Shiga-toxina e o outro não atendeu aos critérios laboratoriais para contagem de plaquetas, hemoglobina e LDH) e um paciente foi excluído por violação do protocolo (não atendeu aos critérios laboratoriais de LDH). Os 18 participantes restantes compuseram a análise completa, 17 participantes completaram o período de 26 semanas de avaliação inicial e entraram no período de extensão. Uma participante descontinuou o tratamento devido a ocorrência de um EA (piora da anemia e crise hipertensiva) durante o período de avaliação inicial e um paciente foi descontinuado durante o período de extensão (decisão médica). Todos os pacientes restantes completaram pelo menos 351 dias (50 semanas) do estudo no corte de dados.

#### **Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)<sup>15</sup>, seus desfechos individuais e tempo de resposta completa à MAT**

No período de avaliação inicial (até a semana 26), 14 dos 18 participantes (77,8%) alcançaram a resposta completa à MAT, com uma mediana de tempo de resposta de 30 dias (IC 95% 22,0 a 88,0) (Figura 12). Durante o período de extensão (até a semana 50), 17 dos 18 participantes (94,4%) alcançaram a resposta completa à MAT. Apenas um paciente não obteve resposta completa à MAT, pois foi descontinuado no período de avaliação inicial (dia 21) (10).

No período de avaliação inicial e durante o período de extensão, 17 dos 18 participantes (94,4%) alcançaram a normalização da contagem de plaquetas. No período de avaliação inicial, 16 dos 18 participantes (88,9%) alcançaram a normalização da LDH. Durante o período de extensão, 17 dos 18 participantes (94,4%) alcançaram a normalização da LDH. Na avaliação inicial, 15 dos 18 participantes (83,3%) tiveram uma melhoria de 25% na creatinina sérica em relação a linha de base e no período de extensão, 17 dos 18 participantes (94,4%) alcançaram este resultado (10).

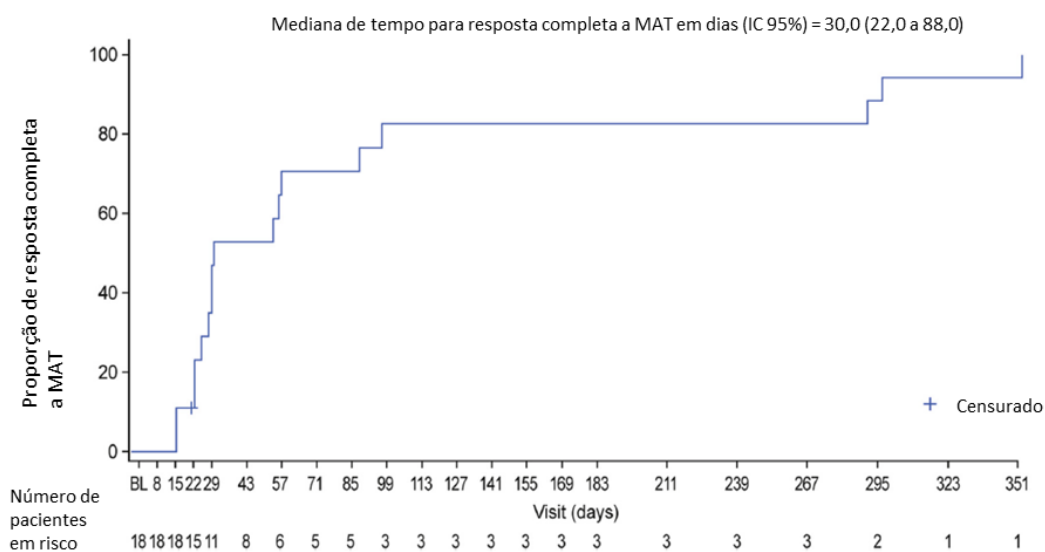
---

<sup>15</sup> Os critérios para a resposta completa à MAT incluíram a normalização da contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/L$ ), normalização do LDH ( $\leq 246 U/L$ ) e melhora nos níveis de SCr ( $\geq 25\%$ ). Os pacientes deveriam atender a todos esses critérios simultaneamente, e cada critério teve que ser atendido em 2 avaliações separadas obtidas com pelo menos 28 dias de intervalo.

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Figura 12. Tempo para resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT) até a semana 50.**



BL: linha de base; IC 95%: intervalo de confiança de 95%, MAT: microangiopatia trombótica. Gráfico de Kaplan-Meier ilustrando o tempo para completar a resposta MAT.

Fonte: Adaptado de Arieta et al., 2021 (10)

### Descontinuação de diálise<sup>16</sup>

A diálise foi descontinuada em 5 dos 6 participantes (83,3%) que estavam em diálise na linha de base na semana 26. Ademais, todos esses 6 participantes (100%) estavam sem diálise na semana 50. Nenhum dos 12 participantes sem diálise na linha de base iniciaram a diálise durante o estudo (10).

### Qualidade de vida<sup>17</sup>

Os resultados do FACIT-F na linha de base, na semana 26 e na semana 50 estavam disponíveis para 9 participantes. Na semana 26 e na semana 50, todos os 9 participantes (100%) tiveram uma melhora clínica com um aumento de pelo menos 3 pontos na pontuação da FACIT-F em comparação com a linha de base. O aumento mediano foi de 10,0 pontos (intervalo, 4 a 48,0) na semana 26 e de 9,0 pontos (intervalo, 3,0 a 47,0) na semana 50 (10).

<sup>16</sup> A análise da necessidade de diálise, juntamente com a proporção de pacientes que ainda requeriam diálise em comparação com aqueles que não necessitavam mais desse procedimento, foi calculado, incluindo um intervalo de confiança de 95%.

<sup>17</sup> A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário FACIT-F, trata-se de um autorrelato da fadiga e o seu impacto nas funções e atividades diárias, com pontuação variando de 0 a 52, uma pontuação mais alta indica menos fadiga.

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento<sup>18</sup>

Para análise de segurança foram avaliados 21 participantes do início do estudo. Durante o estudo, todos os participantes experimentaram EA. Os EA mais frequentes foram pirexia (48%), cefaleia (33%), nasofaringite (33%), diarreia (33%) e vômito (33%). Os EA graves foram experimentados por 14 participantes (66,7%), sendo os mais frequentes gastroenterite viral e dor abdominal. Não foram relatadas nenhuma morte ou infecção meningocócica (10).

## Categoria, avaliação e mudança da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)<sup>19</sup>

A função renal apresentou uma melhora significativa em relação a linha de base, com um aumento médio da TFGe de 80,0 (intervalo de 0 a 222,0) mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> na semana 26 e 94,0 (intervalo de 10 a 230) mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> na semana 50 (10).

Houve uma melhoria na TFGe, com uma mudança para uma categoria menos grave entre o início do estudo e a semana 26, observada em 15 pacientes (88,2%), enquanto 2 pacientes (11,8%) permaneceram na mesma categoria (Figura 13a). Na semana 50, todos os 16 pacientes com dados apresentaram melhoria na categoria da TFGe (Figura 13b) (10).

**Figura 13. Alteração na classificação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) durante o período de avaliação inicial (a) e no período de extensão (conjunto de análise completo) (b).**

| a  |                                 | b         |            |            |           |         |  |                                 |           |            |            |           |         |  |
|--|---------------------------------|-----------|------------|------------|-----------|---------|--|---------------------------------|-----------|------------|------------|-----------|---------|--|
| Categorias de TFGe na linha de base (n = 17) | Categorias de TFGe na semana 26 |           |            |            |           |         | Categorias de TFGe na linha de base (n = 16) | Categorias de TFGe na semana 50 |           |            |            |           |         |  |
|  | 1 (≥90)                         | 2 (60-89) | 3a (45-59) | 3b (30-44) | 4 (15-29) | 5 (<15) |  | 1 (≥90)                         | 2 (60-89) | 3a (45-59) | 3b (30-44) | 4 (15-29) | 5 (<15) |  |
| 1 (≥90)                                      | 0                               |           |            |            |           |         | 1 (6.3)                                      |                                 |           |            |            |           |         |  |
| 2 (60-89)                                    | 1 (5.9)                         | 1 (5.9)   |            |            |           |         | 1 (6.3)                                      | 1 (6.3)                         |           |            |            |           |         |  |
| 3a (45-59)                                   | 1 (5.9)                         | 1 (5.9)   |            |            |           |         | 1 (6.3)                                      | 1 (6.3)                         |           |            |            |           |         |  |
| 3b (30-44)                                   | 1 (5.9)                         | 1 (5.9)   |            |            |           |         | 1 (6.3)                                      | 1 (6.3)                         |           |            |            |           |         |  |
| 4 (15-29)                                    | 8 (47.1)                        | 5 (29.4)  | 1 (5.9)    | 1 (5.9)    |           | 1 (5.9) | 8 (50.0)                                     | 6 (37.5)                        | 1 (6.3)   | 1 (6.3)    |            |           |         |  |
| 5 (<15)                                      | 6 (35.3)                        | 3 (17.6)  | 2 (11.8)   |            |           |         | 5 (31.3)                                     | 3 (18.8)                        | 1 (6.3)   | 1 (6.3)    |            |           |         |  |

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Dados apresentados como número (porcentagem).

As categorias de TFGe são mostradas em mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. As células verdes representam melhora desde o início até ao dia 183; as células vermelhas representam piora; e as células brancas não representam nenhuma alteração.

<sup>18</sup> Os eventos adversos foram codificados utilizando a versão 21.0 do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA – do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e a gravidade dos eventos adversos foi classificada utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 4.03 (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03*).

<sup>19</sup> O valor observado e mudança em relação à linha de base para a TFGe foi calculada pela fórmula de Schwartz. A categoria da TFGe foi avaliada conforme a TFGe em dias selecionados;

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

***Tanaka et al., 2021***

**Tanaka et al., 2021** (103) avaliaram a eficácia e segurança de ravulizumabe em participantes pediátricos (< 18 anos), diagnosticados com SHUa, que já foram tratados com eculizumabe por pelo menos 90 dias antes da triagem. É um ensaio clínico de fase 3, braço único, multicêntrico que incluiu participantes diagnosticados com SHUa, de ambos os sexos, com idade < 18 anos e peso  $\geq$  5 kg, previamente tratados com eculizumabe. Esses participantes deveriam apresentar evidência clínica de resposta ao eculizumabe indicada por meio de parâmetros laboratoriais de MAT estáveis na triagem. Os critérios de exclusão consistiam em participantes com deficiência familiar ou adquirida com atividade de ADAMTS13 < 5%, SHU relacionada à Shiga-toxina, teste de Coombs direto positivo, SHU relacionada à exposição a drogas, transplantes de medula óssea, células-tronco hematopoiéticas nos últimos 6 meses antes do início da triagem, defeitos genéticos conhecidos do metabolismo da cobalamina C, esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de positividade do anticorpo antifosfolípide e diálise crônica (terapia de substituição renal). O estudo compreendeu um período de até 52 semanas de tratamento. Os desfechos consistiram em alterações nas variáveis hematológicas, função renal, necessidade de diálise e qualidade de vida. Além disso, a segurança também foi avaliada.

Deve-se ressaltar que, como este é um estudo de troca entre eculizumabe e ravulizumabe, não foi possível avaliar a resposta completa à MAT. Isso ocorre porque o desenho do estudo exigiria um período sem tratamento para a medição, o que não é viável em um estudo de troca, onde os pacientes passam diretamente de um medicamento para outro.

Essa análise incluiu 10 pacientes que receberam  $\geq$  1 dose de ravulizumabe. Nenhum participante estava em diálise no início do estudo. Os participantes receberam eculizumabe entre 98 e 1701 dias. No momento da primeira infusão, os participantes tinham um peso médio de 47,8 kg (intervalo 8,8 kg a 69,0 kg). Nenhum dos 10 participantes descontinuaram o tratamento com ravulizumabe. Essa coorte apresentou uma duração mediana de 50,3 semanas (intervalo, 49,4 a 58,7 semanas) e todos os 10 participantes ainda estavam inscritos no período de extensão.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### Descontinuação de diálise<sup>20</sup>

Nenhum dos 10 participantes estavam em diálise no início do estudo e durante o estudo nenhum participante necessitou de diálise após o tratamento com ravulizumabe (103).

### Qualidade de vida<sup>21</sup>

Os resultados do FACIT-F permaneceram estáveis durante todo o período de avaliação inicial e de extensão até 52 semanas. A mediana do valor FACIT-F na linha de base foi de 50,0 (intervalo, 42,0 a 50,0). A mudança mediana da linha de base em 26 semanas foi de 0,0 (intervalo - 5,0 a 3,0) e em 52 semanas foi de - 1,0 (intervalo -7,0 a 2,0) (103).

### Ocorrência de eventos adversos relacionado ao tratamento<sup>22</sup>

A gravidade dos EA foi classificada utilizando a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Todos os 10 participantes apresentaram EA, sendo que 1 apresentou EA de grau 3 (10%) e todos os demais tiveram a ocorrência de EA de grau 1 e 2. Foram reportados 5 EA graves relacionados com infecção no trato respiratório, que ocorreram em 1 (10%) participante (3 infecções do trato respiratório superior, 1 caso de bronquite e 1 caso de pneumonia), mas que não foram considerados relacionados ao tratamento com ravulizumabe. Todos esses EA foram solucionados e não exigiram a interrupção do tratamento com ravulizumabe. Os EA mais frequentes relacionados ao tratamento constam foram infecção do trato respiratório superior (40%), nasofaringite (20%), otite média (20%), faringite (20%), infecção viral do trato respiratório superior (20%) e dor orofaríngea (30%). Nenhum participante apresentou título de anticorpo antidroga positivo durante o estudo, bem como nenhuma infecção meningocócica ou morte foi relatada (103).

### Categoria, avaliação e mudança da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe)<sup>23</sup>

---

<sup>20</sup> A descontinuação de diálise foi avaliada como a proporção de pacientes que não necessitaram diálise ao longo do tempo.

<sup>21</sup> A avaliação da qualidade de vida foi feita por meio do questionário FACIT-F, trata-se de um autorrelato da fadiga e o seu impacto nas funções e atividades diárias, com pontuação variando de 0 a 52, uma pontuação mais alta indica menos fadiga.

<sup>22</sup> A gravidade dos eventos adversos foi classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (do inglês, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 4.03 e foram codificados utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MeDRA – do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) versão 21.0.

<sup>23</sup> A mudança da TFGe foi avaliada observando o seu valor e a sua variação em relação à linha de base. A categoria da TFGe foi avaliada pela TFGe em dias selecionados e sendo categorizada como melhora, estável (sem alteração) ou agravo em comparação com a linha de base).

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

A função renal, medida pelos valores de TFGe ao longo do tempo, permaneceu estável durante todo o estudo. Os valores medianos registrados foram 99,8 mL/min por 1,73m<sup>2</sup> (intervalo, 54,0 a 136,5) no início do estudo, 93,5 mL/min por 1,73m<sup>2</sup> (intervalo, 40,0 a 139,0 mL/min por 1,73m<sup>2</sup>) em 26 semanas e 104 mL/min por 1,73m<sup>2</sup> (intervalo, 51,0 a 135,0 mL/min por 1,73m<sup>2</sup>) em 52 semanas (103).

No início do estudo, 8 pacientes (80,0%) encontravam-se no estágio 1 da doença renal crônica (DRC) ( $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 1 paciente (10,0%) estava no estágio 2 da DRC (60 – 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e 1 paciente (10,0%) estava no estágio 3a da DRC (45 – 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Após um ano, todos os pacientes permaneceram no mesmo estágio de DRC observado no início do estudo (103).

#### Normalização da contagem de plaquetas<sup>24</sup>

Na linha de base (26 semanas), a variação mediana da contagem de plaquetas foi de 2,3 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo – 74,5 a 123,5 x 10<sup>9</sup>/L). Durante o estudo de extensão (52 semanas), a variação mediana da contagem de plaquetas foi de – 34,8 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo – 109,0 a 109,0 x 10<sup>9</sup>/L) (103). A análise mostrou que a contagem de plaquetas permaneceu estável durante o período de avaliação inicial (26 semanas), bem como durante o período de extensão (52 semanas), quando os pacientes realizaram a transição do eculizumabe para a dosagem de manutenção de ravulizumabe.

#### Normalização dos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH)<sup>25</sup>

Na linha de base (26 semanas), a variação mediana do LDH foi de 8,5 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo, – 50,5 a 50,5 x 10<sup>9</sup>/L). Durante o estudo de extensão (52 semanas), a variação mediana do LDH foi de – 17,5 x 10<sup>9</sup>/L (intervalo, – 34,5 a 29,5 x 10<sup>9</sup>/L) (103). A análise mostrou que a normalização dos níveis de LDH permaneceu estável durante o período de avaliação inicial (26 semanas), bem como durante o período de extensão (52 semanas), quando os pacientes realizaram a transição do eculizumabe para a dosagem de manutenção de ravulizumabe.

#### 5.2.2. Evidências adicionais

**Dixon et al., (2021)** (104) reportou os dados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos de 2 anos do ravulizumabe em pacientes pediátricos (virgens de tratamento ou em uso prévio

---

<sup>24</sup> A normalização da contagem de plaquetas foi definida como  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ .

<sup>25</sup> A normalização dos níveis de desidrogenase láctica foi definida como  $\leq 246$  U/L.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

de eculizumabe) (NCT03131219) e em pacientes adultos virgens de tratamento (NCT02949128). Os pacientes adultos receberam ravulizumabe a cada 8 semanas e os pacientes pediátricos a cada 4 ou 8 semanas. Os dados dos ensaios clínicos de 2 anos foram avaliados e apresentados em conjunto com os dados do período de avaliação inicial (26 semanas).

A resposta completa à MAT foi alcançada pela maioria dos pacientes adultos (61%) e pediátricos (90%) virgens de tratamento. Além disso, todos os componentes completos de resposta à MAT (contagem das plaquetas, LDH, níveis séricos de creatinina e hemoglobina) foram numericamente melhorados ou mantidos por 2 anos em comparação ao período de avaliação inicial. A função renal também apresentou melhora, com alteração mediana no TFGe em relação à linha de base de pacientes adultos ( $35 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e de pacientes pediátricos ( $82,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ). Ao final do período de estudo, todos os pacientes pediátricos virgens de tratamento descontinuaram a diálise, enquanto os pacientes adultos mantiveram as proporções de pacientes em suporte dialítico do início do estudo. Ademais, melhorias na qualidade de vida de pacientes adultos foram observadas desde a linha de base até o período final de acompanhamento. A qualidade de vida foi avaliada por meio da ferramenta FACIT-F e da escala EQ-5D-3L.

Com relação à segurança, nenhum EA novo foi relatado durante o período de 2 anos. A maioria dos EAs ocorreram durante o período inicial de avaliação (26 semanas). Os EA mais comuns foram: em adultos virgens de tratamento: a constipação (9,16%), a fadiga (9,16%) e a nasofaringite (9,16%); em crianças virgens de tratamento: a dor abdominal (6,25%), contusão (5,21%) e tosse (5,1%); em crianças previamente tratadas com eculizumabe: as infecções do trato respiratório superior (4,40%), dor orofaríngea (3,30%) e faringite (3,30%). Além disso, nenhum paciente descontinuou o tratamento devido aos EA e nenhuma infecção meningocócica foi registrada.

Portanto, o ravulizumabe foi associado a melhorias numericamente sustentadas ou aumentadas nos resultados hematológicos e na função renal em 2 anos. Os resultados sugerem que o tratamento de longo prazo com ravulizumabe é bem tolerado e pode estar associado a melhorias contínuas nos parâmetros de MAT e na função renal em adultos e crianças com SHUa.

O estudo de **Bernuy-Guevara et al., 2020** (105) conduziu uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia comparativa dos tratamentos com inibidores do complemento (C5 e C1 esterase) para SHUa, hemoglobinúria paroxística noturna, e microangiopatia trombótica. Os

---

#### CONFIDENCIAL

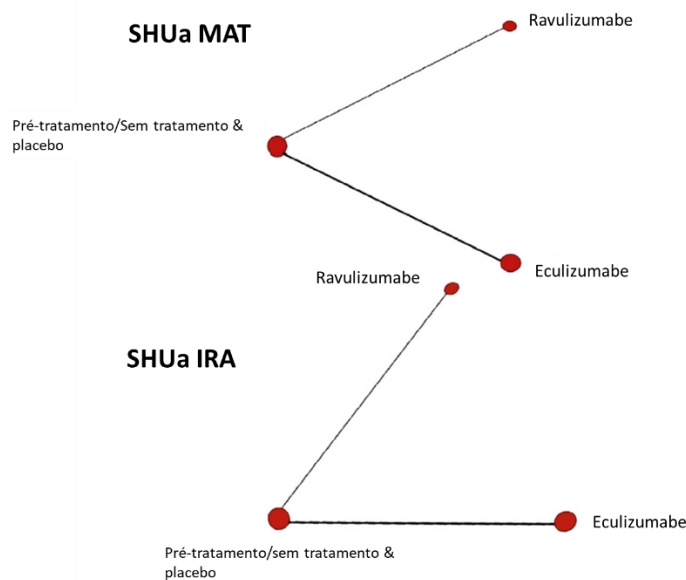
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



desfechos analisados foram a falha ao tratamento para SHUa (MAT e insuficiência renal aguda - IRA). Os dados foram obtidos por meio de meta-análises de efeitos aleatórios, em que *odds ratio* (OR) e intervalos de credibilidade de 95% foram estimados a partir de estatística bayesiana (com Simulação de Monte Carlo via cadeia de Markov). A apresentação dos resultados das intervenções avaliadas foi feita por meio do cálculo da *surface under the cumulative ranking area* (SUCRA), após a verificação de convergência e inconsistência pelo método *Brooks–Gelman–Rubin*, prosseguindo-se o ranqueamento das intervenções.

Os ensaios clínicos e os estudos de intervenção não randomizados (NRSI, do inglês: *non-randomized studies on intervention effect*) tiveram suas buscas conduzidas de forma separada e paralela no primeiro estágio de seleção. Após a exclusão dos estudos que não eram relevantes, foram elegíveis 7 ensaios clínicos e 8 estudos não randomizados. Desses 7 ensaios clínicos, a inclusão dos participantes não foi realizada por meio de alocação aleatória para os grupos controle e intervenção. Esses estudos de braço único utilizaram o estado pré e/ou sem tratamento. Sete ensaios não randomizados de braço único forneceram os dados dos indivíduos com SHUa (n = 322) inseridos nos cálculos de meta-análise de múltiplos tratamentos. A rede bayesiana representada pelo diagrama abaixo (Figura 14) mostra que há poucas evidências disponíveis.

**Figura 14 - Diagramas de rede bayesiana para os inibidores de C5 do complemento concorrentes.**



IRA: insuficiência renal aguda, MAT: microangiopatia trombótica, SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.  
Fonte: Adaptado de Bernuy-Guevara et al., 2020 (105)

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

As estimativas resumidas sobre MAT e IRA na SHUa apresentaram um efeito protetor significativo para o ravulizumabe e eculizumabe, em comparação com o pré/sem tratamento e/ou placebo, conforme mostra o Quadro 5. No entanto, quando comparamos ravulizumabe e eculizumabe, o resultado de MAT (0,59 [0,05-6,60]) e IRA (0,71 [0,02-19,43]) não apresentam diferenças na estimativa de efeito.

**Quadro 5 - Estimativas de efeito dos inibidores C5 do complemento avaliados.**

| <b>IRA<br/>em verde</b>                               |  |  | <b>SHUa</b>            |
|---|--|--|------------------------|
| 0,02<br>(0,00 – 0,34)                                 | 0,01<br>(0,00-0,07)                                  | <b>Pré-tratamento/Sem<br/>tratamento</b> |                        |
| 0,71<br>(0,02-19,43)                                  | <b>Eculizumabe</b><br>Intervalo de dose 2<br>semanas | 0,13<br>(0,04-0,44)                      | <b>MAT<br/>em azul</b> |
| <b>Ravulizumabe</b><br>Intervalo de dose 8<br>semanas | 0,59<br>(0,05-6,60)                                  | 0,08<br>(0,01-0,61)                      |                        |

HPN: hemoglobinúria paroxística noturna, IRA: insuficiência renal aguda, MAT: microangiopatia trombótica, SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

Fonte: Adaptado de Bernuy-Guevara et al., 2020 (105)

O SUCRA classificou os dois inibidores C5 de acordo com a probabilidade de cada um ser melhor do que o outro para cada desfecho em análise. O SUCRA para o ravulizumabe (0,7) e eculizumabe (>0,6) apresentou efeitos semelhantes para os desfechos MAT e IRA, sendo observada uma diferença importante entre tratar e não tratar com inibidores de C5 (Tabela 7). Assim, há um benefício significativo em pacientes que utilizaram inibidores do complemento em comparação aos que utilizaram placebo. Além disso, o ravulizumabe mostrou-se como a melhor opção quando considerado o desfecho MAT (0,850) seguido por eculizumabe (0,642) e pré/sem tratamento (0,007). Para o desfecho IRA, o eculizumabe foi ranqueado como a melhor opção (0,797), seguido por ravulizumabe (0,700) e pré/sem tratamento (0,003).

**Tabela 7 - Classificação baseada em SUCRA dos inibidores C5 avaliados (ensaios clínicos).**

| <b>Intervenção medicamentosa † inibidores C5</b> | <b>SUCRA ‡ Desfechos: A/B/ §</b> |
|--|----------------------------------|
| <b>Eculizumabe</b>                               | 0,642/0,797                      |
| <b>Ravulizumabe</b>                              | 0,850/0,700                      |
| <b>Pré-tratamento/sem tratamento ou placebo</b>  | 0,007/0,003                      |

§ , (A) MAT em SHUa, (B) IRA em SHUa foram os desfechos avaliados em nível de rede.

†Os dois inibidores C5 analisados foram classificados de acordo com as probabilidades de serem o melhor, o segundo melhor, o terceiro melhor e assim por diante  $P(v = b), b = 1, \dots$ , seguindo a cadeia de Markov e os métodos de Monte Carlo.

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

‡SUCRA para cada inibidor C5 v dentro os inibidores a C5 concorrentes requer o cálculo do vetor a das probabilidades cumulativas  $\text{cumv},b$  de estar entre as  $b$  melhores medicamentos,  $b = 1, \dots, a$ .

IRA: insuficiência renal aguda, MAT: microangiopatia trombótica, SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica, SUCRA: cálculo da superfície sob a área de classificação cumulativa.

Fonte: Adaptado de Bernuy-Guevara et al., 2020 (105)

Entretanto, é importante destacar que os critérios de inclusão e exclusão entre os estudos que avaliaram os pacientes em tratamento com eculizumabe e com ravulizumabe eram distintos. Nos estudos de eculizumabe, os pacientes elegíveis deveriam ter o diagnóstico de Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa) e ter apresentado uma redução na contagem de plaquetas na semana anterior à triagem. Os pacientes foram categorizados em grupos de acordo com suas anormalidades genéticas (proteína reguladora do complemento). Foram estabelecidos os critérios de contagem de plaquetas, níveis de hemoglobina (Hb), LDH e creatinina sérica, mas não foram definidos valores quantitativos específicos para o que seria considerado “limite superior normal” para esses parâmetros. **Após o início do tratamento com eculizumabe, era permitido aos pacientes continuar a plasmaferese, sendo administrado nesses casos uma dose adicional de eculizumabe após o término da terapia plasmática.** Por outro lado, nos estudos de ravulizumabe, os pacientes elegíveis deveriam apresentar evidência de Microangiopatia Trombótica (MAT), incluindo trombocitopenia, evidência de hemólise e lesão renal com base em parâmetros laboratoriais definidos quantitativamente. Deveriam apresentar pelo menos 40kg no momento do consentimento, deveriam ter recebido vacinação meningocócica e os pacientes **não poderiam estar em uso de plasmaferese** concomitantemente com o medicamento. Essas diferenças refletem as distintas populações de pacientes, condições e abordagens de tratamento visadas por cada estudo.

Portanto, destaca-se nesta análise que, no contexto da história natural da doença, o ravulizumabe demonstrou ser significativamente benéfico no manejo da SHUa. Este estudo demonstrou que, ao comparar indiretamente o ravulizumabe com o estado de pré-tratamento ou ausência de tratamento, houve uma proteção considerável por parte do ravulizumabe. Isso foi evidenciado tanto para a MAT (OR 0,08 ICr 95% 0,01 a 0,61) quanto para a IRA (OR 0,02, ICr 95% 0,00 a 0,34) (105).

**Dan Pugh et al., 2021** (101) conduziram uma revisão sistemática com objetivo de avaliar os benefícios e malefícios das intervenções disponíveis para o tratamento de SHUa. Qualquer intervenção para SHUa foi considerada, incluindo eculizumabe, ravulizumabe, troca/infusão de plasma, agente antiplaquetários, trombolíticos, imunossupressores, corticosteroides e transplante de fígado. Foram pesquisados registros na *Cochrane Kidney and Transplant Register*

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

of *Studies* (até setembro de 2020), Portal de pesquisa ClinicalTrials.gov, bem como nas principais bases de dados eletrônicas (CENTRAL, Medline e EMBASE) até julho de 2020. As publicações incluídas apresentavam participantes de todas as faixas etárias e com diagnóstico confirmado para SHUa. Após a seleção dos estudos, foram incluídas 5 publicações, todas de braço único, não-randomizados, avaliando a inibição do sistema completo em pacientes com SHUa. Das 5 publicações incluídas, 4 avaliaram o eculizumabe (inibidor C5 de ação curta) e uma publicação avaliou o ravulizumabe (inibidor de C5 de ação prolongada). Nenhum dado relevante foi adicionado aos já reportados nesta revisão.

**Tomazos et al., 2022** (106) desenvolveram uma análise para comparar indiretamente a eficácia do tratamento com ravulizumabe e eculizumabe na SHUa. Foram comparados os dados dos ensaios clínicos de ravulizumabe com eculizumabe. Foram incluídos para análise primária os pacientes adultos com rins não transplantados que apresentaram dados basais completos para TFGe, *status* de diálise, contagem de plaqueta e LDH. Foram excluídos os ensaios clínicos que apresentaram populações e tempo de seguimento diferentes, e os pacientes pediátricos ( $\leq 18$  anos) e receptores de transplante renal para garantir um grupo homogêneo para comparação. Contudo, esses grupos (pediátricos e transplantados) foram examinados em uma análise de subgrupo. Os dados coletados em 26 semanas foram utilizados para análise dos resultados.

No total, foram incluídos 85 pacientes adultos renais não transplantados e virgens de tratamento com inibidores do complemento. Desse total, 46 pacientes receberam ravulizumabe (10 mg/mL) e 39 pacientes receberam eculizumabe (10 mg/mL). As características da linha de base dos pacientes entre os dois grupos foram bem equilibradas. Os resultados em 26 semanas melhoraram para o ravulizumabe e eculizumabe em comparação com a linha de base. Esses resultados incluíram a proporção de pacientes em diálise, níveis de creatinina sérica TFGe, contagem de plaquetas e LDH. Também foram observadas melhorias na qualidade de vida, medidos por meio do *the 5-dimension EuroQol questionnaire* (EQ-5D) e FACIT-F.

As análises de subgrupos foram avaliadas para adultos com transplante renal e pacientes pediátricos com rim não transplantado. Em 26 semanas, essas populações apresentaram melhoras notáveis em comparação com a linha de base após o tratamento com ravulizumabe e com eculizumabe. Em adultos com transplante renal, a resposta completa à MAT foi alcançada em 82% (IC 95%, 49% a 96%) dos pacientes com ravulizumabe e em 59% (IC 95%, 32% a 81%) dos pacientes com eculizumabe. Para os pacientes pediátricos, a resposta completa à MAT

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

ocorreu em 77% (IC 95%, 47% a 93%) dos pacientes com ravulizumabe e em 67% (IC 95%, 46% a 83%) dos pacientes com eculizumabe.

Portanto, os pacientes com SHUa tratados com ravulizumabe ou com eculizumabe apresentaram melhorias substanciais em diferentes desfechos de eficácia, como parâmetros hematológicos, função renal, necessidade de diálise e qualidade de vida.

### 5.3. Avaliação da qualidade metodológica e certeza da evidência

O risco de viés dos estudos de braço único foram realizados utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Single Arm Studies assessment tool* (101). Essa nova ferramenta foi aplicada pela Cochrane na revisão sistemática de Dan Pugh et al., 2021 (101). Entretanto, ainda não constam publicações e nem a menção desta nova ferramenta no Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (do inglês, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*), bem como no endereço eletrônico oficial das ferramentas de avaliação de qualidade metodológica (*Risk of bias tools*) (107). Nessa perspectiva, a nova ferramenta de avaliação do risco de viés dos estudos de braço único foi adotada para os estudos incluídos nesta revisão sistemática (Anexo I).

A avaliação dos estudos de braço único consta no **Quadro 6**. Assim, os estudos avaliados apresentaram as mesmas repostas para cada domínio. Os critérios de elegibilidade foram claramente descritos e semelhantes em todos os estudos, reduzindo a possibilidade de viés de seleção. O processo de recrutamento foi definido por todos os estudos incluídos. Também não apresentaram evidência de relato seletivo em nenhum dos estudos incluídos. Entretanto, pelo fato de os estudos apresentarem delineamento de braço único, não era viável comparar os critérios de elegibilidade com estudos que apresentavam grupos comparadores. A adoção dessa nova ferramenta para avaliação de estudos de braço único, deve-se ao fato de que as ferramentas Risco de viés em estudos não randomizados - de intervenções (do inglês, *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* [ROBINS-I]) e Risco de viés para ensaios randomizados (do inglês, *Risk-of-bias tool for randomized trials* [RoB 2.0]) não contemplam esse delineamento de estudo, pois avaliam somente estudos que apresentam grupo comparador, e consequentemente, os estudos de braço único poderiam ser mais penalizados nos domínios dessas ferramentas.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Quadro 6 - Risco de viés dos estudos de braço único incluídos.

| Domínios   | Questões sinalizadoras  | Sim/Não/Não é possível dizer/Não relatado/Não aplicável |                        |                        |                         |                        |
|--|---|---|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|  |   | Rondeou et al.,<br>2020                                 | Arieta et al.,<br>2021 | Babour et al.,<br>2021 | Gackler et al.,<br>2021 | Tanaka et al.,<br>2021 |
| Viés de seleção                                      | 1. A seleção dos participantes foi consecutiva ou selecionada aleatoriamente da população?  | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | 2a. Os critérios de elegibilidade foram claramente descritos?   | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | 2b. Se sim, os critérios de elegibilidade foram semelhantes aos de outros estudos na revisão que tinham um grupo de controle?   | Não é possível dizer                                    | Não é possível dizer   | Não é possível dizer   | Não é possível dizer    | Não é possível dizer   |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b>                                      | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>      | <b>Baixo risco</b>     |
| Viés de lead time / viés de tempo imortal            | 3. O tempo entre o início do acompanhamento dos resultados (recrutamento) e o início da intervenção foi adequadamente curto?  | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | 4. Foi semelhante a outros estudos na revisão que tinha um grupo de controle?   | Não é possível dizer                                    | Não é possível dizer   | Não é possível dizer   | Não é possível dizer    | Não é possível dizer   |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b>                                      | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>      | <b>Baixo risco</b>     |
| Confundimento por indicação                          | 5. Os participantes do estudo estão em um estágio/gravidade semelhante de sua doença e têm fatores prognósticos semelhantes a outros estudos na revisão que tiveram um grupo de controle? | Não é possível dizer                                    | Não é possível dizer   | Não é possível dizer   | Não é possível dizer    | Não é possível dizer   |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Risco incerto</b>                                    | <b>Risco incerto</b>   | <b>Risco incerto</b>   | <b>Risco incerto</b>    | <b>Risco incerto</b>   |
| Viés de classificação incorreta / viés de informação | 6. A dose (ou outros detalhes) da intervenção, tanto planejada quanto administrada, foi claramente descrita?  | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | 7. A medição do resultado foi feita por um método confiável e válido (por exemplo, medida objetiva)?  | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b>                                      | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>      | <b>Baixo risco</b>     |
| Viés da recuperação natural/regressão à média        | 8. As variáveis de resultado foram medidas antes da intervenção (ou seja, desenho de série temporal interrompida com medições múltiplas, de desenho antes-depois)?                        | Sim   | Sim                    | Sim                    | Sim                     | Sim                    |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b>                                      | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>     | <b>Baixo risco</b>      | <b>Baixo risco</b>     |

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |   |                    |                    |                    |                    |                    |
|--|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Viés devido a terapias adjuvantes</b> | 9. Há relatos adequados de terapias adjuvantes antes e durante o período do estudo?   | Sim                | Sim                | Sim                | Sim                | Sim                |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> |
| <b>Viés de atrito</b>                    | Perda desigual de participantes nos grupos em um estudo.  | Não                | Não                | Não                | Não                | Não                |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> |
| <b>Relatos seletivos de resultados</b>   | Ocorre quando o resultado relatado é selecionado (com base na direção ou na magnitude do efeito, ou na significância estatística) entre as múltiplas estimativas de efeito de intervenção que foram calculadas pelos autores do estudo. | Não                | Não                | Não                | Não                | Não                |
|  | <b>Julgamento</b>   | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> | <b>Baixo risco</b> |

Fonte: Elaboração própria

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

A avaliação da certeza do conjunto das evidências pelo GRADE (100) foi realizada para os ensaios clínicos de braço único (**Quadro 7**). Apesar da estimativa de efeito de todos os estudos incluídos apontarem melhoras nos desfechos importantes e críticos após o uso do ravulizumabe em pacientes com SHUa, a certeza da evidência para os ensaios clínicos de braço único, apresenta-se como baixa, o que é justificado pelas limitações intrínsecas ao delineamento dos estudos e da própria ferramenta.

É importante destacar que, no contexto da história natural da doença, o ravulizumabe demonstrou ser significativamente benéfico no manejo da SHUa. Portanto, os estudos com um único grupo de tratamento, que foram estabelecidos como um ponto de referência de pré-tratamento ou ausência de tratamento para a avaliação da eficácia da inibição do sistema complemento, indicaram que, ao comparar indiretamente o ravulizumabe com o estado de pré-tratamento ou ausência de tratamento, houve uma proteção considerável por parte do ravulizumabe. Isso foi evidenciado tanto para a MAT (OR 0,08 ICr 95% 0,01 a 0,61) quanto para a IRA (OR 0,02, ICr 95% 0,00 a 0,34) (105).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



**Quadro 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os ensaios clínicos de braço único – ravulizumabe.**

| Avaliação da certeza  |                       |               |                |                    |            |                      | Impacto  | Certeza       | Importância |
|---|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--|---------------|-------------|
| Nº de estudos   | Delineamento          | Risco de viés | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações |  |               |             |
| <b>Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)</b>                           |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 4   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A maioria dos participantes dos estudos incluídos alcançaram a resposta completa à MAT.  | ⊕⊕○○<br>Baixa | CRÍTICO     |
| <b>Descontinuação de diálise</b>  |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 5   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A maioria dos participantes dos estudos incluídos descontinuaram a diálise.  | ⊕⊕○○<br>Baixa | CRÍTICO     |
| <b>Qualidade de vida: avaliação da fadiga, utilizando o questionário do FACIT-F</b>   |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 4   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A maioria dos participantes dos estudos incluídos apresentaram melhora na pontuação da escala FACIT-F.   | ⊕⊕○○<br>Baixa | CRÍTICO     |
| <b>Ocorrência de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento</b>                 |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 5   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | Os EA frequentes relacionados ao tratamento com ravulizumabe consistiam em pirexia, cefaleia e vômitos. Os EA graves (dor abdominal, pneumonia, hipertensão) não promoveram a descontinuação do tratamento com ravulizumabe. | ⊕⊕○○<br>Baixa | CRÍTICO     |
| <b>Categoria, avaliação e mudança da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)</b> |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 5   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A maioria dos participantes dos estudos incluídos apresentaram melhora na função renal.  | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE  |
| <b>Tempo de resposta completa à MAT</b>   |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 3   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A mediana do tempo de resposta à MAT foi semelhante entre os estudos incluídos.  | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE  |
| <b>Normalização da contagem de plaquetas</b>  |                       |               |                |                    |            |                      |  |               |             |
| 5   | estudo observacional* | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | A maioria dos participantes dos estudos incluídos apresentaram normalização da contagem de plaquetas.  | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE  |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Avaliação da certeza |              |               |                |                    |            |                      | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|--------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------|---------|-------------|
| Nº de estudos        | Delineamento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Outras considerações |         |         |             |

**Normalização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH)**

|   |                       |           |           |           |           |        |   |               |            |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------|------------|
| 5 | estudo observacional* | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | A maioria dos participantes dos estudos incluídos apresentaram normalização da LDH. | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------|------------|

**Melhora ≥ 25% da creatinina sérica em relação ao basal**

|   |                       |           |           |           |           |        |  |               |            |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------|------------|
| 4 | estudo observacional* | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | A maioria dos participantes dos estudos incluídos apresentaram melhora na creatinina sérica. | ⊕⊕○○<br>Baixa | IMPORTANTE |
|---|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------|------------|

\*O delineamento dos estudos foi considerado como observacional e selecionada a opção outro delineamento, uma vez que não há disponível a opção de ensaio clínico de braço único.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 5.4. Discussão das evidências científicas

A Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) é uma doença grave, caracterizada pela tríade anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e lesão renal aguda. Os achados histopatológicos da SHUa incluem microangiopatia trombótica.

Para todos os estudos incluídos que avaliaram o desfecho resposta completa à MAT, houve uma rápida melhora com taxas entre 50% e 94%. Do ponto de vista clínico, o desfecho primário, resposta completa à MAT, é projetado para mensurar a melhora hematológica e renal simultaneamente entre os participantes que apresentam MAT. O tempo mediano para alcançar a resposta completa à MAT foi rápido, variando entre IC95% 22,0 a 88,0 dias.

Quando analisados separadamente os desfechos de resposta completa a MAT, vemos que os três parâmetros responderam consistentemente: normalização do LDH (70%-88% dos participantes), melhora da contagem de plaquetas (83%-94% dos participantes) e da função renal (58%-94% dos participantes (108)). A diálise foi descontinuada por > 50% dos participantes dos estudos avaliados nessa revisão sistemática.

Os estudos incluídos que avaliaram o desfecho qualidade de vida, o fizeram por meio da ferramenta FACIT-F. Assim, todos os estudos apresentaram melhora na pontuação da escala em comparação com a linha de base após o tratamento com ravulizumabe. Essa melhora é importante, uma vez que a evidência de mundo real do Registro Global de SHUa apontou que a necessidade de diálise, hospitalização e ocorrência de MAT apresentam impacto na redução das pontuações na escala FACIT-F dos indivíduos com SHUa (109).

Com relação à segurança, todos os estudos avaliados nessa revisão sistemática, apresentaram a ocorrência de EA mais frequentes (pirexia, cefaleia e vômitos) que não levaram à descontinuação do tratamento com ravulizumabe. Da mesma forma, os EA graves reportados não estavam relacionados ao tratamento com ravulizumabe. A ocorrência de anticorpos antidroga foi transitória e resolvida, não sendo necessário a interrupção do uso de ravulizumabe. A ocorrência de óbitos foi reportada somente no estudo de Rondeau et al., 2020 (n = 4), não sendo relacionadas ao tratamento com ravulizumabe. Os demais estudos não reportaram a ocorrência de óbitos durante todo o período de seguimento.

A certeza da evidência obtida para os desfechos críticos e importantes nos ensaios clínicos de braço único foi considerada baixa pelo GRADE devido às limitações da própria

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

ferramenta e ao delineamento dos estudos (de braço único). Entretanto, considerando o prognóstico ruim da SHUa e a história natural da doença, a inibição terminal do complemento com ravulizumabe mostrou resultados muito favoráveis ao ponto de alterar a história natural da doença. Em termos de mortalidade, remissão da doença, necessidade de TRS e qualidade de vida, esses resultados foram superiores aos cuidados de suporte históricos ou na ausência de cuidados (1).

É importante ressaltar que a ausência de um grupo controle nos ensaios clínicos de ravulizumabe (311 e 312) decorre do estágio de desenvolvimento desses estudos clínicos (8,10). Esses estudos foram conduzidos após já existirem evidências de superioridade do eculizumabe no tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). Os estudos pivotais do eculizumabe demonstraram sua eficácia em um grupo de pacientes que requeriam plasmaferese (65,67). Portanto, dado o comprovado benefício superior da inibição do C5 com eculizumabe em comparação com o tratamento padrão da época (plasmaferese), não seria ético incluir um grupo de comparação nos estudos do ravulizumabe, considerando as evidências atuais. Dados do mundo real, obtidos após a aprovação do eculizumabe, demonstraram a melhoria na sobrevida de pacientes com SHUa em comparação com um grupo histórico (110). Esse fato foi confirmado na avaliação da respeitável agência de saúde britânica – NICE (111).

Ravulizumabe, no tratamento de indivíduos adultos e pediátricos com SHUa, mostrou bom perfil de segurança e eficácia com rápido alcance na resposta a MAT, normalização dos parâmetros hematológicos, melhora na qualidade de vida e função renal, considerados desfechos de importância para o paciente.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA – CUSTO-EFETIVIDADE

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de avaliação econômica estão resumidos na Tabela 8. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

**Tabela 8 - Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-efetividade**

| Componente                  | Descrição  |
|-----------------------------|--|
| Tipo de avaliação econômica | Análise de custo-efetividade/utilidade   |
| Perspectiva                 | Sistema Único de Saúde   |
| Resultados                  | Comparativo entre os custos no horizonte temporal  |
| Horizonte Temporal          | <i>Lifetime</i>  |
| Taxa de desconto            | 5% ao ano para custos e benefícios   |
| População                   | [1] Pacientes adultos com SHUa e idade média de 29,7 anos<br>[2] Pacientes pediátricos com SHUa e idade média de 4,9 anos  |
| Comparadores                | Plasmaferese   |
| Tratamento                  | Ravulizumabe   |
| Custo anual                 | Ao iniciar a terapia: <ul style="list-style-type: none"><li>Ravulizumabe: R\$ 967.782,0</li></ul> Ao continuar a terapia: <ul style="list-style-type: none"><li>Ravulizumabe (anos pares): R\$ 881.566,4</li><li>Ravulizumabe (anos ímpares): R\$ 760.374,8</li></ul>  |
| Principais fontes de dados  | <ul style="list-style-type: none"><li>O horizonte de tempo foi ajustado para 70 anos na população adulta e 95 anos para a população pediátrica, a fim de capturar o custo e efetividade ao longo da vida (<i>lifetime</i>).</li><li>A escolha da idade de entrada no modelo do caso-base é proveniente do Registro Brasileiro de SHUa sendo as idades médias dos pacientes incluídos no registro.</li><li>Os pesos de acordo com a idade foram retirados de tabela de pesquisa de orçamentos familiares do IBGE de 2010 e orientam a posologia de ambos os medicamentos.</li><li>A distribuição de pesos para ajuste posológico de ravulizumabe foi também baseado no Registro Brasileiro de SHUa, ponderando-se o peso pelo percentual de mulheres e idade média de cada população e cruzando-se com os dados do IBGE.</li><li>Foi realizado um painel DELPHI com especialistas para estimar o uso de recursos e limitações específicas e do paciente com SHUa manejado com ravulizumabe ou plasmaferese, que foram posteriormente custeados.</li></ul> |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• O custo de ravulizumabe foi definido pela AstraZeneca e o custo da plasmaferese foi calculado.</li> <li>• O custo de administração dos medicamentos foi retirado do SIGTAP, enquanto o custo da vacina meningocócica ACWY foi calculado pelo preço ponderado proveniente do Painel de Preços de compras federais.</li> <li>• O custo do transplante renal e hemodiálise foram baseados no estudo de Silvia et al. (2016) e o custo do paciente com doença renal crônica por estágio foi baseado no estudo de Junior et al. (2021).</li> <li>• A recidiva foi custeada como um evento de injúria aguda renal e o custo médio foi extraído do DATASUS para APACs aprovadas em 2022, na base RD, para os CIDs N17, N171, N172, N178, N179.</li> <li>• A efetividade de ravulizumabe foi modelada de acordo com o estudo 311 para adultos e 312 para crianças. Assim duas análises foram realizadas.</li> </ul> |
| <b>Resultados</b><br><b>Cenário base</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No modelo para a população pediátrica considerando o cenário base, é encontrado um ICUR de 824.036 R\$/QALY, com incremento de 10,98 AV e 9,21 QALY em relação ao tratamento padrão atual.</li> <li>• Para o modelo de adultos no cenário base, é encontrado um ICUR de 1.262.212 R\$/QALY, com incremento de 5,84 AV e 4,33 QALY em relação ao tratamento padrão atual.</li> </ul>   |

## 6.1. Objetivos

Realizar uma análise de custo-utilidade (ACU) para ravulizumabe em pacientes adultos e pediátricos com SHUa, doença para a qual ainda não há um PCDT disponível. Em linha com outras diretrizes internacionais (112), a plasmaferese é demonstrada como uma opção na ausência de eculizumabe, este último incorporado no SUS, porém somente para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (3,113). A plasmaferese é atualmente disponível no SUS e foi escolhido como comparador para esta análise.

## 6.2. Métodos

A análise descrita a seguir foi conduzida por meio de modelo econômico estruturado em Microsoft Excel®. Este modelo seguiu as Diretrizes de Avaliação Econômica Brasileiras (114).

### 6.2.1. População

Esta ACU considerou a população-alvo selecionada para a incorporação de ravulizumabe ao SUS, pacientes adultos e pediátricos com SHUa, com um peso corporal  $\geq 5$  kg com SHUa tratados e não tratados anteriormente com inibidor do complemento. As características demográficas foram extraídas do perfil de pacientes brasileiros, conforme reportado pelo

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

registro brasileiro de SHUa (3). Para tanto, foram conduzidas duas análises com as mesmas premissas para mensuração do benefício clínico, porém com perfis diferentes de população ao entrar no modelo, segmentados se adulto ou pediátrico. Para pacientes adultos, considerou-se idade média de 29,7 anos, percentual de pacientes adultas do sexo feminino de 65,0%. O peso corporal foi de 61,9 kg, conforme estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) para a população geral, ponderado por sexo (115).

Já em pacientes pediátricos, devido ao registro reportar dados de duas coortes pediátricas, uma com até 2 anos e outra de 2 anos até 18 anos, realizou-se uma ponderação pelo número de pacientes, culminando em idade média de 4,9 anos e 45,7% de meninas, que, cruzado aos dados do IBGE e ponderados pelo sexo dessa população, resultou e uma média ponderada do peso de 18,1 kg.

#### **6.2.2. Perspectiva**

Esta ACU foi conduzida segundo a perspectiva do SUS.

#### **6.2.3. Comparadores**

Como mencionado anteriormente, não há um inibidor de complemento atualmente disponível no SUS para o tratamento de pacientes com SHUa e inexistem um PCDT para orientar o tratamento desta doença. No entanto, dados do Registro Brasileiro de SHUa e literatura apontam que a plasmaferese seria uma opção para pacientes com SHUa na ausência de eculizumabe (3,113) e, desta forma, foi selecionado como comparador desta análise.

#### **6.2.4. Horizonte de tempo e duração do ciclo**

Um horizonte de tempo de vida (lifetime) foi considerado apropriado, dada a natureza crônica da doença e o fato de que os pacientes provavelmente incorrerão em custos de tratamento por toda a vida (114). Para ambos os casos, considerou-se a diferença entre a idade de entrada no modelo e 100 anos, de modo a capturar inclusive o limite superior de expectativa da população brasileira, em linha com as tábuas de mortalidade extrapoladas do IBGE para o ano de 2021 (116).

Uma duração de ciclo de 14 dias foi utilizada, considerando que eventos significativos para o curso clínico dos pacientes com SHUa podem ocorrer neste período.

#### **6.2.5. Taxa de desconto**

---

### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Conforme recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, foi incluída taxa de desconto de 5% para benefícios e custos (117).

### 6.3. Estrutura do modelo e expressão dos resultados

Para simulação do curso clínico de um paciente com SHUa, elaborou-se um modelo de Markov com 10 estados de saúde, quatro compreendendo a distribuição inicial dos pacientes segundo seu estágio de doença renal crônica (0-2, 3a-3b, 4 e 5/doença renal em estágio terminal), dois referentes ao transplante renal (um ao ser transplantado e outro após o sucesso do transplante) um referente ao excesso de mortalidade (mortalidade por falha ao transplante, mortalidade inerente à DRC e mortalidade inerente a SHUa [simplificado como em razão de dano progressivo ao rim]) e três relacionados à interrupção da terapia com ravulizumabe pelo paciente (o estado de descontinuação, o de recidiva e o de retomada ao tratamento após recidiva), totalizando assim 10 diferentes estados de saúde (Figura 15).

Os diferentes estágios da doença renal crônica foram definidos no modelo segundo a classificação da US National Kidney Foundation, reportada por Levey et al (2003) (118), Tabela 9, resumida na tabela abaixo:

**Tabela 9 – Classificação da doença renal crônica da ACU**

| Estágio | Descrição                                | TFG, mL/min por 1,73 m <sup>2</sup> |
|---------|--|-------------------------------------|
| 1       | Danos renais com TFG normal ou aumentada | 90                                  |
| 2       | Danos renais com leve diminuição da TFG  | 60–89                               |
| 3*      | TFG moderadamente diminuída              | 30–59                               |
| 4       | TFG gravemente diminuída                 | 15–29                               |
| 5       | Falência renal                           | 15 (ou diálise)                     |

\* O ACU distingue os Estágios 3a e 3b da DRC, alinhando-se com a prática em estudos clínicos de ravulizumabe e diretrizes atuais para a classificação da DRC. Conforme descrito nas diretrizes de DRC da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012 (119), o Estágio 3a da DRC reflete uma TFG de 45 a 59, considerada uma função renal "leve a moderadamente diminuída", enquanto o Estágio 3b reflete uma TFG de 30 a 44, considerada uma função renal "moderadamente a gravemente diminuída". Adaptado de Levey et al (2003) (118).

Assumiu-se também que pacientes que sofrem recidivas retomam o tratamento. A retomada do tratamento requer doses de indução de ravulizumabe, cuja posologia será abordada mais à frente.

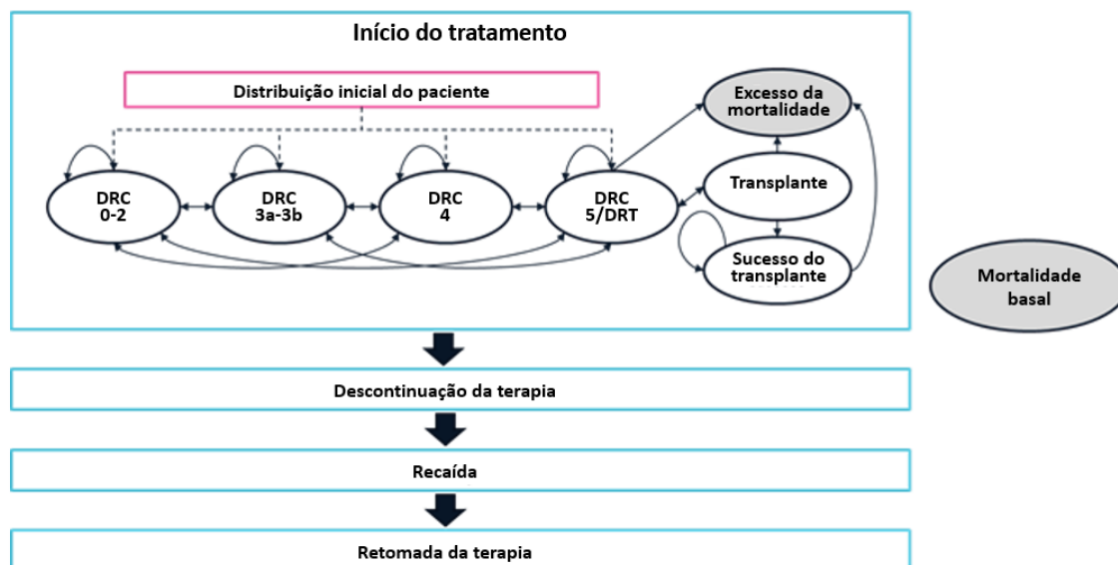
---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



Figura 15. Estrutura do modelo de Markov usada para o ACU\*.



\* A mortalidade em excesso engloba o aumento do risco de mortalidade devido à SHUa, DRC terminal, cirurgia de transplante e pós-transplante, enquanto a mortalidade basal se refere ao risco natural de mortalidade associado à idade. Setas pretas sólidas representam transições possíveis no modelo. Transições para a mortalidade de fundo podem ocorrer a partir de qualquer estado de saúde vivo.

### 6.3.1. Dados do modelo

#### 6.3.1.1. Característica dos pacientes

O modelo considera adultos e crianças separadamente devido às diferentes fontes de evidência (estudo 311 para adultos (8) e estudo 312 para crianças naïve (10) ou pré-tratadas (103)) e há diferença esperada nos resultados. As características do paciente mudam para corresponder aos dados de eficácia dos estudos clínicos, porém, para o cenário base, ambas as coortes terão dados provenientes do Registro Brasileiro de SHUa (3).

Em mais detalhes os dados das características de base no Registro Brasileiro de SHUa estão dispostos na Tabela 10.

Tabela 10 – Característica de pacientes no Registro Brasileiro de SHUa.

| Características            | ≤ 2 anos (n = 17) | 2-18 anos (n = 18) | > 18 anos (n = 40) |
|----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Mulheres (n/%)             | 3 (17,6%)         | 13 (72,2%)         | 26 (65,0%)         |
| Idade (anos)               | 0,81 (0,7-1,2)    | 8,84 (6,5-14,8)    | 29,7 (25,9-34,5)   |
| <b>Distribuição da DRC</b> |                   |                    |                    |
| Sem dados renais           | 2 (14,4%)         | 1 (7,7%)           | 4 (16%)            |
| DRC estágio 1              | 1 (7,1%)          | 2 (23,1%)          | 1 (4%)             |
| DRC estágio 2              | 1 (7,1%)          | 2 (15,4%)          | 2 (8%)             |
| DRC estágio 3              | 2 (14,3%)         | 1 (7,7%)           | 6 (24%)            |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Características | ≤ 2 anos (n = 17) | 2-18 anos (n = 18) | > 18 anos (n = 40) |
|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| DRC estágio 4   | 2 (14,3%)         | 0                  | 0                  |
| DRC estágio 5   | 6 (42,9%)         | 6 (46,2%)          | 12 (48%)           |

DRC: doença renal crônica

A partir dos dados de idade, as coortes adultas e pediátricas foram cruzadas com o peso informado na tabela 2645 do Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA) (Tabela 11), sendo então ponderada pelo percentual de mulheres de cada coorte (120).

**Tabela 11 – Distribuição de pesos em quilogramas de acordo com tabela SIDRA 2645**

| Idade               | Masculino (kg) | Feminino (kg) |
|---------------------|----------------|---------------|
| Menos de 1 ano      | 8,1            | 7,5           |
| <b>1 ano</b>        | <b>11,5</b>    | <b>10,9</b>   |
| 2 anos              | 13,9           | 13,5          |
| 3 anos              | 16             | 15,4          |
| 4 anos              | 18             | 17,6          |
| 5 anos              | 19,9           | 19,6          |
| 6 anos              | 22,2           | 22,2          |
| 7 anos              | 25,1           | 24,9          |
| <b>8 anos</b>       | <b>27,7</b>    | <b>27,7</b>   |
| 9 anos              | 31,6           | 31,7          |
| 10 anos             | 33,4           | 34,3          |
| 11 anos             | 36,8           | 39,5          |
| 12 anos             | 42             | 44,2          |
| 13 anos             | 47,4           | 47,9          |
| 14 anos             | 52,3           | 50            |
| 15 anos             | 57             | 52,6          |
| 16 anos             | 60,1           | 53,3          |
| 17 anos             | 63,1           | 54,1          |
| 18 anos             | 65,3           | 55,4          |
| 19 anos             | 65,9           | 56,2          |
| 20 a 24 anos        | 69,4           | 57,8          |
| <b>25 a 29 anos</b> | <b>72,7</b>    | <b>60,5</b>   |
| 30 a 34 anos        | 74,2           | 62            |
| 35 a 44 anos        | 74,6           | 63,8          |
| 45 a 54 anos        | 74,6           | 65,1          |
| 55 a 64 anos        | 73,1           | 65,3          |
| 65 a 74 anos        | 70,3           | 63,4          |
| 75 anos ou mais     | 66,8           | 59,2          |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Isso resultou em um peso médio de 61,9 kg para a coorte adulta (>18 anos) e 8,0 kg para a coorte pediátrica com 2 anos ou menos e 27,7 kg para coorte pediátrica com idade entre 2 e 18 anos. Para juntar ambas as coortes pediátricas, realizou-se uma ponderação pelo número amostral de cada coorte, resultando em uma idade média de 4,9 anos, percentual de mulheres em 45,7% e peso de 18,1 kg.

Para a distribuição dos estágios de doença renal, foi utilizado dados do registro brasileiro de SHUa, adaptados e agrupados nas mesmas categorias utilizadas na ferramenta econômica. Os dados das coortes adultas e o ponderado das coortes pediátricas estão resumidos na Tabela 12.

**Tabela 12 – Característica da linha de base de pacientes adultos e pediátricos ao entrar no modelo**

| Características                               | Coorte adulta | Coorte pediátrica | Fonte                                  |
|---|---------------|-------------------|--|
| <b>Registro Brasileiro de SHUa &amp; IBGE</b> |               |                   |  |
| Idade, média (anos)                           | 29,7          | 4,9               | Registro Brasileiro de SHUa (2012) (3) |
| Percentual de mulheres                        | 65,0%         | 45,7%             |  |
| Peso, média (kg)                              | 61,9          | 18,1              |  |
| <b>Distribuição de estágios de DRC</b>        |               |                   |  |
| 0–2   | 28,0%         | 34,6%             | IBGE (2010) (115)                      |
| 3a–3b   | 24,0%         | 11,5%             |  |
| 4   | 0,0%          | 7,7%              |  |
| 5/DRT   | 48,0%         | 46,2%             |  |

DRC: doença renal crônica; SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica; DRT: doença renal crônica; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

### 6.3.1.2. Parâmetros clínicos e variáveis

Para modelar a progressão da SHUa em pacientes, é necessário especificar as probabilidades de vários resultados, incluindo:

- As transições entre os estados de DRC;
- A transição do Estágio 5 da DRC, ou DRT, para o transplante renal;
- A transição do Estágio 5 da DRC para a morte;
- Transições do transplante renal para o sucesso do procedimento, Estágio 5 da DRC (em caso de falha) ou morte;
- Transições para morte relacionada à SHUa a partir de todos os estágios da DRC.

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 6.3.1.2.1. Plasmaferese

#### 6.3.1.2.1.1. Progressão da DRC

Para o cálculo das probabilidades de transição entre os estágios de DRC com plasmaferese como terapia padrão foram usados os dados agrupados de pré-tratamento com eculizumabe dos estudos C08-003 e C10-004 (119). A escolha se justifica pois os estudos possuem um acompanhamento dos pacientes antes de receber a terapia, contado a partir do diagnóstico à linha de base.

Os dados individuais dos pacientes foram aplicados em um modelo estatístico de multiestados e ajustados pelo tempo de acompanhamento dos pacientes até a coleta de dados para que fosse possível que as probabilidades fossem tempo-dependentes no primeiro ano. Após 1 ano de horizonte temporal assumiu-se que as probabilidades foram constantes. Essas análises foram conduzidas com o pacote “msm” do software R descrito por Jackson (2019) (121), e geraram as matrizes de transição nas tabelas Tabela 13 e Tabela 14 para as coortes adulta e pediátrica, respectivamente.

**Tabela 13 – Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): Estudos agrupados – Adultos**

| Estágio da DRC | 0–2       | 3         | 4         | 5         |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 0–2            | 0,9342834 | 0,0643266 | 0,0011267 | 0,0002634 |
| 3              | 0,0152585 | 0,9437837 | 0,0329132 | 0,0080446 |
| 4              | 0,0001898 | 0,0234172 | 0,9237642 | 0,0526288 |
| 5              | 0,0000603 | 0,0075934 | 0,0298001 | 0,9625462 |

**Tabela 14 – Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): Estudos agrupados – Crianças**

| Estágio da DRC | 0–2       | 3         | 4         | 5         |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 0–2            | 0,3714752 | 0,5557588 | 0,0610322 | 0,0117339 |
| 3              | 0,1553852 | 0,7027487 | 0,1095423 | 0,0323238 |
| 4              | 0,0764969 | 0,4933154 | 0,2318136 | 0,1983741 |
| 5              | 0,0108522 | 0,0952465 | 0,0750396 | 0,8188618 |

#### 6.3.1.2.1.2. Excesso de mortalidade relacionado a SHUa (DRC 0-4)

Para a plasmaferese, dois estudos foram considerados para delimitar o percentual de excesso de mortalidade inerente à SHUa: o estudo de Coppo et al (2010), onde 47 dos 54

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

pacientes com SHUa sobreviveram após um acompanhamento de 17,8 meses, o que representa sobrevida próxima de 87,0% (122) e; o estudo de Noris et al. (2010), que revelou uma sobrevida de 89% dos pacientes após 3 anos de acompanhamento (123).

Após realizar um ajuste da taxa de sobrevida pelo tempo de acompanhamento para o mesmo denominador (6 meses), a probabilidade de sobrevida de cada estudo foi calculada e uma média entre ambas as publicações foi realizada (0,033 a cada 6 meses). Após converter essa probabilidade para a cada duas semanas, o valor de 0,3% foi utilizado no modelo e se aplica a ambas as coortes, adulta e pediátrica para os estágios 3-4 da DRC (Tabela 15-Tabela 16).

A taxa de excesso de mortalidade não foi aplicada para os estágios 0-2 de DRC, para os quais considerou-se a mortalidade basal da população geral, representado como 0 nas matrizes de transição (Tabela 15 e Tabela 16) para não afetar o cálculo das probabilidades de transição dos demais estados. Também não foi aplicada taxa de excesso de mortalidade para pacientes com DRC 5 porque esse estágio já está associado ao aumento da taxa de mortalidade por doença renal terminal, e será abordado a seguir.

#### **6.3.1.2.1.3. Excesso de mortalidade de SHUa (DRC 5/DRT)**

Pacientes com DRT possuem maior risco de morte se comparados a pacientes em estágios anteriores. Isso é decorrente de inúmeros fatores de risco incluindo complicações sistêmicas, como infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia, arritmia cardíaca, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, doença cerebrovascular, hemorragia gastrointestinal, infecção pulmonar, infecção viral e retirada da diálise (124).

Para modelar adequadamente este risco, tomou-se como fonte dados da European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). O Registo ERA-EDTA que recolhe dados sobre a terapia renal substitutiva (TRS) através dos registos renais nacionais e regionais na Europa e nos países banhados pelo Mar Mediterrâneo (125).

Para o Relatório Anual de 2017, foram utilizados dados de 53 registos renais nacionais ou regionais em 37 países. A probabilidade de sobrevida com todos os registos participantes é relatada para 1, 2 e 5 anos, por modalidade de tratamento, a partir do primeiro dia da terapia renal substitutiva, ou a partir do dia do transplante (125).

O risco de mortalidade da doença renal terminal foi calculado com base nas estimativas ajustadas de sobrevida dos pacientes para a coorte de 2008-2012 em 5 anos. A sobrevida média dos pacientes em terapia renal substitutiva em 5 anos foi de 52,4% (125). Ao converter este

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

valor para uma probabilidade de 2 semanas, o resultado foi de 0,50%. Assumiu-se que essa taxa de excesso de mortalidade manteve-se constante após o primeiro ano do horizonte temporal.

#### 6.3.1.2.1.4. Transplante

De acordo com dados coletados em um painel de especialistas em SHUa conduzido pela AstraZeneca, descrito anteriormente na seção 2, pacientes não manejados com inibidores de complemento não são considerados candidatos ao transplante renal pelos especialistas, pois a chance de perda do enxerto é bastante elevada (126). Este paciente é mantido hoje sob plasmaferese e quando atingida a DRC estágio 5/DRT, associa-se a terapia renal substitutiva até o óbito, frequentemente prematuro.

#### 6.3.1.2.1.5. Matriz de transição final para plasmaferese

A matriz de transição completa para adultos é representada na Tabela 15 e, para crianças, na Tabela 16.

**Tabela 15 – Matriz de Markov final para plasmaferese – Adultos**

|                        | DRC 0 - 2 | DRC 3a - 3b | DRC 4  | DRC 5  | Transplante | Sucesso do transplante | Excesso de mortalidade | Mortalidade basal |
|------------------------|-----------|-------------|--------|--------|-------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| DRC 0 - 2              | 0,9343    | 0,0643      | 0,0011 | 0,0003 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0000                 | 0,0000            |
| DRC 3a - 3b            | 0,0153    | 0,9412      | 0,0329 | 0,0080 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0025                 | 0,0000            |
| DRC 4                  | 0,0002    | 0,0234      | 0,9212 | 0,0526 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0025                 | 0,0000            |
| DRC 5                  | 0,0001    | 0,0076      | 0,0298 | 0,9576 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0050                 | 0,0000            |
| Transplante            | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Sucesso do transplante | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Excesso de mortalidade | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Mortalidade basal      | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0000                 | 1,0000            |

**Tabela 16 – Matriz de Markov final para plasmaferese – Crianças**

|                        | DRC 0 - 2 | DRC 3a - 3b | DRC 4  | DRC 5  | Transplante | Sucesso do transplante | Excesso de mortalidade | Mortalidade basal |
|------------------------|-----------|-------------|--------|--------|-------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| DRC 0 - 2              | 0,3715    | 0,5558      | 0,0610 | 0,0117 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0000                 | 0,0000            |
| DRC 3a - 3b            | 0,1554    | 0,7002      | 0,1095 | 0,0323 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0025                 | 0,0000            |
| DRC 4                  | 0,0765    | 0,4933      | 0,2293 | 0,1984 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0025                 | 0,0000            |
| DRC 5                  | 0,0109    | 0,0952      | 0,0750 | 0,8139 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0050                 | 0,0000            |
| Transplante            | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Sucesso do transplante | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Excesso de mortalidade | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 1,0000                 | 0,0000            |
| Mortalidade basal      | 0,0000    | 0,0000      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000      | 0,0000                 | 0,0000                 | 1,0000            |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 6.3.1.2.2. Ravulizumabe

#### 6.3.1.2.2.1. Progressão da DRC

Para a progressão da DRC em pacientes tratados com ravulizumabe, utilizou-se os dados dos estudos 311 (8) para adultos e 312 para crianças naïve (10) ou pré-tratadas (103). Para o cálculo das matrizes de transição, o estágio da DRC foi tratado como um fator ordenado e modelado usando regressões ordinais incorporando uma função de ligação probit.

Em mais detalhes, a regressão ordinal é uma metodologia aplicada para uma variável de resultado categórica com uma ordem ou classificação inerente na variável dependente (como o estágio de DRC progredindo do estágio menos grave [0–2] para o estágio mais grave [5]).

Embora a variável dependente deva ser uma variável categórica ordenada, as variáveis independentes podem ser contínuas ou categóricas. Uma equação de regressão é adequada para a proporção em cada categoria da variável de resultado, exceto para a categoria final, que pode ser inferida a partir da categoria imediatamente anterior.

As covariáveis incluíram tempo contínuo (medido em dias) e uma variável defasada para DRC (adicionada como fator não ordenado). A variável lag é igual ao estágio da DRC de cada paciente no momento anterior (não definido para a primeira medição). Isso permite rastrear o histórico de cada paciente à medida que eles passam do tempo t-1 para o tempo t.

Esta estrutura também permite a estimativa de probabilidades de transição dependentes do tempo de um estágio de DRC para outro em qualquer momento de interesse, expresso pela seguinte equação (Figura 16):

**Figura 16. Fórmula para cálculo do estágio da DRC em um dado momento de interesse**

$$\text{Est\u00e1gio\_DRC} \sim \text{Tempo} + \text{lag\_DRC}$$

As análises de regressão foram limitadas às primeiras 52 semanas de dados (o período de análise pré-especificado – acompanhamento máximo de 799 dias para o estudo 311 e 743 dias para o estudo 312) referente aos estudos com ravulizumabe. O estabelecimento deste limite se justificou em vista de dados limitados disponíveis após esse acompanhamento, criando o potencial para que um pequeno número de indivíduos e pontos de dados impactassem desproporcionalmente os resultados.

Após os cortes de dados, as matrizes de transição calculadas nos pontos de corte foram tratadas como independentes do tempo (mantidas constantes) ao longo do horizonte temporal

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

restante do modelo. Para o cenário base, o mesmo ponto temporal foi aplicado como ponto de corte para ambos os braços (1 ano). Os parâmetros do modelo e os erros padrão associados foram exportados do software R, e as conversões dos parâmetros de regressão para modelar as probabilidades de transição foram calculadas diretamente no modelo Microsoft Excel® de acordo com a fórmula da Figura 17.

**Figura 17. Fórmula para cálculo do estágio da DRC em um dado momento de interesse**

$$p(X \rightarrow Y) = \begin{cases} \varphi(zeta_{0-2|3} - x\beta); \text{Quando } Y = 0 - 2 \\ \varphi(zeta_{3|4} - x\beta) - \varphi(zeta_{0-2|3} - x\beta); \text{Quando } Y = 3 \\ \varphi(zeta_{5|4} - x\beta) - \varphi(zeta_{3|4} - x\beta); \text{Quando } Y = 4 \\ 1 - \varphi(zeta_{5|4} - x\beta); \text{Quando } Y = 5 \end{cases}$$

$$x\beta = \begin{cases} \beta_{tempo} * tempo; \text{quando } X = 0 - 2 \\ \beta_{tempo} * tempo + \beta_{lag_3}; \text{quando } X = 3 \\ \beta_{tempo} * tempo + \beta_{lag_4}; \text{quando } X = 4 \\ \beta_{tempo} * tempo + \beta_{lag_5}; \text{quando } X = 5 \end{cases}$$

Notas:  $p(X \rightarrow Y)$  representa a probabilidade de transição do estágio X da DRC para o estágio Y da DRC;  $\varphi()$  representa a função de distribuição normal padrão; zeta representa as intercepções dos limites da classe.

Todas as análises foram realizadas em R (versão 3.6.1) utilizando o pacote MASS (versão 7.3-51.4). Nenhum pressuposto foi feito sobre quais estágios de DRC os pacientes eram elegíveis para transferência (ou seja, os pacientes poderiam fazer a transição entre quaisquer dois estágios a qualquer momento). Considera-se improvável que esta suposição produza resultados irrealistas, uma vez que havia poucos valores discrepantes com transições extremas de DRC e, na maioria dos casos, havia dados suficientes para ter confiança nas regressões que produziam estimativas robustas.

Assim, as matrizes de covariância foram calculadas para as coortes adultas (Tabela 17) e pediátricas (Tabela 18).

**Tabela 17 – Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo 311 – Adultos**

| Rótulo     | Coefficiente | Erro padrão | Tempo  | DRC_lag 3 | DRC_lag 4 | DRC_lag 5 | 2 3    | 3 4    | 4 5    |
|------------|--------------|-------------|--------|-----------|-----------|-----------|--------|--------|--------|
| time       | 0,0013       | 0,0006      | 0,0000 | 0,0000    | 0,0000    | 0,0000    | 0,0000 | 0,0001 | 0,0001 |
| avalc_lag3 | 2,5179       | 0,2058      | 0,0000 | 0,0423    | 0,0377    | 0,0376    | 0,0316 | 0,0390 | 0,0383 |
| avalc_lag4 | 4,1641       | 0,2455      | 0,0000 | 0,0377    | 0,0603    | 0,0519    | 0,0328 | 0,0510 | 0,0540 |
| avalc_lag5 | 6,2673       | 0,2546      | 0,0000 | 0,0376    | 0,0519    | 0,0648    | 0,0342 | 0,0519 | 0,0610 |
| 0-2 3      | 1,8451       | 0,1932      | 0,0000 | 0,0316    | 0,0328    | 0,0342    | 0,0373 | 0,0376 | 0,0375 |
| 3 4        | 3,9215       | 0,2400      | 0,0001 | 0,0390    | 0,0510    | 0,0519    | 0,0376 | 0,0576 | 0,0561 |
| 4 5        | 5,1537       | 0,2577      | 0,0001 | 0,0383    | 0,0540    | 0,0610    | 0,0375 | 0,0561 | 0,0664 |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



**Tabela 18 – Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo 312 – Crianças**

| Rótulo     | Coefficiente | Erro padrão | Tempo  | DRC_lag 3 | DRC_lag 4 | DRC_lag 5 | 2 3    | 3 4    | 4 5    |
|------------|--------------|-------------|--------|-----------|-----------|-----------|--------|--------|--------|
| time       | 0,0015       | 0,0013      | 0,0000 | 0,0001    | 0,0001    | 0,0002    | 0,0002 | 0,0002 | 0,0002 |
| avalc_lag3 | 2,2534       | 0,4873      | 0,0001 | 0,2374    | 0,2131    | 0,2140    | 0,2040 | 0,2193 | 0,2177 |
| avalc_lag4 | 3,5056       | 0,5210      | 0,0001 | 0,2131    | 0,2714    | 0,2464    | 0,2129 | 0,2500 | 0,2581 |
| avalc_lag5 | 5,1989       | 0,5601      | 0,0002 | 0,2140    | 0,2464    | 0,3137    | 0,2174 | 0,2541 | 0,2832 |
| 0-2 3      | 2,0313       | 0,4745      | 0,0002 | 0,2040    | 0,2129    | 0,2174    | 0,2252 | 0,2280 | 0,2283 |
| 3 4        | 3,4911       | 0,5239      | 0,0002 | 0,2193    | 0,2500    | 0,2541    | 0,2280 | 0,2745 | 0,2694 |
| 4 5        | 4,7254       | 0,5553      | 0,0002 | 0,2177    | 0,2581    | 0,2832    | 0,2283 | 0,2694 | 0,3083 |

#### 6.3.1.2.2.2. Excesso de mortalidade por SHUa (DRC 0-4 e DRC 5/DRT)

No acompanhamento dos estudos 311 e 312, que verificavam a segurança e eficácia do ravulizumabe nas populações adultas e pediátricas, respectivamente, ocorreram quatro mortes no ensaio clínico com população adulta e nenhuma no pediátrico, porém, por avaliação do investigador, nenhuma das mortes estava relacionada ao tratamento com ravulizumabe, sendo três delas resultado de efeito adverso fatal emergente e uma causada por efeito adverso grave pré-tratamento.

Entretanto, baseando-se na avaliação de ravulizumabe para síndrome hemolítica urêmica atípica realizada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), foi utilizado um coeficiente de 0,204% por ciclo representando a probabilidade de ir para o estado de excesso de mortalidade a partir do CKD 5 (26), definido a partir das quatro mortes identificadas em um total de 58 pacientes no estudo 311, considerando um período médio de acompanhamento de 70,05 semanas. O coeficiente de excesso de mortalidade foi considerado apenas no ACU da população adulto, já que nenhuma morte foi identificada no ensaio clínico para a população pediátrica.

#### 6.3.1.2.2.3. Transplante

O modelo considera que apenas pacientes tratados com um inibidor de complemento, neste caso ravulizumabe, e em DRC estágio 5 ou DRT possam realizar um transplante renal, o que está em linha com a literatura e prática clínica brasileira, como reportado no painel de especialistas da AstraZeneca (seção 7).

Para o cálculo da probabilidade de transição do estágio DRC 5 para transplante, utilizou-se os dados de pacientes tratados com um inibidor de complemento, segundo a National Renal Complement Therapeutics Centre (NRTC), que reporta que em uma lista de espera com 26

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

pacientes, o tempo médio é de 34 meses (entre 32-36 meses) (127). Esse tempo médio aplicado ao modelo, está alinhado à realidade brasileira, em que o tempo médio é de 31 meses na lista de espera por um rim, a partir de dados do Ministério da Saúde (128).

Para modelagem do transplante, tomou-se por base o estudo de Zuber et al. (2019), que reportou dados de pacientes do Registro Francês de SHUa que tiveram transplante após terapia com um inibidor de complemento. O estudo, que reportou uma diminuição significativa da recorrência e morte pós transplante, relatou que 44 dos 54 pacientes tiveram sucesso no transplante renal (84,6%) (129).

Assumiu-se que, caso o paciente não tenha sucesso no transplante, ele retorna ao estágio DRC 5/DRT no modelo ou falece em razão do procedimento. A morte neste caso é modelada a partir de dados do ERA-EDTA Registry Report a partir dos dados reportados para sobrevida ajustada em um ano, como reportado anteriormente para o braço de plasmaferese (seção 6.3.1.2.1.3), sendo de 0,05% a cada duas semanas (125).

Após o sucesso do transplante, os pacientes ficam submetidos a um risco de morte. No mesmo trabalho de Zuber et al. (2019), após um acompanhamento de 56,6 meses, apenas 2 dos 52 pacientes que receberam transplante e estavam em tratamento com inibidor do complemento faleceram, desta forma a probabilidade convertida em duas semanas é de 0,032% (129).

Um resumo dos dados e fontes relacionados às probabilidades envolvendo as transições do transplante renal são exibidas a seguir (Tabela 19).

**Tabela 19 – Resumo das transições envolvendo o transplante**

| Transição   | Descrição  | Valor do modelo resultante  | Fonte                     |
|---|--|---|---------------------------|
| <b>DRC 5/DRT para transplante</b>                         | 26 pacientes na lista para pré-transplante renal de eculizumabe. O tempo médio de espera para transplante é de 32 a 36 meses | 0,17% por ciclo de modelo de 2 semanas (usando o tempo de espera médio de 34 meses) | NRCTC 2019 (127)          |
| <b>Transplante para Sucesso do transplante</b>            | 44 de 52 pacientes tiveram transplantes bem-sucedidos  | 84,6%   | Zuber et al. (2019) (129) |
| <b>Sucesso do transplante para Excesso de mortalidade</b> | Dois pacientes em 52 morreram após receberem um transplante em um  | 0,032% a cada duas semanas  |                           |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Transição                                      | Descrição                                       | Valor do modelo resultante | Fonte                               |
|--|---|----------------------------|-------------------------------------|
|  | acompanhamento médio de 56,6 meses              |                            |                                     |
| <b>Transplante para Excesso de mortalidade</b> | 98,6% sobreviveram por 1 ano após o transplante | 0,05% a cada duas semanas  | ERA-EDTA Registry Report 2017 (125) |

### 6.3.1.2.3. Descontinuação do tratamento

Para modelar essa possibilidade considerou-se duas diferentes estratégias. A primeira seria utilizar os dados do Registro Global de SHUa (130), orientado segundo recomendações do NICE TSD 14 (131) (ambas as coortes: adulta e pediátrica) e o Registro Brasileiro de SHUa cruzado com recomendações de especialistas consultados pela AstraZeneca (somente adultos).

#### 6.3.1.2.3.1. Registro global de SHUa

O registro global de SHUa foi iniciado em abril de 2012 e teve como objetivo avaliar os efeitos de longo prazo da SHUa, bem como coletar e avaliar a segurança e eficácia do uso de eculizumabe nestes pacientes (130). Este registro cobre todos os tipos de descontinuação e dados de descontinuação do tratamento com corte de dados em abril de 2020 foram ajustados com curvas paramétricas. Assumiu-se que a descontinuação do tratamento não é diferente entre eculizumabe ou ravulizumabe, portanto, o ravulizumabe usa os mesmos dados de registro que o eculizumabe, que de acordo com as percepções coletadas de especialistas consultados pela AstraZeneca consideram que essa é uma premissa adequada.

Os dados foram extraídos e ajustados com distribuições paramétricas de sobrevivência: exponencial, gama generalizada, Gompertz, log-normal, log-logística e Weibull. A seleção da distribuição mais apropriada para o cenário base foi feita em linha com o NICE TSD 14.91 (131). Associou-se à inspeção visual à comparação do critério de informação de Akaike (AIC) e do critério de informação Bayesiano (BIC) para determinar qual distribuição melhor se ajusta ao Kaplan-Meier (KM) dos dados obtidos durante o período observado.

A Tabela 20 apresenta os dados estatísticos de ajuste AIC e BIC para cada distribuição. Para ambas as populações, a distribuição exponencial tem o pior ajuste. Excluindo isto, a distribuição de Weibull prevê a menor proporção de pacientes ainda em tratamento a longo prazo, e a distribuição de Gompertz prevê a maior proporção de pacientes ainda em tratamento (Figura 18e Figura 19). Para a população adulta, a curva de Gompertz ajusta-se melhor aos dados do que as demais, que superestimam o tempo de tratamento entre 1 e 6 anos; no entanto, a

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

curva de Gompertz estabiliza em aproximadamente 4 anos, o que cria a cauda longa observada. Para a população pediátrica, toda a curva parece ajustar-se razoavelmente bem aos dados, embora, analogamente à população adulta, a curva de Gompertz estabilize aproximadamente aos 6 anos.

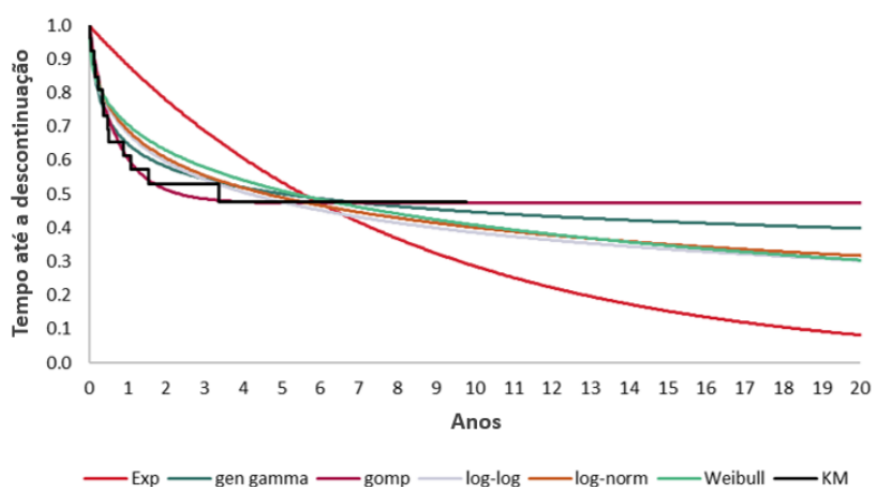
Os dados do registro mostram que a maioria dos pacientes que descontinua o tratamento o fazem precocemente, com menos eventos acontecendo após o primeiro ano. Portanto, uma curva com um risco aumentado no início e um risco decrescente ao longo do tempo seria a curva ideal. Com base nos perfis de risco de cada distribuição de curva, é sugerido que as curvas Gompertz, Weibull, log-normal, log-logística ou gama generalizada seriam apropriadas. A partir de inspeção visual e considerando que a curva Gompertz se ajusta bem aos dados, principalmente para a curva de adultos onde apresenta os menores valores de AIC e BIC e apresenta o perfil de risco apropriado, esta foi selecionada para representar as curvas de descontinuação do tratamento de casos base do registro de SHUa.

**Tabela 20 – Descontinuação de ravulizumabe: AIC e BIC – Registro Global de SHUa**

| Distribuição      | Adultos |       | Crianças |        |
|-------------------|---------|-------|----------|--------|
|                   | AIC     | BIC   | AIC      | BIC    |
| Exponencial       | 82,06   | 83,31 | 156,06   | 158,09 |
| Gama generalizada | 59,13   | 62,91 | 127,14   | 133,22 |
| Gompertz          | 55,17   | 57,69 | 130,57   | 134,62 |
| Log-logística     | 62,03   | 64,55 | 129,99   | 134,04 |
| Log-normal        | 60,81   | 63,33 | 128,04   | 132,09 |
| Weibull           | 64,11   | 66,63 | 132,08   | 136,13 |

SHUa: síndrome hemolítico-urêmica atípica; AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação bayesiano; NA, não aplicável.

**Figura 18. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa: População Adulta**

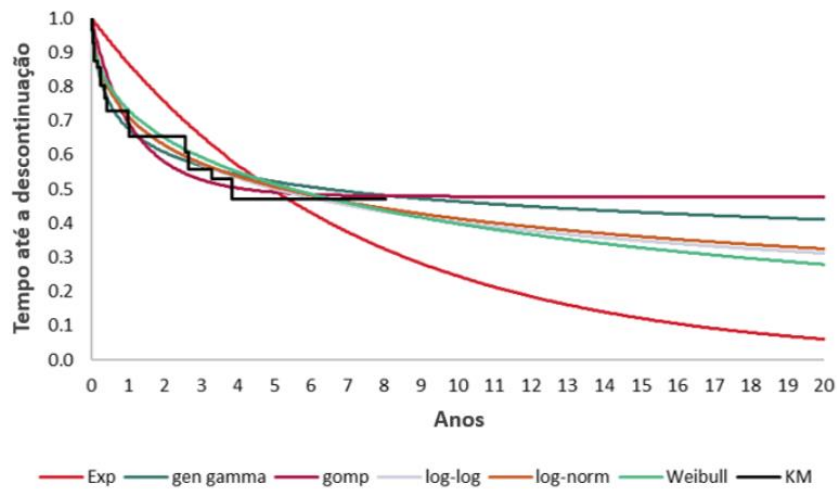


**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

SHUa: síndrome hemolítico-urêmica atípica; Exp: exponencial; gen gamma: gama generalizada; gomp: Gompertz; log-log: log-logística; log-norm: log-normal; KM, Kaplan-Meier.

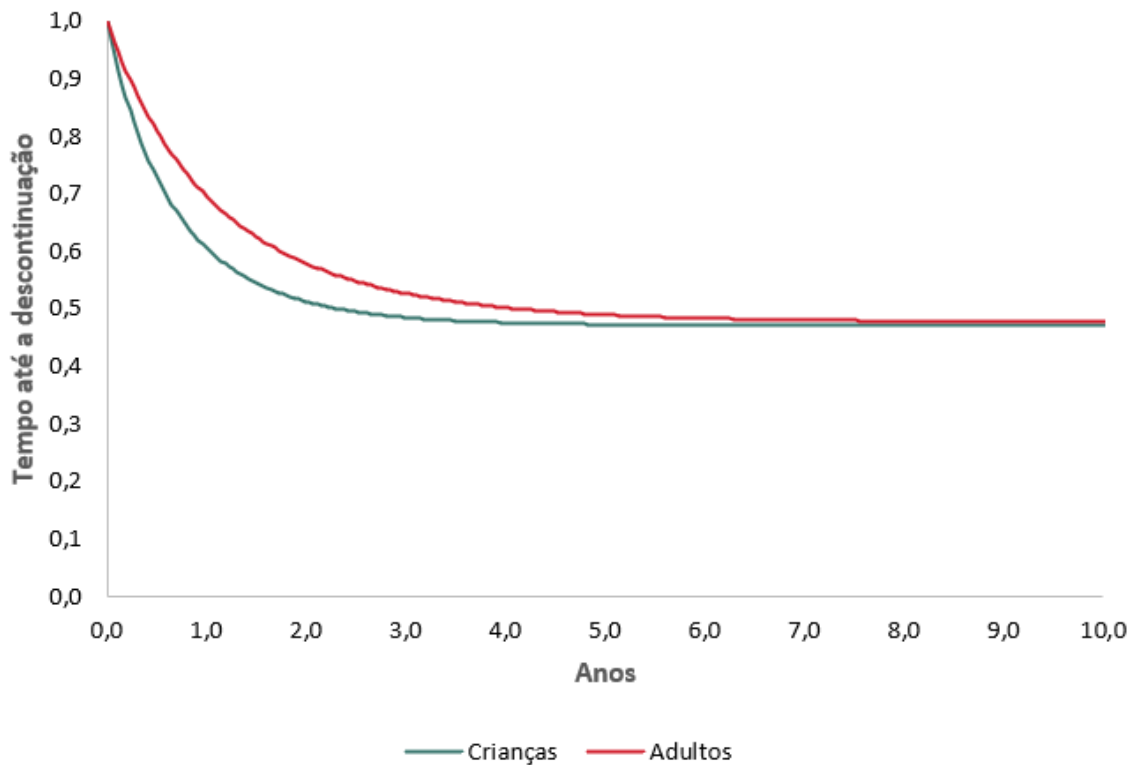
**Figura 19. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa: População Pediátrica**



SHUa: síndrome hemolítico-urêmica atípica; Exp: exponencial; gen gamma: gama generalizada; gomp: Gompertz; log-log: log-logística; log-norm: log-normal; KM, Kaplan-Meier.

Ainda, para a população adulta, as curvas selecionadas são ponderadas com base em quantos pacientes já foram transplantados anteriormente. As curvas finais para representar a descontinuação do tratamento para adultos e crianças são apresentadas na Figura 20.

**Figura 20. Curvas paramétricas de descontinuação – Registro Global de SHUa**



**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 6.3.1.2.3.2.Registro Brasileiro de SHUa e Paineis de especialistas

Nesta outra estimativa, tomou-se o relatado no painel de especialistas brasileiros em SHUa, acerca da população que seriam elegíveis a realizar uma descontinuação, estabelecendo-se algumas condições, conforme resumido na Tabela 21 :

**Tabela 21 – Suspensão do tratamento com inibidor do sistema complemento**

| Faixa etária                                 | Variante patogênica ou provavelmente patogênica | Transplante renal  | Pacientes que podem suspender o tratamento |
|--|---|--------------------|--|
| Pediatria                                    | Ausente / presente                              | Ausente / presente | 0%   |
| Adulto                                       | Ausente   | Ausente            | 75%  |
| Adulto                                       | Presente  | Ausente            | 25%  |
| Adulto                                       | Ausente   | Presente           | 25%  |
| Adulto                                       | Presente  | Presente           | 0%   |
| Adulto com recidiva                          | Ausente/presente                                | Ausente/presente   | 0%   |
| Adulto com lesão sistêmica grave extra renal | Ausente/presente                                | Ausente/presente   | 0%   |

É possível observar que especialistas brasileiros não recomendam a descontinuação de pacientes pediátricos e desta forma, neste ajuste, não se modelou a descontinuação deste perfil.

A partir das recomendações dos especialistas, cruzou-se com dados do Registro Brasileiro de SHUa para determinar um percentual de pacientes que seria elegível a descontinuação. Os dados cruzados estão disponíveis na Tabela 22.

**Tabela 22 – Características de Interesse – Registro Brasileiro de SHUa: População Adulta**

| Percentual de pacientes adultos | Variante patogênica em adultos | Transplante renal prévio em adultos | Descontinuação recomendada            | Descontinuação ponderada |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 53,3%                           | Não (26,3%)                    | Não (55,0%)                         | 75,0%                                 | 5,8%                     |
|                                 | Não (26,3%)                    | Sim (45,0%)                         | 25,0%                                 | 1,6%                     |
|                                 | Sim (73,7%)                    | Não (55,0%)                         | 25,0%                                 | 5,4%                     |
|                                 |                                |                                     | <b>Total</b>                          | <b>12,8%</b>             |
|                                 |                                |                                     | <b>Total excluindo transplantados</b> | <b>11,2%</b>             |

Para modelagem da descontinuação, considerou-se o consenso do painel: pacientes só poderiam descontinuar caso sejam tratados por pelo menos 6 meses. Como dados em nível de paciente para o Registro Brasileiro de SHUa não estavam disponíveis, assumiu-se que excluindo

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da AstraZeneca.

os pacientes transplantados, 11,2% descontinuariam o tratamento somente após um ano, apresentando taxa mensal de descontinuação constante de 0,93%, que, convertido em probabilidade a cada duas semanas, resultou em 0,43%, aplicado somente após 6 meses de tratamento e de forma constante até o fim do horizonte de tempo.

#### **6.3.1.2.4. Recidiva e reinício do tratamento**

Para realizar uma estimativa ampla da recidiva, realizou-se uma busca ampla na literatura acerca da recidiva após descontinuação da terapia com inibidores de complemento, elencando as informações de taxa de recidiva e tempo de acompanhamento. Foram encontrados 14 estudos, cujas informações estão resumidas na Tabela 23.

Para que as estimativas de recidiva pudessem ser agregadas, calculou-se a densidade de incidência pessoa-tempo de cada estudo tanto para o número amostral quanto para o número de casos de recidiva.

A síntese quantitativa dos dados foi realizada a partir de uma metanálise de proporção usando o *webaplicativo Shiny* (Figura 21). A heterogeneidade foi medida pelo teste de qui-quadrado (Qui<sup>2</sup>) e pelo teste de inconsistência de Higgins (I<sup>2</sup>) com nível de significância assumido de  $p < 0,05$  e avaliada visualmente pelo gráfico de floresta.

Baseando-se no grau de heterogeneidade de 42%, optou-se por gerar as medidas resumo pelo modelo de efeitos randômicos. O viés de publicação foi avaliado visualmente pelo gráfico de funil, e considerado de baixo risco (Figura 22).

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 23 – Estudos reportando recidiva após descontinuação de eculizumabe**

| <b>Estudo</b>           | <b>Número de participantes</b> | <b>Tempo médio de acompanhamento (anos)</b> | <b>Total em pessoas-ano</b> | <b>Número de recidivas</b> | <b>Recidiva em pessoas-ano</b> |
|-------------------------|--------------------------------|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ardissimo (2014)</b> | 22                             | 3,3   | 73                          | 7                          | 23                             |
| <b>Sheerin (2016)</b>   | 43                             | 1   | 43                          | 9                          | 9                              |
| <b>Fakhouri (2017)</b>  | 108                            | 1,83  | 198                         | 34                         | 63                             |
| <b>Merrill (2017)</b>   | 17                             | 0,85  | 14                          | 3                          | 3                              |
| <b>Macia (2017)</b>     | 130                            | 0,47  | 61                          | 26                         | 12                             |
| <b>Wijnsma (2018)</b>   | 20                             | 2,28  | 46                          | 5                          | 11                             |
| <b>Neave (2019)</b>     | 22                             | 1,27  | 28                          | 5                          | 6                              |
| <b>Menne (2019)</b>     | 93                             | 5,5   | 509                         | 22                         | 121                            |
| <b>Ariceta (2021)</b>   | 151                            | 2,3   | 347                         | 33                         | 76                             |
| <b>Chatuvedi (2021)</b> | 31                             | 2,25  | 70                          | 6                          | 14                             |
| <b>Fakhouri (2021)</b>  | 55                             | 1,65  | 91                          | 13                         | 21                             |
| <b>Neto (2021)</b>      | 25                             | 1,98  | 49                          | 11                         | 22                             |
| <b>Palma (2021)</b>     | 34                             | 3,75  | 128                         | 10                         | 39                             |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



Figura 21. Gráfico de floresta para taxa de recidiva em pessoas-ano

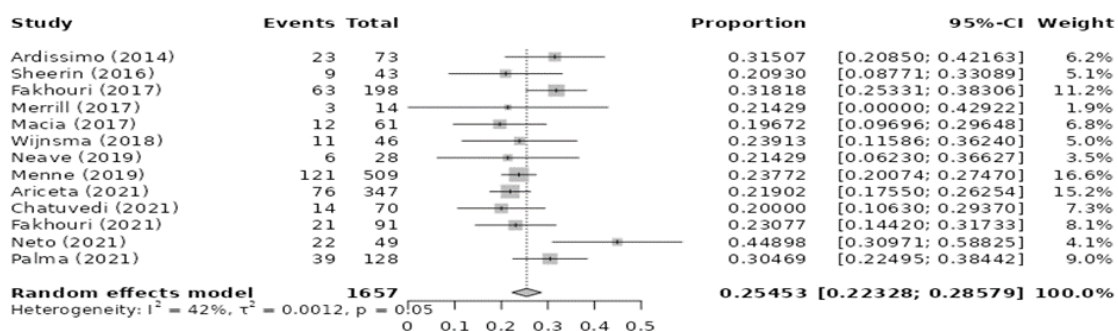
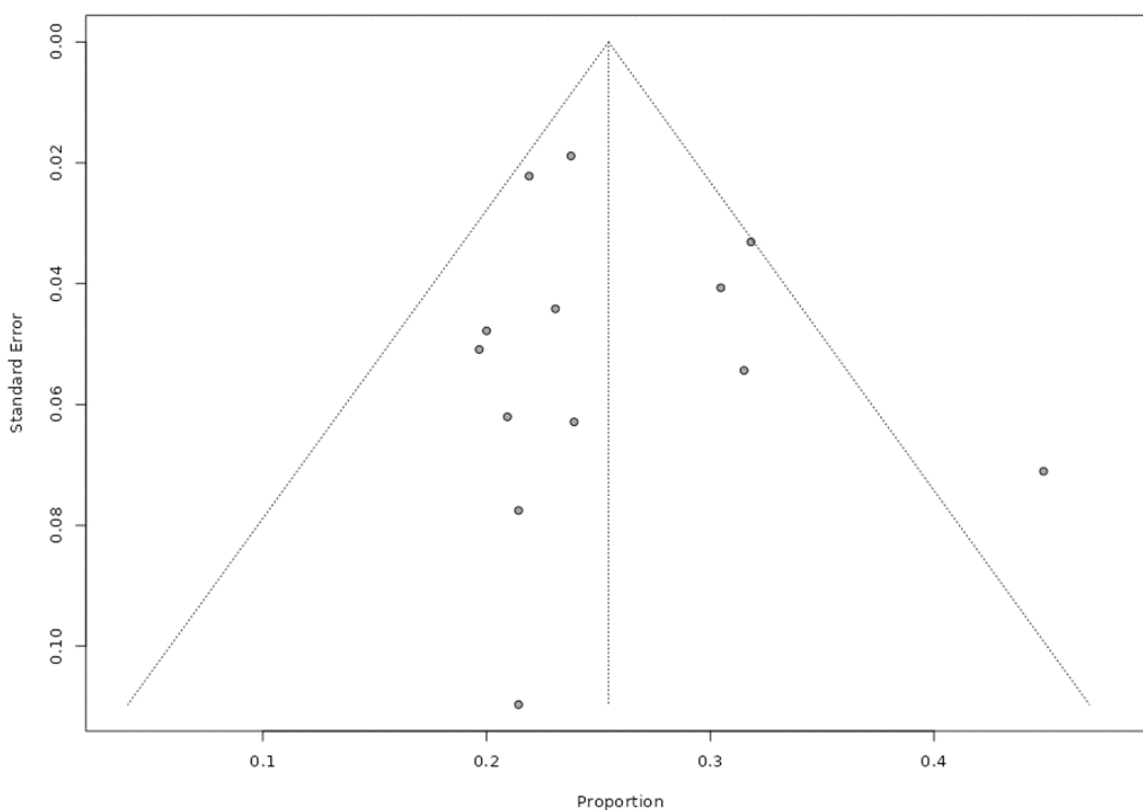


Figura 22. Gráfico de funil para taxa de recidiva em pessoas-ano



A síntese dos dados individuais dos estudos resultou em uma estimativa agregada de recidiva de 25,45% pessoas-ano (Figura 21). Utilizou-se o peso dos estudos, atribuídos pela metanálise, para o cálculo ponderado de tempo médio de acompanhamento dos estudos, resultando em 2,6 anos ou 30 meses. A partir dos dados de taxa de recidiva em 30 meses, calculou-se a probabilidade de recidiva a cada duas semanas de 0,45%.

### 6.3.1.3. Mortalidade basal

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Nos ensaios clínicos de ravulizumabe, as idades iniciais dos pacientes variaram entre 19 e 77 anos para adultos e < 1 a 17 anos para crianças. Devido à grande variedade de idades dos pacientes, à consideração de uma população pediátrica e ao fato de a SHUa ser uma doença crônica, o modelo incorpora um horizonte lifetime.

A mortalidade basal é incluída para refletir o risco de mortalidade ajustado por idade para todos os pacientes no modelo. Para tanto, foi utilizada a tábua de mortalidade extrapolada mais recente do IBGE, com dados de 2021 para homens e mulheres brasileiras (116). A partir das distribuições etárias de pacientes incluídos nos ensaios com ravulizumabe para determinar a sobrevida média da população geral com a mesma distribuição etária.

#### 6.3.1.4. Utilidades

Estimativas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) para os estágios de DRC pelo questionário EQ-5D de três níveis (EQ-5D-3L) para pacientes em tratamento com inibidor do complemento, estão disponíveis nos estudos aHUS-311, C08-002, e C08-003, mas não para a população brasileira.

Como o tamanho amostral dos estudos era pequeno devido à raridade da doença, a estratificação em estágios de DRC geraria subgrupos ainda menores. Sendo assim, optou-se por uma abordagem mais conservadora de adotar estimativas de utilidade em saúde de pacientes com DRC para ambos os grupos de comparação, independentemente do tratamento, extraídas de revisões sistemáticas para não gerar incertezas adicionais ao modelo (Tabela 24).

Tabela 24. Utilidades aplicadas aos estados de saúde para adultos

| Estado de saúde        | Utilidade | Fonte              |
|------------------------|-----------|--------------------|
| CKD 0 - 2              | 0,8590    | Cooper, 2020 (132) |
| CKD 3a - 3b            | 0,8085    | Cooper, 2020 (132) |
| CKD 4                  | 0,7478    | Cooper, 2020 (132) |
| CKD 5                  | 0,7377    | Cooper, 2020 (132) |
| Transplante            | 0,7100    | Wyld, 2012 (133)   |
| Sucesso do transplante | 0,8200    | Cooper, 2020 (132) |

No modelo, para garantir que os valores de utilidade nunca excedam os estimados para a população em geral, é incluído um limite máximo no cenário base. Este limite ajusta os estados DRC 0–2 para igualar ao valor de utilidade da população geral ajustado por idade. A distribuição etária das populações de pacientes é então usada para estimar uma utilidade média da população geral correspondente à idade no início do estudo.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Os valores de utilidade da população geral foram baseados na publicação de Santos et al (2020) (134) que reporta a utilidade da população brasileira por diferentes faixas etárias. No entanto, como o estudo relata as idades compreendidas entre 18 e 64 anos, aplicou-se uma regressão linear com intervalo de confiança de 95% utilizando o recurso “ferramentas de análise” do Microsoft Excel, para estimar os dados de 0 a 17 anos e de 65 até os 100 anos do horizonte de tempo adotado.

Após o cálculo, a validação do método indicou plot da análise de resíduos adequada com bom ajuste visual dos dados do estudo,  $R^2$  acima de 0,95 e p-valor da regressão significativo, se mostrando uma estimativa adequada para uso na modelagem. A tabela de utilidades da população brasileira ajustada está descrita no Apêndice IV.

Isso resultou em um valor médio da população geral de 0,859 para adultos e 0,930 para crianças. O limite aplica-se apenas à população adulta, uma vez que as utilidades são inferiores à utilidade da população geral correspondente à idade para as crianças no início do estudo.

Como não foram encontrados dados de utilidade para a população pediátrica, assumiu-se para os estados DRC 0-2 a utilidade média da população geral pediátrica, e para os demais estados utilizou-se os valores de utilidade para a população adulta para calcular o decremento entre os estágios de DRC. Para os estados de transplante, assumiu-se a mesma utilidade de adultos (Tabela 25).

**Tabela 25. Utilidades aplicadas aos estados de saúde para crianças**

| Estado de saúde               | Utilidade para adultos | Decremento | Utilidade para crianças |
|-------------------------------|------------------------|------------|-------------------------|
| <b>CKD 0 - 2</b>              | 0,8590                 |            | 0,93                    |
| <b>CKD 3a - 3b</b>            | 0,8085                 | 94,1%      | 0,88                    |
| <b>CKD 4</b>                  | 0,7478                 | 92,5%      | 0,81                    |
| <b>CKD 5</b>                  | 0,7377                 | 98,6%      | 0,80                    |
| <b>Transplante</b>            | 0,7100                 |            | 0,71                    |
| <b>Sucesso do transplante</b> | 0,8200                 |            | 0,82                    |

Assumiu-se que as utilidades de pacientes descontinuados seriam as mesmas de pacientes antes da descontinuação para o mesmo ciclo em questão. Segundo Menne et al (2019), relatou-se resultados de pacientes com desfechos renais de longo prazo, apontando que a maioria dos pacientes que descontinuaram permaneceram estáveis e não reiniciaram o tratamento (79%) (70).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Para pacientes com recidiva, aplicou-se uma desutilidade de 0,1. Ainda no mesmo trabalho, Menne e colaboradores relatam que pacientes que descontinuaram e tiveram que retomar a terapia em função de recidiva, permaneceram estáveis (54%) ou tiveram função renal reduzida (40%), sugerindo potencial piores resultados para aqueles que recidivaram (70). Como há pouca evidência para avaliar a diferença na utilidade entre pacientes que recidivam, assume-se 0,1 no cenário base.

Com base nas evidências da publicação de Ariceta et al. (2019), a função renal anterior é recuperada após a reintrodução oportuna de um inibidor de complemento. Desta forma, assumiu-se que os pacientes retornariam à sua utilidade original antes da descontinuação quando reiniciados com o tratamento com ravulizumabe (135).

### 6.3.1.5. Custos considerados no modelo

A estimativa dos custos modelados no ACU é descrita a seguir de forma sequencial. Os custos terapêuticos do comparador, terapia plasmática, são abordados primeiro, seguidos pelos custos terapêuticos da intervenção, ravulizumabe, e os custos dos estados de saúde modelados.

Os custos provenientes de estudos serão reajustados para o valor em reais (R\$) de fevereiro de 2024 de acordo com o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do período corresponde, informado segundo o IBGE.

#### 6.3.1.5.1. Custos da terapia

##### 6.3.1.5.1.1. Ajuste baseado em peso

De acordo com a bula de ULTOMIRIS (ravulizumabe) existe um ajuste posológico de acordo com o peso do paciente (136), como resumido na Tabela 26.

**Tabela 26 – Distribuição de doses e frequência de ravulizumabe de acordo com o peso do paciente**

| Peso do paciente | Dose inicial (mg) | Dose de manutenção (mg) | Frequência       |
|------------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| ≥ 10 a < 20      | 600               | 600                     | A cada 4 semanas |
| ≥ 20 a < 30      | 900               | 2100                    | A cada 8 semanas |
| ≥ 30 a < 40      | 1200              | 2700                    |                  |
| ≥ 40 a < 60      | 2400              | 3000                    |                  |
| ≥ 60 a < 100     | 2700              | 3300                    |                  |
| ≥ 100            | 3000              | 3600                    |                  |

## CONFIDENCIAL

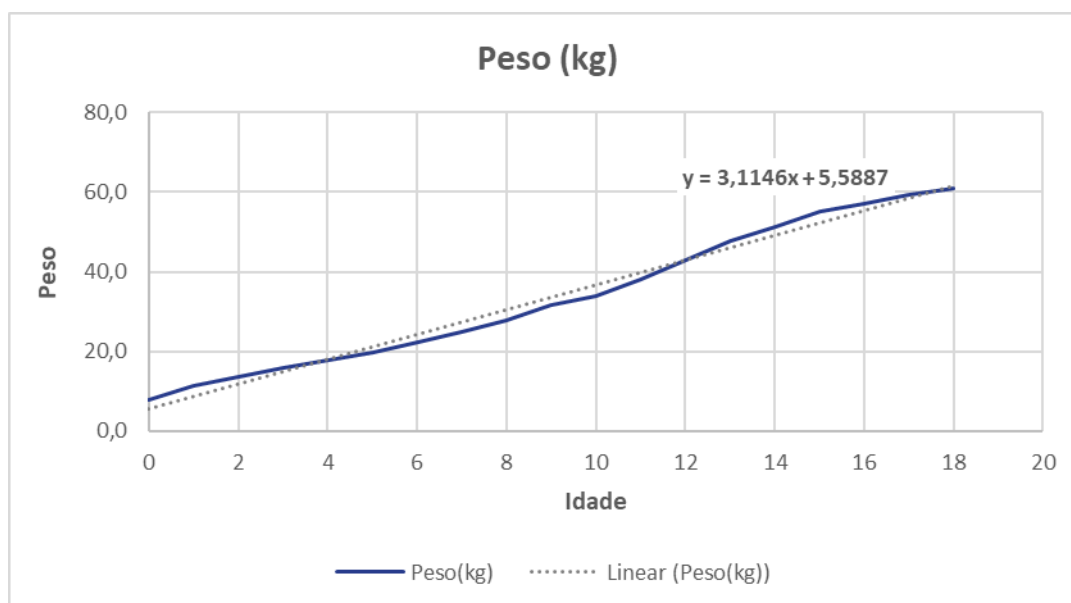
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Para contabilizar com precisão a variação nos pesos dos pacientes, o custo de tratamento por ciclo de cada tratamento deve utilizar a distribuição de peso em linha da população brasileira de acordo com a faixa etária e percentual de mulheres (120).

Este ajuste de peso ocorre somente com a população pediátrica, pois existe uma variação importante de peso até o atingimento da idade adulta, enquanto assumiu-se que o peso dos adultos fica dentro da faixa inicial posológica ao entrar no modelo, nesta análise entre 60 e 100 kg (peso médio de 61,8 kg).

Desta forma, a partir dos dados do IBGE, construiu-se uma curva de crescimento estimado até os 18 anos de idade, assumindo um aumento linear (ver Figura 23), que foi aplicado à distribuição inicial do peso das crianças ao longo do tempo. Para garantir que os pacientes infantis, ao atingirem os adultos, não sejam mais pesados do que a população adulta inicial, presume-se que o peso das crianças permaneça o mesmo quando o paciente completar 18 anos (os pesos dos pacientes adultos permanecem consistentes ao longo do horizonte de tempo do modelo) (120).

**Figura 23. Curva de crescimento baseada na tabela SIDRA 2645 do IBGE até 18 anos**



#### **6.3.1.5.1.2. Plasmaferese**

A recomendação de plasmaferese costuma ser anterior a introdução ao tratamento com inibidores de complemento, e seu intento era substituir reguladores anormais do complemento

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

circulantes. Embora a plasmaferese fosse uma estratégia de tratamento recomendada, os resultados em longo prazo indicam que a progressão para DRC ainda permanece comum (112).

Segundo Loirat et al (2010), havia recomendação de plasmaferese no mês inicial após um episódio de SHUa, que seria seguido de plasmaferese em longo prazo. O volume de plasma recomendado no trabalho seria de cerca de 10-75 mL/kg administrado em frequência semanal pelos primeiros meses, sendo alterado em um acompanhamento de longo prazo, podendo reduzir o número de sessões por semana (1 sessão a cada duas semanas) ou aumentar o número de sessões (2 sessões por semana), também alterando os volumes de plasma para o intervalo de 10-75 ml/kg (137).

Nesta análise de custo-utilidade, assumiu-se um valor intermediário de 40 mL/kg para o volume de plasma, com sessões de plasmaferese semanais.

Para custeio das sessões de plasmaferese, considerou-se o valor do procedimento 03.06.02.001-7 – AFERESE TERAPEUTICA segundo o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde), no valor de R\$197,04, e multiplicado por fator de correção de 2,8 para compor os gastos pelas três esferas da saúde, totalizando um valor de R\$ 551,7(138).

Para as bolsas, considerou-se o valor do plasma fresco congelado segundo o trabalho publicado por Costa & Arrais (2018), ajustado pelo IPCA de fevereiro de 2024, no valor de R\$ 345,18 (139).

Para modelagem segundo o volume de plasma por procedimento, considerou-se que cada bolsa teria, em média, 200 mL, como relatado pelo Hemocentro de Minas Gerais (HEMOMINAS) (140).

#### **6.3.1.5.1.3. Ravulizumabe**

Um frasco de 300 mg (100mg/mL em 3mL) de ravulizumabe apresenta PMVG 18% de R\$ 25.739,05 segundo lista CMED de Abril de 2024 (96). Para esta proposta de incorporação, a AstraZeneca definiu o preço para ravulizumabe em R\$ 13.688,73 por frasco com 300 mg, considerando um desconto de 46,8%.

O ravulizumabe possui duas apresentações com diferentes miligramagens aprovadas no Brasil, com 300 mg e 1100 mg, mas devido o preço por miligrama ser o mesmo para ambas as apresentações, foi escolhido para essa análise a apresentação de 300 mg (3mL). Além disso, para

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

cada infusão de ravulizumabe, considerou-se o custo do procedimento 03.01.10.001-2 ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA do SIGTAP, com valor de R\$ 0,63 e aplicado fator de correção assim como em seções anteriores. Os custos associados a terapia com ravulizumabe e plasmaferese estão resumidos na Tabela 27.

**Tabela 27 – Resumo dos custos dos comparadores**

| Procedimento/Recurso/Droga        | Valor (R\$)   | Fonte  |
|-----------------------------------|---------------|--|
| <b>Plasmaferese</b>               |               |  |
| Plasmaferese                      | 551,7         | 03.06.02.001-7 - AFERESE TERAPEUTICA SIGTAP (138)                                  |
| Bolsa de plasma fresco (200 mL)   | 345,18        | Costa & Arrais (2018) (139) HEMOMINAS (140)  |
| <b>ULTOMIRIS® (ravulizumabe)</b>  |               |  |
| Frasco com 300 mg de ravulizumabe | R\$ 13.688,73 | Proposta de incorporação Astrazeneca   |
| Infusão da medicação              | 0,63          | 03.01.10.001-2 ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA SIGTAP (138) |

#### 6.3.1.5.2. Custo da vacina Meningocócica

De acordo com a bula de ravulizumabe, preconiza-se que pacientes sejam vacinados, idealmente, duas semanas antes de iniciarem a terapia, contra os sorogrupos A, C, Y, W135 e B, os sorogrupos meningocócicos patogênicos mais comuns. Essa recomendação, no entanto, salienta que as diretrizes nacionais de imunização são quem determinariam o esquema vacinal e qual imunizante seria escolhido (136). Em linha com esta afirmativa e, salientando que atualmente não existe um PCDT de SHUa, optou-se por assumir a mesma recomendação do PCDT de hemoglobinúria paroxística noturna como proxy, para a qual eculizumabe segue recomendada e que preconiza o uso de vacina conjugada ACWY e reforço da dose a cada 5 anos (141).

Desta forma, consultou-se o Painel de Preços de compras do governo federal para o imunizante conjugado ACWY, contemplando compras de 2022 (142). Das compras registradas, realizou-se uma média ponderada pelo número de compras e preço por unidade, totalizando um valor de R\$ 66,61 por vacina.

#### 6.3.1.5.3. Custo da descontinuação

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017 para o tratamento da SHUa e vários estudos de caso, deve ocorrer um monitoramento para identificar e tratar adequadamente a recidiva de

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

SHUa (143). Conseqüentemente, no ACU, presumiu-se que os custos durante a descontinuaçãõ da terapêutica com ravulizumabe consistiam em custos de monitorizaçãõ de recidivas, levando em consideraçãõ a literatura publicada.

Conforme citado no item 1.6. Diagnóstico da SHUa, o teste genético não é necessário para a realizaçãõ do diagnóstico da enfermidade pois de 30-50% dos casos não identifica uma variante genética (3). No entanto, o teste genético tem um papel na avaliaçãõ do prognóstico da SHUa. Os custos deste teste não foram incluídos no modelo econômico pois, este exame não está disponível no Sistema Único de Saúde e, buscando garantir que sua indisponibilidade não impacte a incorporaçãõ de ravulizumabe, a Astrazeneca se compromete em oferecer este exame para os pacientes em tratamento que serão avaliados para a descontinuaçãõ, caso a tecnologia seja incorporada. Caso, num futuro, o Sistema Único de Saúde avalie e decida pela incorporaçãõ deste teste, a empresa se disponibiliza para auxiliar na transiçãõ entre os modelos de acesso.

Na literatura, Fakhouri et al. (2017) (79) indicam que “[os pacientes] foram monitorados após a descontinuaçãõ do eculizumabe por meio de exames de sangue todas as semanas durante 1 mês, subseqüentemente a cada 2 semanas, durante 3 meses e, posteriormente, mensalmente”.

Analogamente, Ardissino et al. (2014) (80) relatam: “Os pacientes que optaram por descontinuar o eculizumabe foram monitorados cuidadosamente usando tira reagente de urina em casa, três vezes por semana, a fim de detectar precocemente a reativaçãõ da doençã”. Por fim, relata-se em Cugno et al. (2014) (144), “Os pacientes foram monitorados e, semanalmente, um teste de urina com tira reagente foi usada para descartar hemoglobinúria”.

Conseqüentemente, no ACU, por simplicidade, assumiu-se que os pacientes que descontinuam têm monitorizaçãõ uma vez por semana (ou seja, 24 eventos de monitorizaçãõ por período de 6 meses) utilizando tiras reagente de urina.

Para estimativa do custo de monitoramento da proteinúria e hematúria foi realizado uma busca no banco de preços para “Reagente para diagnóstico clínico 5, tipo: uroanálise, características adicionais: 10 parâmetros, apresentaçãõ: tira”, correspondente ao código CATMAT 300560 no período de 2022 até 2023 onde foi encontrado um custo por meio de média ponderada com valor de R\$ 0,8358 por tira e para o exame de sangue foi consultado o

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da AstraZeneca.



procedimento 02.02.02.038-0 – hemograma completo no SIGTAP, com um valor de R\$ 4,11 e aplicado fator de correção assim como explicado em seção anterior.

Foi considerado uma frequência de duas monitorações com tiras por semana, segundo média das frequências encontradas em Fakhouri et al. (79), Ardissino et al. (80) e Cugno et al. (144), e para o hemograma completo, foi considerado um exame a cada três semanas, média da frequência reportada por Fakhouri et al. (79), considerando um período de um ano.

#### **6.3.1.5.4. Custo da recidiva**

O custo da recidiva consiste em um custo único que ocorre no momento da recidiva. Segundo Fakhouri et al. (2017), relata-se que entre os pacientes que tiveram recidiva, “todos, exceto um paciente, apresentaram hemólise mecânica e lesão renal aguda”. Supõe-se que um paciente com lesão renal aguda, no mínimo, necessitaria de mais consultas médicas e, em casos mais graves, poderia necessitar de diálise (79).

Para o modelo, o valor de um evento de injúria renal aguda foi custeado com uma extração no DATASUS, de janeiro de 2022 a dezembro de 2022, na base RD, para os CIDs N17, N171, N172, N178 e N179, reportando-se o valor médio das autorizações de procedimento de alto custo (APAC) aprovadas no sistema. Este valor foi de R\$ 2.461,97.

#### **6.3.1.5.5. Custo da retomada de ravulizumabe**

Pacientes com ravulizumabe que reiniciam o tratamento devido à recidiva incorrem em medicamentos, administração e vacina meningocócica; presume-se que esses pacientes permanecerão em tratamento por toda a vida. Pode haver muitos fatores que podem determinar que os pacientes descontinuem novamente o tratamento, no entanto, devido à falta de dados que informem e visando uma abordagem mais simples e objetiva, esta suposição foi mantida.

O custo total por paciente envolve vários fatores: o momento da reinicialização, o peso do paciente e a taxa de desconto de custos. A duração média do tratamento é calculada com base na sobrevida média específica do tratamento em cada ciclo do modelo. Por exemplo, se no momento de entrar no estado de saúde do modelo para reiniciar o tratamento, a sobrevida média para adultos com ravulizumabe é de 28,8 anos, este valor é então cruzado com o custo total por paciente do tratamento com ravulizumabe durante 28,8 anos.

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Para a população pediátrica, ainda se conta a alteração na distribuição do peso, que é atualizada até que o paciente complete 18 anos de idade, conforme explicitado no item 6.3.1.5.1.1.

Estes ajustes então ainda são balizados de acordo com a mortalidade em excesso, abordada nas seções 0 e 6.3.1.2.1.3 para plasmaferese, 6.3.1.2.2.2 para ravulizumabe e a mortalidade basal, abordada na seção 6.3.1.3 para ambos.

### 6.3.1.5.6. Custos por estado de saúde

#### 6.3.1.5.6.1. Custo dos estágios da DRC

Cada estágio da DRC foi custeado em linha com o trabalho desenvolvido por Júnior et al. (2021), que conduziu um estudo retrospectivo analisando variáveis clínicas, laboratoriais e uso de diálise, em pacientes com DRC e DRT, estimando o custo por estágio da DRC ao longo de 4 anos na perspectiva do SUS (145). Cada valor reportado foi então dividido por 4 (estimando o custo anual) e corrigido pela inflação, segundo o IPCA, resultado nos custos reportados na Tabela 28. Como a modelagem pode agrupar mais de um estágio (ie: DRC 0-2 e DRC 3a-3b) utilizou-se o valor médio na análise.

**Tabela 28 – Custo anual por estágio da DRC/DRT**

| Estádio da DRC          | Valor (R\$) | Fonte                     |
|-------------------------|-------------|---------------------------|
| DRC 0-2                 | 2.324,45    | Júnior et al (2021) (145) |
| DRC 3a-3b               | 2.535,39    |                           |
| DRC 4                   | 3.619,35    |                           |
| DRC 5/DRT (sem diálise) | 8.566,52    |                           |

#### 6.3.1.5.6.2. Custos com diálise e transplante renal

Segundo o reportado pelo painel de especialistas em SHUa realizado pela AstraZeneca descrito na seção 1.7.3.3, a diálise é realizada somente em pacientes com DRC 5/DRT até que estes recebam um transplante se houver indicação. Neste caso, adicionalmente ao custo da DRC 5/DRT somar-se-ia o custo correspondente à diálise e somente após migrar para o estado de saúde de transplante, o custo do transplante seria aplicado. Para custeio ambos da diálise e do transplante em um horizonte de um ano, utilizou-se dados da publicação de Silva et al. (2016), que comparou os custos da diálise em relação ao transplante renal no primeiro ano e anos subsequentes (146).

Os valores das terapias renais substitutivas incluem procedimentos médicos, cirúrgicos, acompanhamento e exames laboratoriais envolvidos em cada modalidade (146). Os custos

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

correspondentes à hemodiálise e transplante no primeiro ano e anos subsequentes foram corrigidos pelo IPCA para fevereiro de 2024 e estão dispostos na Tabela 29. Para o primeiro ano de hemodiálise foi incluído no valor após a correção pelo IPCA o custo relacionado a confecção de fistula arterio-venosa para hemodiálise segundo valor disponível em consulta ao SIGTAP de 859,20 para o procedimento 04.18.01.003-0 e aplicado fator de correção como explicado na em seção anterior.

**Tabela 29 – Custo do primeiro ano e anos subsequentes da hemodiálise e transplante renal**

| Modalidade da terapia substitutiva  | Valor (R\$)    | Fonte                              |
|-------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| Hemodiálise primeiro ano            | R\$ 74.743,94  | Silva et al (2016) (146)<br>SIGTAP |
| Hemodiálise anos subsequentes       | R\$ 72.338,18  |                                    |
| Transplante renal primeiro ano      | R\$ 135.994,72 |                                    |
| Transplante renal anos subsequentes | R\$ 14.620,26  |                                    |

#### 6.3.1.5.7. Resumo de custos dos estados de saúde convertidos em duas semanas

Após a conversão para cada ciclo de duas semanas, os custos do modelo para os estados de saúde são reportados abaixo (Tabela 30):

**Tabela 30 – Custo dos estados de saúde por ciclo (2 semanas)**

| Estado de saúde/Evento  | Valor (R\$) | Observações   |
|---|-------------|---|
| <b>Estados de saúde da DRC</b>  |             |   |
| DRC 0-2   | 93,88       | Custos incidentes ciclo-a-ciclo, sendo DRC 5/DRT ainda acrescido do custo de diálise                              |
| DRC 3a-3b   | 102,40      |   |
| DRC 4   | 146,18      |   |
| DRC 5/DRT (sem diálise)   | 346,00      | Pacientes submetidos a plasmaferese não realizam transplante, assim somente o custo até DRC 5/DRT seria aplicável |
| Transplante   | 5.212,67    |   |
| Sucesso do transplante  | 560,39      |   |
| <b>Diálise</b>  |             |   |
| Hemodiálise por ciclo   | 2.772,72    | Aplicável somente a DRC 5/DRT   |
| <b>Descontinuação</b>   |             |   |
| Custo de monitoramento por ciclo após descontinuação de ravulizumabe        | 5,74        | Referente ao custo para monitoramento de hematúria e proteinúria  |
| <b>Recidiva</b>   |             |   |
| Custo referente ao episódio de recidiva após descontinuação de ravulizumabe | 2.461,97    | Custeadado como um episódio de injúria renal aguda (custo único por evento de recidiva)                           |

#### 6.3.1.5.8. Custos adicionais de SHUa

Além dos custos descritos até o momento, outros foram identificados por meio do painel com especialistas em SHUa realizado pela AstraZeneca (descrito anteriormente).

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Resumidamente, foram reportados diferentes usos de recursos em cinco momentos principais: [1] até 3 meses após o diagnóstico (Tabela 31); [2] entre 3 e 12 meses do diagnóstico (Tabela 32); [3] após 12 meses do diagnóstico (Tabela 33); [4] acompanhamento pós transplante (Tabela 34); [5] acompanhamento após descontinuar terapia com ravulizumabe (Tabela 35).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 31 – Diferença do acompanhamento e evolução do paciente com SHUa até 3 meses após o diagnóstico**

| Descrição                   | Plasmaferese                  | Inibidor do sistema complemento  |
|-----------------------------|-------------------------------|--|
| Periodicidade das consultas | NA*                           | Semanal no primeiro mês**, quinzenal após.   |
| Periodicidade dos exames    | Diário a semanal <sup>2</sup> | 2 X na semana durante a internação <sup>2</sup> , semanal no primeiro mês <sup>3</sup> , quinzenal até terceiro mês. |
| Emergência <sup>3</sup>     | NA                            | 25% adultos e 35% pediátricos.   |
| Internação hospitalar       | 100% <sup>oo</sup>            | Internação inicial dura de 2 a 3 semanas; reinternação 5% (5-10% em pediátricos) com duração de 7 dias.              |

\*NA: Não se aplica, o paciente permanece internado durante todo o período. \*\*realizado apenas após a alta hospitalar. <sup>2</sup> exames realizados durante a internação: diários: hemograma, gasometria, ureia, creatinina, eletrólitos; a cada três dias: LDH, a cada sete dias: haptoglobina; esporádico: ultrassonografia de vias urinárias (renal), ecocardiograma transtorácico, biópsia renal (realizada em 50% a 75% dos pacientes que realizam plasmaferese).<sup>3</sup>:após a alta hospitalar, os exames realizados de rotina com maior frequência são: hemograma, esquizócitos, creatinina, LDH, haptoglobina e EAS.<sup>oo</sup> Pacientes no grupo plasmaferese em IRA KDIGO 2 (10%) ou 3 (80%) recebem alta apenas após comprovação de redução da hemólise; sendo estimado que apenas 75% recebem alta e 10 a 15% evoluem a óbito, podendo chegar a 30 e 40% na faixa pediátrica.

**Tabela 32 – Diferença do acompanhamento e evolução do paciente com SHUa de 3 meses até 12 meses após o diagnóstico**

| Descrição                   | Plasmaferese |              |             | Inibidor do sistema complemento             |                                   |             |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|---|-----------------------------------|-------------|
|                             | DRC Grau <3  | DRC Grau 4-5 | Hemodiálise | DRC Grau <3                                 | DRC Grau 4-5                      | Hemodiálise |
| Periodicidade das consultas | Trimestral   | Mensal       | Mensal      | Mensal até 6 meses, após a cada 2 a 3 meses | Mensal até 6 meses, após bimensal | Mensal      |
| Periodicidade dos exames    | Trimestral   | Mensal       | 1,5         | Mensal até 6 meses, após a cada 2 a 3 meses | Mensal até 6 meses, após bimensal | Mensal      |
| Emergência <sup>2</sup>     | 0,5          | 60-70%       | 0,3         | 10%   | 10%                               | 10%         |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|                       |   |  |  |  |   |   |
|-----------------------|---|--|--|--|---|---|
| Internação hospitalar | Adulto: 2 internações por 14 dias<br>Crianças: 5 internações por 14 dias cada | Adulto: 1 a 2 internações a cada 6 meses por 14 dias<br>Crianças: 5 internações por 14 dias cada | Adultos: 80% internam 1 vez a cada 6 a 12 meses por 14 dias; 20% internam a cada 3 meses por 10 dias<br>Crianças: 5 internações por 14 dias cada | Adulto: 3 dias de internação<br>Pediátrico: 5 dias de internação | Adulto: 5 dias de internação<br>Pediátrico: 10 dias de internação | Adulto: 7 dias de internação<br>Pediátrico: 14 dias de internação |
|-----------------------|---|--|--|--|---|---|

<sup>1</sup> 0 a 5% dos pacientes que iniciam o tratamento em até 48 h irão dialisar, em média os pacientes adultos dialisam por 2,5 anos (entre 2 e 5 anos) até transplante e as crianças em média aguardam por 6 meses para o transplante renal; Emergência<sup>3</sup>: % de pacientes que buscam avaliações na emergência no período; DRC: Doença Renal Crônica.

**Tabela 33 – Diferença no acompanhamento e evolução do paciente com SHUa após 12 meses do diagnóstico**

| Descrição                   | Plasmaferese  |  |  | Inibidor do sistema complemento                                  |   |   |
|-----------------------------|---|--|--|--|---|---|
|                             | DRC Grau <3   | DRC Grau 4-5   | Hemodiálise  | DRC Grau <3  | DRC Grau 4-5  | Hemodiálise <sup>2</sup>  |
| Periodicidade das consultas | Trimestral  | Mensal   | Mensal   | Trimestral   | Trimestral  | Mensal  |
| Periodicidade dos exames    | Trimestral  | Mensal   | 1,5  | Trimestral   | Trimestral  | Mensal  |
| Emergência <sup>3</sup>     | 50%   | 60%-70%  | 30%  | 10%  | 10%   | 10%   |
| Internação hospitalar       | Adulto: 2 internações por 14 dias<br>Crianças: 5 internações por 14 dias cada | Adulto: 1 a 2 internações a cada 6 meses por 14 dias<br>Crianças: (5 internações por 14 dias cada <sup>1</sup> ) | Adultos: 80% internam 1 vez a cada 6 a 12 meses por 14 dias; 20% internam a cada 3 meses por 10 dias<br>Crianças: 5 internações por 14 dias cada | Adulto: 3 dias de internação<br>Pediátrico: 5 dias de internação | Adulto: 5 dias de internação<br>Pediátrico: 10 dias de internação | Adulto: 1 internação por ano por 7 dias<br>Crianças: 2 a 3 internações por ano com duração entre 3 e 7 dias |

Legenda: (1): População pediátrica, nesta faixa etária apenas dois especialistas votaram; 2:0 a 5% dos pacientes que iniciam o tratamento em até 48 h irão dialisar, em média os pacientes adultos dialisam por 2,5 anos (entre 2 e 5 anos) até transplante e as crianças em média aguardam por 6 meses para o transplante renal; Emergência<sup>3</sup>: % de pacientes que buscam avaliações na emergência no período; \*\*\* Pacientes devem usar profilaxia antibiótica (ciprofloxacino) e vacinação contra meningococo; DRC: Doença Renal Crônica.

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 34 – Acompanhamento de pacientes pós-transplantados (somente ravulizumabe)**

| Descrição                   | D0 do TX até D90   | >3 meses <12 meses do TX                    | >12 meses do TX                                   |
|-----------------------------|--|---|---|
| Periodicidade das consultas | Semanal  | Quinzenal por 6 meses, depois mensal        | Trimestral  |
| Periodicidade dos exames    | Semanal**  | Quinzenal por 6 meses, depois mensal**      | Trimestral**                                      |
| Emergência <sup>3</sup>     | 30%*   | 15%*  | 10% ao ano*                                       |
| Internação hospitalar       | Internação para o TX por 15 a 21 dias; 30%-40% internam após TX por 2 a 3 semanas <sup>2</sup> | 20% internam por 2 a 3 semanas <sup>2</sup> | 5% internam ao ano por 2 a 3 semanas <sup>2</sup> |

Não é indicado o transplante renal no paciente com SHUa que não é tratado com inibidor do sistema complemento; \*valor semelhante a qualquer paciente após transplante renal; \*\*: exames solicitados para o paciente após transplante renal: Nível sérico do tacrolimus a cada consulta, DAS (donor specific antibody): 15 dias e 30 dias após transplante e depois trimestral, Doppler do rim transplantado: anual, PCR para CMV (citomegalovírus)- semanal por 3 a 4 meses, depois trimestral, PCR para vírus BK: trimestral, biópsia renal: a critério do médico assistente (normalmente é realizado se piora da função renal - em média 30% a 50% dos pacientes realizam biópsia renal por ano); PCR: Reação em cadeia da polimerase; TX: transplante renal; D0 do transplante até D90: do dia em que o transplante renal foi realizado até o 90º dia após o transplante.

**Tabela 35 – Acompanhamento de pacientes descontinuados (somente ravulizumabe)**

| Descrição         | Após 6 meses (tempo mínimo de tratamento) |
|-------------------|---|
| Dipstick de urina | 2 vezes por semana (já contemplado)       |
| Hemograma         | A cada 15-30 dias                         |
| Função renal      | A cada 15-30 dias                         |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

A partir dos recursos citados, realizou-se uma busca dos recursos cabíveis para a estimativa dos custos adicionais de SHUa, os quais foram resumidos na Tabela 36.

**Tabela 36 – Recursos com uso relatado em painel com especialistas.**

| Procedimento/Exame                     | Custo (R\$) | Código   | Fonte  |
|--|-------------|--|--|
| Hemograma                              | 4,11        | 02.02.02.038-0   | SIGTAP (138)   |
| Esquizócitos                           | 4,11        | 02.02.02.038-0   | SIGTAP (138)   |
| Gasometria                             | 2,78        | 02.11.08.002-0   | SIGTAP (138)   |
| Ureia                                  | 1,85        | 02.02.01.069-4   | SIGTAP (138)   |
| Creatinina                             | 1,85        | 02.02.01.031-7   | SIGTAP (138)   |
| Clearance de Creatinina                | 3,51        | 02.02.05.002-5   | SIGTAP (138)   |
| Eletrólitos                            | 5,55        | 02.02.01.063-5+<br>02.02.01.060-0+<br>02.02.01.026-0   | SIGTAP (138)   |
| LDH                                    | 3,68        | 02.02.01.036-8   | SIGTAP (138)   |
| Haptoglobina                           | 3,68        | 02.02.01.049-0   | SIGTAP (138)   |
| Urina tipo I                           | 3,70        | 02.02.05.001-7   | SIGTAP (138)   |
| Ultrassonografia de vias urinárias     | 24,20       | 02.05.02.005-4   | SIGTAP (138)   |
| Ecocardiograma transtorácico           | 67,86       | 02.05.01.003-2   | SIGTAP (138)   |
| Biópsia renal                          | 46,19       | 02.01.01.043-7   | SIGTAP (138)   |
| Tacrolimus sérico                      | 52,33       | 05.01.08.005-8   | SIGTAP (138)   |
| DAS ( <i>donor specific antibody</i> ) | 393,00      | 05.01.05.001-9   | SIGTAP (138)   |
| Doppler do rim                         | 39,60       | 02.05.01.004-0   | SIGTAP (138)   |
| PCR para CMV                           | 140,08      | 416272 (CAT/MAT)                                       | Painel de Preços (147)   |
| PCR para vírus BK                      | 55,00       | 395554 (CAT/MAT)                                       | Painel de Preços (147)   |
| Função renal                           | 7,21        | 02.02.01.069-4 +<br>02.02.01.031-7 +<br>02.02.05.002-5 | SIGTAP (138)   |
| Consulta médica                        | 10,00       | 03.01.01.007-2   | SIGTAP (138)   |
| Internação hospitalar                  | 274,74      | NA   | Tabnet SIH (148)<br>(média do custo/dia de hospitalização em 2023) |

Após o cálculo dos recursos em linha com o reportado e sua consequente conversão a cada duas semanas de forma constante até os limites estabelecidos de cada conduta clínica, a tabela resumida abaixo foi elaborada (Tabela 37), com exceção do paciente adulto transplantado, cujo custo a cada duas semanas seria de R\$ 7,04, referente ao monitoramento por hemograma e função renal. Os valores de custos provenientes do SIGTAP foram multiplicados por um fator de correção de 2,8 para compor os gastos pelas três esferas da saúde.

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



**Tabela 37 – Custos adicionais por ciclo dos estados de saúde informados**

| Conversão para cada 2 semanas | Plasmaferese |            |           | Ravulizumabe |            |           | Transplantado (Somente ravulizumabe) |
|-------------------------------|--------------|------------|-----------|--------------|------------|-----------|--------------------------------------|
|                               | DRC grau < 3 | DRC grau 4 | DRC 5/DRT | DRC grau < 3 | DRC grau 4 | DRC 5/DRT | Transplantado                        |
| <b>Até 3 meses</b>            | 11.776,23    | 11.776,23  | 11.776,23 | 2.271,92     | 2.271,92   | 2.271,92  | 1.242,74                             |
| <b>Entre 3 e 12 meses</b>     | 1.083,39     | 1.112,84   | 1.099,63  | 111,61       | 189,40     | 257,79    | 364,77                               |
| <b>12+ meses em diante</b>    | 856,02       | 890,68     | 872,79    | 106,51       | 196,79     | 226,49    | 462,30                               |

#### 6.4. Análise de sensibilidade univariada (ASU)

A análise de sensibilidade univariada (ASU) avaliou um limite inferior e superior para cada parâmetro considerado no modelo. Os limites foram derivados de variações em 20% a partir do valor de base. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível. Os parâmetros utilizados na análise e suas variações estão descritos no Apêndice III.

#### 6.5. Análise de sensibilidade probabilística (ASP)

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada através de 1.000 interações de Monte Carlo para avaliar a robustez do modelo. Os parâmetros descritos no Apêndice III foram variados aleatoriamente, conforme suas respectivas distribuições.

#### 6.6. Análises de cenário

Visando endereçar incertezas acerca de alguns parâmetros do modelo, propusemos 2 análises de cenários:

- [1] Esquema de descontinuação segundo os inputs do registro global de SHUa, como descrito no item 6.3.1.2.3.1 (Cenário base)
- [2] Esquema de descontinuação segundo Registro Brasileiro de SHUA e inputs do painel de especialistas e, como descrito no item 6.3.1.2.3.2

### 6.7. Resultados

#### 6.7.1. Cenário base

##### 6.7.1.1. Adultos

Tabela 38 – Resultado para o cenário base do modelo econômico para adultos

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

| Tratamento              | Plasmaferese | Ravulizumabe |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Custo total (R\$)       | 2.326.884    | 7.794.330    |
| AV totais               | 7,29         | 13,13        |
| Total QALY              | 5,18         | 9,51         |
| Custo incremental (R\$) | 0            | 5.467.446    |
| AV incremental          | 0,0          | 5,84         |
| QALY incremental        | 0,0          | 4,33         |
| ICUR (R\$/QALY)         | 0            | 1.262.212    |
| ICER (R\$/AV)           | 0            | 936.000      |

AV: Anos de vida; QALY: Do inglês para anos de vida ajustados por qualidade

Para este modelo foi considerado um horizonte de tempo “lifetime”, onde o paciente entra com uma idade média de 29,7 anos e é avaliado até os 100 anos de idade. Neste horizonte, o tratamento com ravulizumabe apresenta um custo de R\$ 7.794.330 e 2.326.884 para o tratamento com plasmaferese, um custo incremental de R\$ 5.467.446 (Tabela 38)

O tratamento com ravulizumabe apresenta um valor de anos de vida (AV) totais de 13,13 anos, em comparação com 7,29 do tratamento com plasmaferese, um incremento de 5,84 anos. Considerando anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), os tratamentos com ravulizumabe e plasmaferese apresentam 9,51 e 5,18 QALYs, respectivamente, um incremento de 4,33 QALY para ravulizumabe. Totalizando uma taxa incremental de custo-utilidade de 1.262.212 R\$/QALY para o tratamento com ravulizumabe em comparação com o tratamento com plasmaferese.

Este ganho de QALY (4,33) representa um incremento robusto na vida de um paciente adulto com SHUa. O NICE, nos últimos anos, vem aderindo a um posicionamento de favorecimento a tecnologias que apresentam um alto impacto na melhora da qualidade de vida do paciente, aderindo a um limiar de custo efetividade, variável baseado no aumento do QALY da tecnologia (149).

#### 6.7.1.2. Crianças

Tabela 39 – Resultado para o cenário base do modelo econômico para crianças

| Tratamento              | Plasmaferese | Ravulizumabe |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Custo total (R\$)       | 1.882.630    | 9.468.064    |
| AV totais               | 8,34         | 19,32        |
| Total QALYs             | 7,00         | 16,21        |
| Custo incremental (R\$) | 0            | 7.585.435    |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|                  |     |         |
|------------------|-----|---------|
| AV incremental   | 0,0 | 10,98   |
| QALY incremental | 0,0 | 9,21    |
| ICUR (R\$/QALY)  | 0   | 824.036 |
| ICER (R\$/LY)    | 0   | 690.740 |

AV: Anos de vida; QALY: Do inglês para anos de vida ajustados por qualidade

No modelo com a população pediátrica, a idade média de entrada no modelo é de 4,7 anos considerando um período de avaliação até os 100 anos de idade. O custo incremental da inclusão do tratamento com ravulizumabe é de R\$ 7.585.435, com um custo de R\$ 9.468.064 para o tratamento com ravulizumabe e R\$ 1.882.630 para plasmaferese.

Em anos de vida ganhos para o tratamento com a inclusão do ravulizumabe, é calculado um total de 19,32 anos de vida em comparação com 8,34 para o tratamento com plasmaferese, um incremento de 10,98 anos de vida. Para QALY, o tratamento com plasmaferese apresenta uma taxa de 16,21 QALY e plasmaferese com 7,00 QALY, um incremento de 9,21 QALY para o tratamento com a inclusão de plasmaferese, aumento significativo, com ganho incremental maior do que o valor de QALY do tratamento padrão atual (Tabela 39).

Se o ganho de QALY de 4,33 para a população adulta representa um incremento robusto na vida de um paciente adulto com SHUa, o incremento de 10,98 anos e o ganho de 9,21 QALY para uma criança com SHUa pode ter um significado ainda maior.

## 6.7.2. Análises de cenário

### 6.7.2.1. Descontinuação segundo Registro Brasileiro de SHUa e painel com especialistas

#### 6.7.2.1.1. Adultos

Para testar no modelo, alterar célula H11 da aba Main Results.

Tabela 40 – Resultado para o cenário de descontinuação do modelo econômico para adultos

| Tratamento              | Plasmaferese | Ravulizumabe |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Custo total (R\$)       | 2.326.884    | 6.431.119    |
| AV totais               | 7,29         | 13,13        |
| Total QALY              | 5,18         | 9,50         |
| Custo incremental (R\$) | 0            | 4.104.235    |
| AV incremental          | 0,0          | 5,84         |
| QALY incremental        | 0,0          | 4,33         |

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|                 |   |         |
|-----------------|---|---------|
| ICUR (R\$/QALY) | 0 | 948.831 |
| ICER (R\$/AV)   | 0 | 702.625 |

AV: Anos de vida; QALY: Do inglês para anos de vida ajustados por qualidade

Considerando o cenário com a curva de descontinuação descrito anteriormente para adultos, com utilização dos dados do registro brasileiro de SHUa, o custo total do tratamento com ravulizumabe é de R\$ R\$ 6.431.119 em comparação com um custo de R\$ 2.326.884 para o tratamento com plasmaferese, apresentando um custo incremental de R\$ 4.104.235.

O ICUR para o tratamento com ravulizumabe nesse cenário é de R\$ 948.831 por QALY quando comparado com o tratamento com plasmaferese (Tabela 40).

#### 6.7.2.1.2. Crianças

Conforme explicado anteriormente, especialistas brasileiros não recomendam a descontinuação do tratamento em crianças, desta forma, não foi modelado uma curva de descontinuação, seguindo esse modelo, para o perfil pediátrico.

#### 6.7.3. Análise de sensibilidade univariada

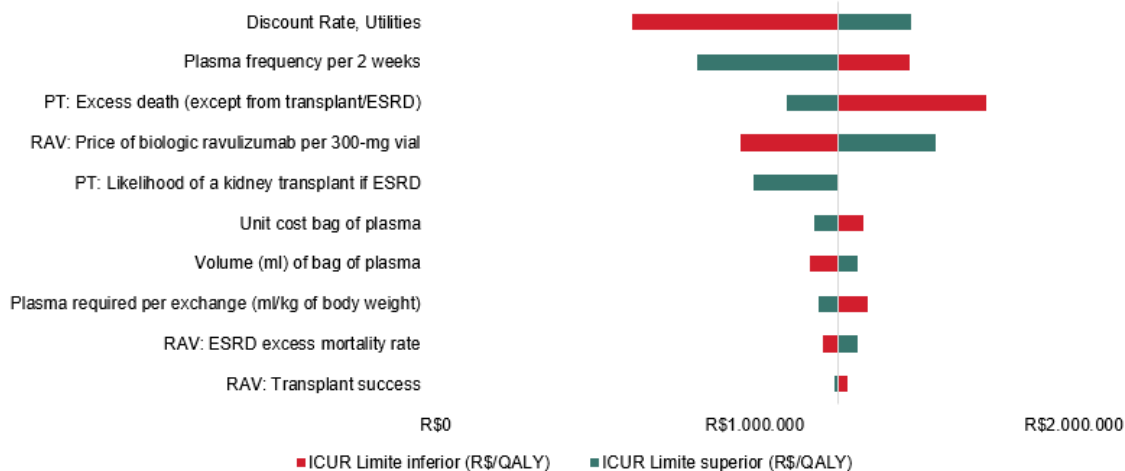
A análise de sensibilidade univariada (ASU) do cenário base avaliou o limite inferior e superior para cada parâmetro considerado no modelo. Utilizando uma variação de 20% em relação ao valor base. A variável de taxa de desconto, assim como feito no NICE em caso de doenças que impactam gravemente o paciente, variou entre 1,5% e 6%, com valor base usado no Brasil de 5%. Os resultados são apresentados em forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível. Os resultados estão disponíveis nas figuras abaixo (Figura 24 e 25).

---

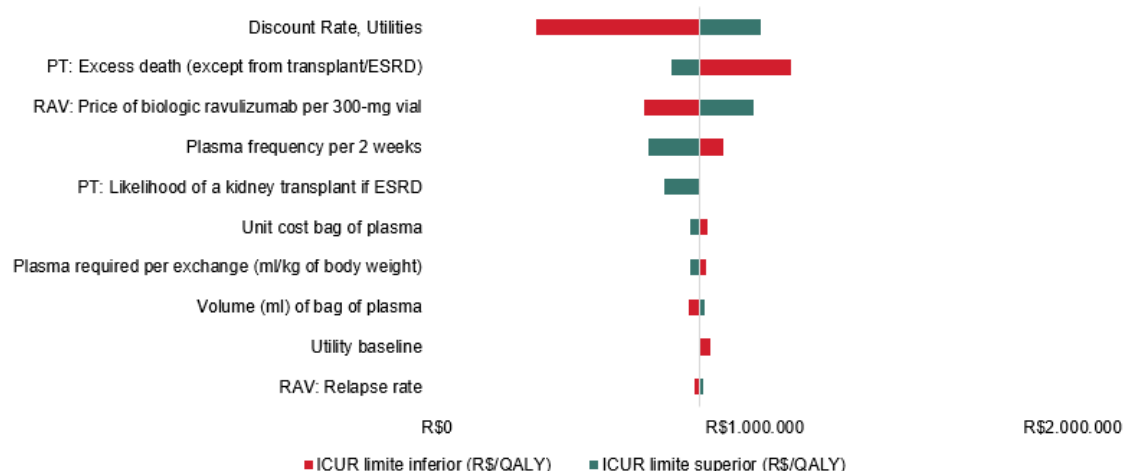
#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Figura 24. Resultado do ICUR para a análise de sensibilidade univariada no modelo econômico para adultos**



**Figura 25. Resultado do ICUR para a análise de sensibilidade univariada no modelo econômico para crianças**



Nota-se que em ambos os casos, a taxa de desconto é o parâmetro que mais influencia o ICER do modelo. Seguidos por frequência de plasma a cada duas semanas, excesso de mortes com plasmaferese (exceto por transplante/DRT) e preço de ravulizumabe por frasco.

#### 6.7.4. Análise de sensibilidade probabilística

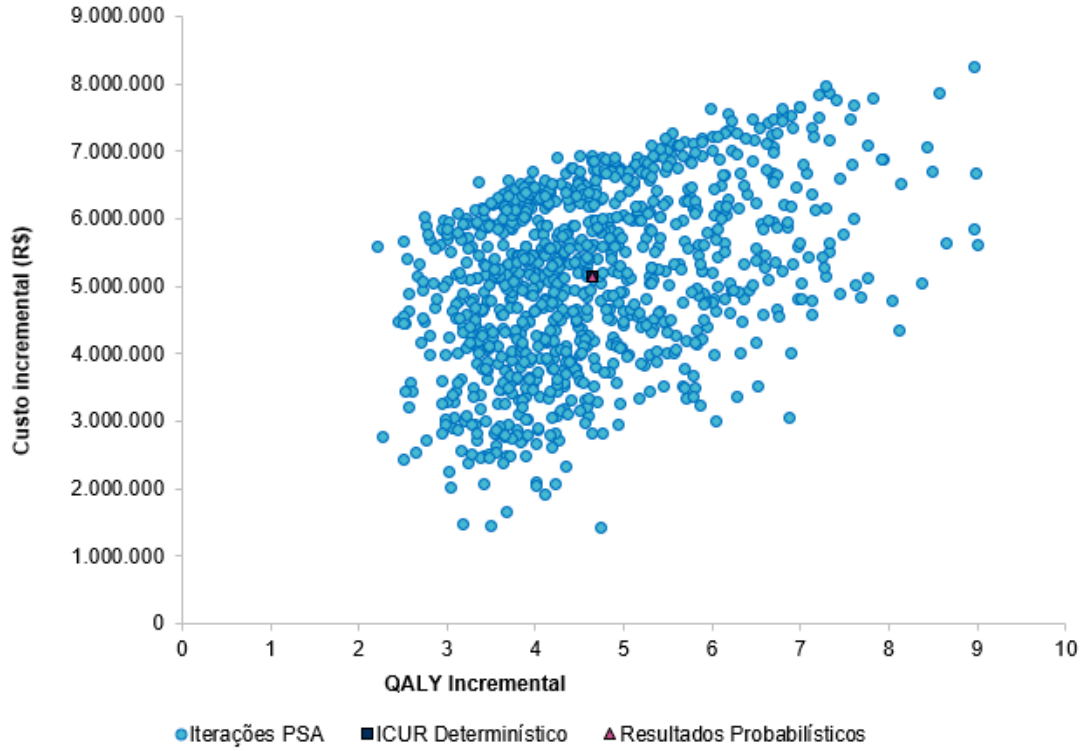
A análise de sensibilidade probabilística foi realizada em uma simulação com 1.000 iterações, separadamente para o modelo com população adulta e pediátrica (Figuras 26 e 27.). Segundo o documento “uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde” da

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da AstraZeneca.

CONITEC, doenças ultrarraras não estão limitadas a regulamentação desse documento e devem ser baseadas em outros critérios (150)

**Figura 26.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística no modelo econômico para adultos

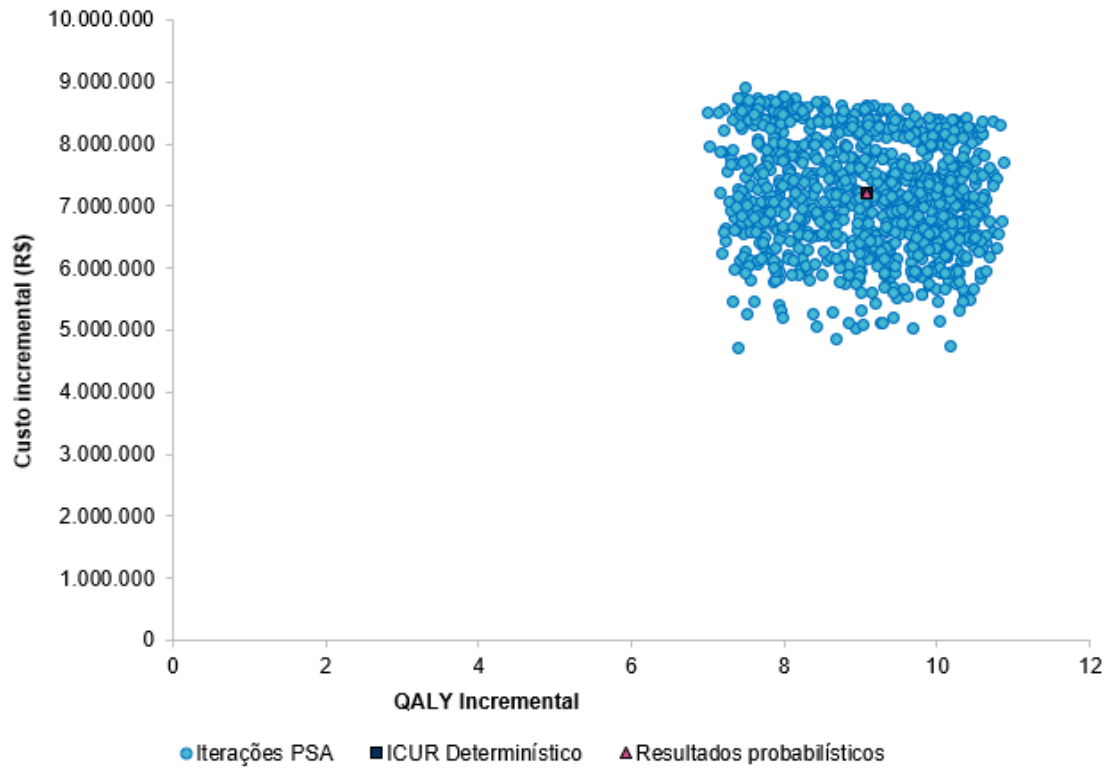


---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Figura 27. Resultado da análise de sensibilidade probabilística no modelo econômico para crianças



---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de impacto orçamentário (AIO) estão resumidos na Tabela 42. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

**Tabela 41 – Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário**

| Componente                  | Descrição   |
|-----------------------------|---|
| Tipo de avaliação econômica | Análise de impacto orçamentário   |
| Perspectiva                 | Sistema Único de Saúde  |
| Resultados                  | Custo incremental ano a ano e custo incremental cumulativo  |
| Horizonte Temporal          | 5 anos  |
| População                   | [1] Pacientes adultos com SHUa e idade média de 29,7 anos<br>[2] Pacientes pediátricos com SHUa e idade média de 4,9 anos   |
| Comparadores                | Plasmaferese  |
| Tratamento                  | Ravulizumabe  |
| Custo anual                 | Ao iniciar a terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ravulizumabe: R\$ 967.782,00</li> </ul> Ao continuar a terapia <ul style="list-style-type: none"> <li>Ravulizumabe (anos pares): R\$ 881.566,4</li> <li>Ravulizumabe (anos ímpares): R\$ 760.374,8</li> </ul>  |
| Principais fontes de dados  | <ul style="list-style-type: none"> <li>As fontes e premissas de custo, posologia e distribuição de pacientes foram as mesmas descritas em detalhes para a análise de custo-utilidade.</li> <li>Os dados populacionais foram obtidos do IBGE para as projeções populacionais para os anos de 2024 a 2028.</li> <li>Para estabelecer o <i>market share das tecnologias</i>, foram considerados o perfil de identificação do paciente e a demanda aferida para SHUa (230 pacientes em tratamento com eculizumabe).</li> <li>Dois cenários com diferentes <i>market shares</i> foram explorados, o cenário base (50-80% de market share para ravulizumabe) e o de difusão lenta (45-65%).</li> <li>Para os dados de prevalência, incidência tomou-se por base a publicação do relatório de avaliação do eculizumabe para SHUa (Conitec, 2019 e NICE,2015).</li> </ul> |
| Resultados                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>No cenário base, considerando o mesmo perfil de descontinuação da ACU dos primeiros cinco anos da análise, estimou-se uma <b>população tratada de 446 pacientes no primeiro ano e 574 pacientes no quinto ano.</b></li> <li>Ao fim de cinco anos do cenário com a inclusão do ravulizumabe, foi totalizado um incremento de custo de R\$ 1.614.798.214,3</li> </ul>  |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerando que ravulizumabe foi incorporado para HPN (R\$15.443,43/ampola) através de uma custo-minimização – economia de R\$ 382.281.420, e que o desconto proposto para a incorporação de SHUa (R\$13.688,73/ampola) impactará na linha de cuidado de HPN, a economia passa de R\$ 382.281.420 para R\$ 978.383.619, gerando uma <b>economia incremental de R\$ 596.102.199</b> no impacto orçamentário em 5 anos.</li> <li>• Esta economia incremental no contrato de Ravulizumabe <b>permitiria o tratamento de cerca de 37% dos pacientes com SHUa</b> do cenário base deste dossiê: <b>entre 165 pacientes no primeiro ano e 212 pacientes no quinto ano.</b></li> </ul>   |
| <p><b>Resultados da Análise de cenários – em 5 anos</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Descontinuação segundo Registro Global de SHUa (cenário base):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cenário base de market share: R\$ 1.614.798.214,3 (acrescentando economia em HPN, impacto orçamentário reduz para R\$ 1.018.696015,3)</li> <li>○ Cenário difusão lenta: R\$ 1.416.407.583,1 (ao considerar o impacto em HPN, R\$ 820.305.384,13)</li> </ul> </li> <li>• <b>Descontinuação segundo Registro Brasileiro de SHUa, literatura e painel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cenário base de market share: R\$ 1.919.682.641,9 (ao considerar o impacto em HPN, R\$ 1.323.580442,9)</li> <li>○ Cenário difusão lenta: R\$ 1.686.602.507,9 (ao considerar o impacto em HPN, R\$ 1.090.500.308,90)</li> </ul> </li> </ul> |

SUS: Sistema Único de Saúde; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

## 7.1. Objetivo

Conduzir uma análise de impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe na linha de cuidado de pacientes com SHUa em pacientes adultos e pediátricos. Como mencionado na ACU, a plasmaferese está atualmente disponível no SUS e foi escolhido como comparador para esta avaliação. A análise de impacto orçamentário foi conduzida em consonância com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, elaboradas pelo Ministério da Saúde (151).

## 7.2. Métodos

### 7.2.1. População

A análise foi segmentada para duas populações:

[1] Pacientes adultos com SHUa e idade média de 29,7 anos e peso de 61,9 kg

[2] Pacientes pediátricos com SHUa e idade média de 4,9 anos e peso de 18,1 kg

### 7.2.2. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde – SUS.

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### **7.2.3. Comparadores**

A plasmaferese foi escolhida como comparador adequado para ravulizumabe na inexistência de um PCDT para SHUa, baseado em diretrizes e publicações internacionais (112,137), bem como sua disponibilidade no SUS.

### **7.2.4. Horizonte temporal**

Foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

### **7.2.5. Taxa de desconto**

Não foram aplicadas taxas de desconto.

### **7.2.6. Desfechos**

Os desfechos desta análise são custos da plasmaferese e ravulizumabe comparados, expressos em unidade monetária (real, R\$), em horizonte de 5 anos.

### **7.2.7. Estimativa de pacientes no modelo**

#### **7.2.7.1. Demanda epidemiológica**

No cenário base, os pacientes foram estimados por demanda epidemiológica. O ponto inicial da estimativa foi a população projetada pelo IBGE para o ano de 2024, de 217.684.462 indivíduos (152).

Como discutido na seção de epidemiologia, considerou-se os mesmos estudos utilizados na análise realizada para o relatório de incorporação do eculizumabe para SHUa em 2019 (153), números que estão em linha com o guidance da National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (26). É considerado uma faixa de prevalência média entre 2,7 e 5,5 (média 4,1) casos por milhão de habitantes e incidência de cerca de 0,4 casos a cada um milhão de habitantes. Em vista de ser uma doença ultra rara e de difícil diagnóstico, um número menor de pacientes com SHUa é esperado no país, impulsionado em parte em razão de disparidades no cuidado existentes para doenças raras no território nacional (154) ou na América Latina como um todo (155). Desta forma, utilizamos, para o cenário base, a prevalência média entre o limite inferior (de 2,7 casos para cada milhão de habitantes) e o limite superior (de 5,5 casos para cada milhão de habitantes) sendo avaliado o impacto dessa variação entre o limite inferior e superior na análise de sensibilidade univariada.

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Tomando todos estes dados e assumindo que 100% dos pacientes SHUa são diagnosticados e efetivamente tratados de acordo com sua elegibilidade, o número inicial de pacientes é 893.

Para a população considerada no modelo, foi utilizado a estimativa de população anual do Brasil feita pelo IBGE com uma projeção até 2060, os valores para 2024 até 2028 estão disponíveis na Tabela 42.

**Tabela 42 – População de indivíduos projetados ano-a-ano**

| 2024        | 2025        | 2026        | 2027        | 2028        |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 217.684.462 | 219.029.093 | 220.316.530 | 221.545.234 | 222.713.669 |

A partir deste número, determinamos o número de novos pacientes, ajustando o crescimento de pacientes segundo a incidência. Como explicado acima, assumimos o valor de incidência considerado pelo NICE e CONITEC na avaliação do eculizumabe, correspondente a 0,00004% da população. O número de pacientes ano-a-ano, com o mesmo perfil estimado pela prevalência, está resumido na Tabela 43 (156).

**Tabela 43 – População de pacientes elegíveis no período de 2024-2028**

|  | 2024       | 2025       | 2026         | 2027         | 2028         |
|--|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| Pacientes atualmente em tratamento     | 893        | 893        | 980          | 1.068        | 1.157        |
| Novos pacientes                        | 0          | 88         | 88           | 89           | 89           |
| Total de pacientes elegíveis ano-a-ano | <b>893</b> | <b>980</b> | <b>1.068</b> | <b>1.157</b> | <b>1.246</b> |

#### 7.2.8. Custos

Os custos, suas fontes e as suposições foram abordadas em detalhes na ACU, item 6.3.1.5 deste documento, sendo adotados na íntegra. Algumas particularidades quanto a posologia dos medicamentos é descrita abaixo.

#### 7.2.9. Posologia

As posologias de ravulizumabe, como na análise anterior, foram baseadas em sua bula (136) e a quantidade de frascos, bem como o custo anual das terapias, foi resumida na Tabela 26.

No entanto, algumas suposições foram adotadas. A primeira delas é a de que, uma parcela dos pacientes de plasmaferese que a princípio iniciariam o próximo ano sob plasmaferese, realizam a troca da terapia para ravulizumabe. Desta forma, a população de

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

ravulizumabe aumenta tanto pela incidência, como pela permuta de pacientes de plasmaferese que migram para o novo tratamento, enquanto a plasmaferese só diminui. A parcela de pacientes que permuta de terapia é orientada pelo market share de cada medicamento, como será abordado a seguir.

Optou-se por considerar 100% dos novos pacientes iniciando com ravulizumabe (cenário base) pois, como demonstrado anteriormente, a tecnologia apresenta robusta superioridade em eficácia, entregando uma grande quantidade de anos de vida ganho com qualidade (QALY). Dificilmente um médico optaria por iniciar um tratamento com plasmaferese tendo disponível ravulizumabe.

Além disso, o peso dos pacientes foi determinado segundo o Registro Brasileiro de SHUa, como abordado no item 6.3.1.1. Considerou-se também o número amostral de pacientes adultos e pediátricos reportados no registro para orientar os percentuais de cada coorte na AIO, sendo de 35 pacientes para a coorte pediátrica (46,7%) e 40 pacientes para a coorte adulta (53,3%).

#### 7.2.10. Descontinuação e recidiva

Utilizou-se a mesma premissa de descontinuação e recidiva presente no modelo da ACU (itens 6.3.1.2.3 e 6.3.1.2.4, respectivamente). Para a descontinuação, que utilizou os dados do Registro Global de SHUa, isolou-se o efeito em um horizonte de 5 anos para as populações pediátrica (46,7%) e adulta (53,3%) para que pudessem ser estimados de forma adequada na AIO, por ano, cuja ponderação gerou a Tabela 44.

**Tabela 44 – Taxa de descontinuação estimada para 2024-2028, segundo o Registro Global de SHUa**

|  | 2024      | 2025       | 2026       | 2027       | 2028       |
|--|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Taxas de descontinuação do CEM de Adultos: | 0%        | 31%        | 34%        | 34%        | 34%        |
| Taxas de descontinuação do CEM Pediátrico: | 0%        | 25%        | 29%        | 31%        | 31%        |
| <b>Taxas de descontinuação ponderada:</b>  | <b>0%</b> | <b>28%</b> | <b>31%</b> | <b>33%</b> | <b>33%</b> |

Em relação a recidiva foi observado que, na ponderação dos estudos observados, 25,4% dos pacientes recaíram em 26,5 meses de acompanhamento médio ponderado. Transformando este dado em taxa anual, o resultado apresenta cerca de 14,0% de recidiva por ano, aplicado de forma constante no horizonte de tempo.

Para a dinâmica de cálculos, a descontinuação só se aplica aos pacientes que continuam a terapia por pelo menos um ano e a recidiva se aplica somente a pacientes que descontinuaram no ano anterior da análise.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

### 7.2.11. Custos da plasmaferese e dos estados de saúde de SHUa

Para cálculo dos custos da plasmaferese e dos estados de saúde de cada comparador, realizou-se uma extração dos dados, sem aplicação de descontos anuais, mortalidade por quaisquer causa (basal ou em excesso) ou descontinuação dos pacientes (e, por consequência, sem recidivas) para que esta última pudesse ser aplicada diretamente na AIO e não haver duplicidade.

### 7.2.12. Custos de ravulizumabe da ACU vs AIO

É possível também extrair os custos de ravulizumabe diretamente do modelo, isolando-se os efeitos do desconto, mortalidade e descontinuação, como no item 7.2.11, no entanto existem algumas limitações.

A primeira é que ravulizumabe está associado a uma dose maior no primeiro ano referente ao período de indução da medicação, e este efeito é contabilizado apenas uma vez durante o modelo da ACU. Na AIO, a cada nova entrada de pacientes, sejam eles naïve ou que tenham recaído, este efeito deve ser aplicado. Assim, adotou-se essa estimativa para o cenário base.

A segunda é a de que o custo do paciente na ACU é constante para adultos e variável pelo peso em pacientes pediátricos até que atingida a fase adulta (18 ou mais). Para endereçar este ponto, realizou-se uma extração dos anos com escalada de posologia da população pediátrica para calcular seu efeito sobre o custo anual da medicação em um horizonte de 5 anos, indicando os percentuais de cada faixa por ano (Tabela 465).

**Tabela 45 – Variação das faixas posológicas da população pediátrica ao longo de 5 anos na ACU**

| Crescimento de faixa posológica do CEM (somente pediátrico) | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|---|------|------|------|------|------|
| ≥ 10 a < 20   | 100% | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   |
| ≥ 20 a < 30   | 0%   | 100% | 100% | 0%   | 0%   |
| ≥ 30 a < 40   | 0%   | 0%   | 0%   | 100% | 100% |

Assim, acresceu-se essa opção para endereçar o efeito do crescimento de peso da população pediátrica. Este efeito é refletido diretamente no custo da terapia, sendo ponderado pelos percentuais de cada coorte (46,7% pediátrica, no cenário base) com ravulizumabe, que ainda possui diferentes custos em anos pares e ímpares (Tabela 476).

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 46 – Comparação do efeito de crescimento da população pediátrica sobre o custo anual da terapia com ravulizumabe**

| Medicamento   | Dose total anual | Quantidade de frascos | Custo anual da droga (R\$) |
|---|------------------|-----------------------|----------------------------|
| <b>Ravulizumabe (sem crescimento da população pediátrica)</b> |                  |                       |                            |
| Manutenção – Anos Ímpares                                     | 15.960           | 53                    | 728.252,6                  |
| Manutenção - Anos Pares                                       | 14.200           | 47                    | 647.944,8                  |
| Novos Pacientes   | 17.680           | 59                    | 806.802,5                  |
| <b>Ravulizumabe (com crescimento da população pediátrica)</b> |                  |                       |                            |
| Manutenção – Anos Ímpares                                     | 19.320           | 64                    | 881.570,5                  |
| Manutenção - Anos Pares                                       | 16.664           | 56                    | 760.378,4                  |
| Novos Pacientes   | 21.208           | 71                    | 967.782,0                  |

Esse ajuste foi considerado no cenário base.

### 7.3. Market share

Foram considerados dois diferentes cenários: o cenário base e o cenário de difusão lenta, como observado na Tabela 47.

**Tabela 47 – Market share proposto**

| Cenários             | 2024  | 2025  | 2026  | 2027  | 2028  |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Cenário base</b>  |       |       |       |       |       |
| Plasmaferese         | 50,0% | 42,5% | 35,0% | 27,5% | 20,0% |
| Ravulizumabe         | 50,0% | 57,5% | 65,0% | 72,5% | 80,0% |
| <b>Difusão lenta</b> |       |       |       |       |       |
| Plasmaferese         | 55,0% | 50,0% | 45,0% | 40,0% | 35,0% |
| Ravulizumabe         | 45,0% | 50,0% | 55,0% | 60,0% | 65,0% |

Em essência, o market share delinea a distribuição de pacientes entre as tecnologias a cada ano. Para novos pacientes, foi considerando que o tratamento deve ser iniciado com ravulizumabe. Desta forma, os dados sumarizados estão expostos abaixo considerando os cenários sem ravulizumabe, com ravulizumabe (cenário base) e com Ravulizumabe (difusão lenta) (Tabela 48, 49 e 50):

**Tabela 48 – Dinâmica de pacientes no cenário sem ravulizumabe**

| Cenário sem ravulizumabe                    | 2024       | 2025       | 2026         | 2027         | 2028         |
|---|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| Pacientes atuais ou que continuam a terapia | 893        | 893        | 980          | 1.068        | 1.157        |
| Novos pacientes                             | 0          | 88         | 88           | 89           | 89           |
| <b>Total de pacientes com SHUa</b>          | <b>893</b> | <b>980</b> | <b>1.068</b> | <b>1.157</b> | <b>1.246</b> |

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

**Tabela 49 – Dinâmica de pacientes no cenário base**

| Cenário com ravulizumabe   | 2024       | 2025       | 2026       | 2027       | 2028       |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Pacientes atuais ou que continuam a terapia  | 893        | 893        | 854        | 811        | 775        |
| Pacientes atuais ou que continuam com plasmaferese                                   | 893        | 446        | 379        | 312        | 245        |
| Pacientes atuais ou que continuam com ravulizumabe                                   | 0          | 446        | 475        | 498        | 530        |
| Pacientes que permutam para ravulizumabe   | 446        | 67         | 67         | 67         | 67         |
| Novos pacientes  | 0          | 88         | 88         | 89         | 89         |
| Novos pacientes sob plasmaferese   | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| Novos pacientes sob ravulizumabe   | 0          | 88         | 88         | 89         | 89         |
| Pacientes que descontinuam ravulizumabe  | 0          | 126        | 150        | 163        | 173        |
| Pacientes que, ao descontinuar, têm recidiva e retomam o tratamento com ravulizumabe | 0          | 0          | 18         | 39         | 61         |
| <b>Total de pacientes sob plasmaferese</b>   | <b>446</b> | <b>379</b> | <b>312</b> | <b>245</b> | <b>179</b> |
| <b>Total de pacientes sob ravulizumabe</b>   | <b>446</b> | <b>475</b> | <b>498</b> | <b>530</b> | <b>574</b> |
| <b>Total de pacientes com SHUa</b>   | <b>893</b> | <b>854</b> | <b>811</b> | <b>775</b> | <b>752</b> |

**Tabela 50 – Dinâmica de pacientes no cenário difusão lenta**

| Cenário com ravulizumabe   | 2024       | 2025       | 2026       | 2027       | 2028       |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Pacientes atuais ou que continuam a terapia  | 893        | 893        | 867        | 838        | 819        |
| Pacientes atuais ou que continuam com plasmaferese                                   | 893        | 491        | 446        | 402        | 357        |
| Pacientes atuais ou que continuam com ravulizumabe                                   | 0          | 402        | 421        | 437        | 462        |
| Pacientes que permutam para ravulizumabe   | 402        | 45         | 45         | 45         | 45         |
| Novos pacientes  | 0          | 88         | 88         | 89         | 89         |
| Novos pacientes sob plasmaferese   | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| Novos pacientes sob ravulizumabe   | 0          | 88         | 88         | 89         | 89         |
| Pacientes que descontinuam ravulizumabe  | 0          | 113        | 132        | 143        | 151        |
| Pacientes que, ao descontinuar, têm recidiva e retomam o tratamento com ravulizumabe | 0          | 0          | 16         | 34         | 55         |
| <b>Total de pacientes sob plasmaferese</b>   | <b>491</b> | <b>446</b> | <b>402</b> | <b>357</b> | <b>312</b> |
| <b>Total de pacientes sob ravulizumabe</b>   | <b>402</b> | <b>421</b> | <b>437</b> | <b>462</b> | <b>499</b> |
| <b>Total de pacientes com SHUa</b>   | <b>893</b> | <b>867</b> | <b>838</b> | <b>819</b> | <b>811</b> |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

É importante salientar que, no cenário sem ravulizumabe, 100% dos pacientes são tratados com plasmaferese, uma vez que se trata da única alternativa para pacientes com SHUa elegíveis ao tratamento com complemento.

#### 7.4. Análise de sensibilidade

A ASU considerou a mesma variação percentual dos parâmetros da análise de 20% da ACM, exceto para os limites de prevalência, como explicado em seções anteriores. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível. Foram selecionados: o custo dos medicamentos, a incidência e a prevalência de SHUa, assim como as distribuições de peso de ravulizumabe entre os intervalos de 10-20 kg e 60-100 kg, as taxas de descontinuação da AIO e a taxa de recidiva, conforme disposto na Tabela 51.

**Tabela 51 – Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da AIO**

| Parâmetros                    | Valor Base    | Limite Inferior | Limite Superior |
|-------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Custo de ravulizumabe         | R\$ 13.688,73 | R\$ 10.950,98   | R\$ 16.426,47   |
| Prevalência de SHUa           | 0,00041%      | 0,000270%       | 0,000550%       |
| Incidência de SHUa            | 0,00004%      | 0,000032%       | 0,000048%       |
| % ≥ 10 a < 20 kg              | 46,7%         | 37,3%           | 56,0%           |
| % ≥ 60 a < 100 kg             | 53,3%         | 42,7%           | 64,0%           |
| % de descontinuação no 2º ano | 24,8%         | 19,9%           | 29,8%           |
| % de descontinuação no 3º ano | 27,4%         | 22,0%           | 32,9%           |
| % de descontinuação no 4º ano | 28,8%         | 23,1%           | 34,6%           |
| % de descontinuação no 5º ano | 29,5%         | 23,6%           | 35,4%           |
| % de recidiva                 | 14,0%         | 11,2%           | 16,8%           |

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

#### 7.5. Resultados

Foram construídos 4 cenários de Impacto Orçamentário combinando 2 cenários de market share (cenário base, difusão lenta) e 2 cenários de descontinuação (baseado no Registro Global de SHUa e Registro Brasileiro de SHUa/painel de especialistas).

Entre os resultados, o cenário de descontinuação baseado no Registro Global de SHUa (cenário base de descontinuação) e taxa de difusão lenta apresenta o menor impacto orçamentário incremental (Tabela 52).

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



**Tabela 52 – Resumo do impacto orçamentário incremental nos cenários avaliados.**

| Impacto Orçamentário em Milhões de R\$ |   |               |   |               |
|--|---|---------------|---|---------------|
| Cenários                               | Descontinuação pelo Registro Global de SHUa<br>(Cenário base de descontinuação) |               | Descontinuação pelo Registro BR de SHUa |               |
|  | Cenário base de market share  | Difusão lenta | Cenário base de market share            | Difusão lenta |
| 2024                                   | R\$ 334   | R\$ 300       | R\$ 334                                 | R\$ 300       |
| 2025                                   | R\$ 291   | R\$ 257       | R\$ 336                                 | R\$ 297       |
| 2026                                   | R\$ 315   | R\$ 275       | R\$ 390                                 | R\$ 341       |
| 2027                                   | R\$ 324   | R\$ 281       | R\$ 414                                 | R\$ 361       |
| 2028                                   | R\$ 350   | R\$ 303       | R\$ 446                                 | R\$ 387       |
| <b>Total<br/>(2024-2028)</b>           | R\$ 1.615   | R\$ 1.416     | R\$ 1.920                               | R\$ 1.686     |

#### 7.5.1. Cenário base de market share

As taxas de difusão da tecnologia de cada cenário serviram de base para determinar quantos pacientes seriam elegíveis a tratar com ravulizumabe e plasmaferese, porém como trabalhou-se com um pressuposto de todos os pacientes novos iniciando o tratamento com ravulizumabe e existindo a opção de descontinuação do tratamento, o market share final de pacientes tratados resulta diferente e é apresentado na Tabela 53 para o cenário base e Tabela 55 para o cenário de difusão lenta. Os resultados de impacto orçamentário incremental para o cenário base e difusão lenta com os dois cenários de descontinuação são apresentados na Tabela 54 e 56.

**Tabela 53 – Distribuição de pacientes tratados com ravulizumabe e plasmaferese considerando market share de pacientes em tratamento como cenário base**

| Distribuição de pacientes tratados | 2024  | 2025  | 2026  | 2027  | 2028  | Total(2024-2028) |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| % tratado com plasmaferese         | 50,0% | 44,4% | 38,5% | 31,7% | 23,7% | 38,2%            |
| % tratado com ravulizumabe         | 50,0% | 55,6% | 61,5% | 68,3% | 76,3% | 61,8%            |

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

**Tabela 54 – Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base de market share**

| Impacto orçamentário  | 2024               | 2025               | 2026               | 2027               | 2028               | Total(2024-2028)     |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Cenário base de descontinuação (Registro Global de SHUa)</b> |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
| Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)          | 205.087.096        | 167.300.553        | 159.393.905        | 150.244.370        | 143.175.211        | 825.201.135          |
| Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)          | 537.803.191        | 458.472.721        | 474.205.698        | 474.103.504        | 493.279.883        | 2.437.864.997        |
| <b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>                   | <b>334.046.774</b> | <b>291.395.811</b> | <b>315.020.454</b> | <b>324.052.365</b> | <b>350.282.811</b> | <b>1.614.798.214</b> |
| <b>Descontinuação segundo Registro BR de SHUa e painel</b>      |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
| Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)          | 205.087.096        | 167.300.553        | 159.393.905        | 150.244.370        | 143.175.211        | 825.201.135          |
| Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)          | 537.803.191        | 502.984.057        | 548.768.702        | 564.321.188        | 588.872.287        | 2.742.749.425        |
| <b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>                   | <b>334.046.774</b> | <b>335.907.147</b> | <b>389.583.458</b> | <b>414.270.048</b> | <b>445.875.215</b> | <b>1.919.682.642</b> |

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

### 7.5.2. Difusão lenta

**Tabela 55 – Distribuição de pacientes tratados com ravulizumabe e plasmaferese considerando market share de pacientes em tratamento como difusão lenta**

| Distribuição de pacientes tratados | 2024  | 2025  | 2026  | 2027  | 2028  | Total (2024-2028) |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| % tratado com plasmaferese         | 55,0% | 51,5% | 47,9% | 43,6% | 38,5% | 47,5%             |
| % tratado com ravulizumabe         | 45,0% | 48,5% | 52,1% | 56,4% | 61,5% | 52,5%             |

**Tabela 56. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário considerando o cenário de difusão lenta para o market share**

| Impacto orçamentário | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Total (2024-2028) |
|----------------------|------|------|------|------|------|-------------------|
|                      |      |      |      |      |      |                   |

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

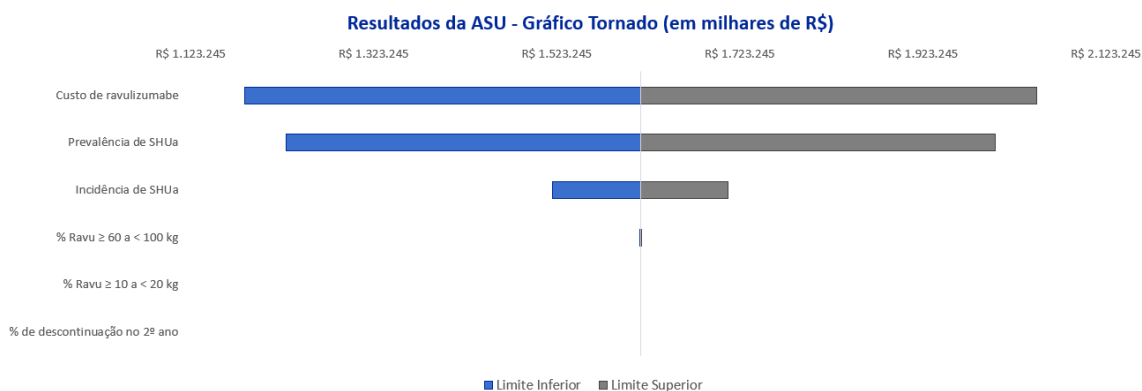
| Cenário base de descontinuação (Registro Global de SHUa) |                    |                    |                    |                    |                    |                        |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)   | 205.087.096        | 167.300.553        | 159.393.905        | 150.244.370        | 143.175.211        | 825.201.135            |
| Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)   | 504.398.514        | 423.873.123        | 434.028.326        | 431.272.474        | 445.901.930        | 2.239.474.366          |
| <b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>            | <b>300.642.096</b> | <b>256.796.213</b> | <b>274.843.082</b> | <b>281.221.335</b> | <b>302.904.857</b> | <b>1.416.407.583</b>   |
| Descontinuação segundo Registro BR de SHUa e painel      |                    |                    |                    |                    |                    |                        |
| Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)   | 205.087.096        | 167.300.553        | 159.393.905        | 150.244.370        | 143.175.211        | 825.201.135            |
| Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)   | 504.398.514        | 463.933.313        | 500.396.826        | 511.019.115        | 529.921.524        | 2.509.669.291          |
| <b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>            | <b>300.642.096</b> | <b>296.856.403</b> | <b>341.211.582</b> | <b>360.967.975</b> | <b>386.924.451</b> | <b>1.686.602.507,9</b> |

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

### 7.5.3. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada (ASU) avaliou o limite inferior e superior para os parâmetros apresentados na Apêndice II, utilizando uma variação de 20% em relação ao valor base. Os resultados são apresentados em forma de gráficos de tornado, mostrando os cinco parâmetros com maior sensibilidade na análise, do mais sensível ao menos sensível. Os resultados estão disponíveis na figura abaixo (Figura 28).

**Figura 28. Resultado do impacto orçamentário para a análise de sensibilidade univariada**



### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 8. COMPARTILHAMENTO DE RISCO POR VOLUME

Como observado na análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário, a prevalência de SHUa é um dos fatores mais sensíveis. Os dados de prevalência de SHUa utilizados nesta análise foram baseados na média dos mesmos dados utilizados na avaliação de eculizumabe para SHUa em 2019 e NICE em 2015: 2,7-5,5 casos por milhão de habitantes (média de 4,1 casos por milhão de habitantes) (26,153).

Buscando mitigar a incerteza que esta variação pode apresentar no resultado da análise de impacto orçamentário devido a sua alta relevância na análise de sensibilidade univariada e garantir que os resultados de impacto orçamentário apresentados neste dossiê sejam exequíveis, a AstraZeneca propõe um compartilhamento de risco por volume baseado na quantidade de pacientes (traduzidos em números de frascos para facilitar o trabalho administrativo) que usariam ravulizumabe no cenário base desta análise.

O cenário base prevê-se que 446 pacientes estariam utilizando ravulizumabe no primeiro ano e 475 no segundo ano. Aplicando as premissas da análise de custo-utilidade apresentada acima que 46,7% da população de SHUa é pediátrica e 53,3% é adulta, com um peso ponderado pela idade e sexo de 18,1 kg e 61,9 kg, respectivamente, a quantidade de frascos anual para pacientes adultos e pediátricos é apresentada na tabela 58.

**Tabela 57 – Quantidade de frascos de ravulizumabe por ano de acordo com o perfil da população do Registro Brasileiro de SHUa.**

| <b>Premissas</b>   | <b>Adultos</b> | <b>Crianças</b> |
|--|----------------|-----------------|
| Registro Brasileiro de SHUa (n,%)  | 50 (53,3%)     | 35 (46,7%)      |
| Peso ponderado por idade e sexo (kg)   | 61,9           | 18,1            |
| Quantidade de frascos anual de ravulizumabe no 1º ano de tratamento de acordo com peso | 86             | 28              |
| Quantidade de frascos anual de ravulizumabe nos anos de manutenção de acordo com peso  | 71,5           | 24              |

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Aplicando a quantidade de frasco anual de ravulizumabe na população projetada que estariam utilizando ravulizumabe no 1º e 2º ano desta análise de impacto orçamentário, o volume de frascos seria 26.284 e 23.712 respectivamente conforme demonstrado na Tabela 58.

**Tabela 58 – Quantidade de frascos de ravulizumabe por ano de acordo com a população do cenário base da análise de impacto orçamentário.**

| Cenário base da análise de impacto orçamentário                               | 1º ano           |                      | 2º ano           |                      |
|---|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|   | População adulta | População pediátrica | População adulta | População pediátrica |
| Pacientes utilizando ravulizumabe   | 446              |                      | 475              |                      |
| Pacientes   | 238              | 208                  | 253              | 222                  |
| Quantidade de frascos dos pacientes no 1º ano de tratamento                   | 20.457           | 5.828                |                  |                      |
| Pacientes que continuam com ravulizumabe                                      |                  |                      | 238              | 208                  |
| Quantidade de frascos de manutenção dos pacientes que continuam em tratamento |                  |                      | 17.007           | 4.995                |
| Novos pacientes em tratamento com ravulizumabe                                |                  |                      | 15               | 14                   |
| Quantidade de frascos dos novos pacientes no 1º ano de tratamento             |                  |                      | 1330             | 379                  |
| Total de frascos anual por população  | 20.457           | 5.828                | 18.338           | 5.374                |
| Total de frascos anual  | 26.284           |                      | 23.712           |                      |

A partir de outras experiências aprovadas pela Conitec de compartilhamento de risco por volume, no cenário de enfermidades raras, utilizou-se como referência o relatório de incorporação de Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I (157) . O compartilhamento de risco por volume está descrito no relatório da seguinte maneira:

*“Nesse cenário o número de tratamentos nos primeiros dois anos após a incorporação seria de 316. Considerando os dois cenários, o demandante propõe: nos dois primeiros anos de incorporação no SUS, o volume máximo de 250 tratamentos; e o fornecimento de 40 (16%) tratamentos adicionais sem custo para o Ministério da Saúde, caso tal limite de 250 tratamentos seja ultrapassado no período determinado. “*

**CONFIDENCIAL**


Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Da mesma maneira, buscando mitigar as incertezas dos dados de prevalência de pacientes de SHUa no Brasil e possibilitando uma maior previsibilidade ao Ministério da Saúde, a AstraZeneca propõe um volume a ser consumido para o tratamento da SHUa de 26.284 frascos nos 12 primeiros meses de incorporação e 23.712 frascos entre os meses 13 a 24; caso este limite seja ultrapassado no período determinado, a AstraZeneca garante um fornecimento de até 4.205 frascos (16%) referente aos 12 primeiros meses e até 3.794 frascos (16%) entre os meses 13 e 24, caso o volume ultrapassar o proposto pela empresa.

Devido a ravulizumabe estar incorporado para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, a empresa propõe que o acompanhamento do volume de frascos consumido pelos pacientes de SHUa seja realizado através do Datasus e, caso o volume proposto nos 12 primeiros meses seja ultrapassado, a quantidade de frascos a serem fornecidas sem custos para o Ministério da Saúde ocorra na vigência do próximo contrato após consolidação dos dados por ambas as partes. Da mesma maneira, propõe-se a realização para o período de 13 a 24 meses.

Desta maneira, a AstraZeneca reafirma seu compromisso com os pacientes de SHUa, buscando de forma respeitosa e parceira, soluções inovadoras que possibilitem o acesso dos pacientes à ravulizumabe, uma tecnologia que muda a história natural da doença. De forma complementar, busca garantir previsibilidade e segurança à plenária da Conitec com relação ao cenário base de impacto orçamentário apresentado neste dossiê.

**Figura 30.** Proposta de risco compartilhado por teto de pacientes/frascos – ano 1.



| <b>Ano 1</b>          | Cenário abaixo do gatilho de pacientes | Cenário 1 - Limiar do gatilho | Cenário intermediário | Cenário 2 - Máximo do gatilho (16% do total) |
|-----------------------|--|-------------------------------|-----------------------|--|
| Pacientes tratados    | 300                                    | 446                           | 500                   | 517  |
| Pacientes pagos       | 300                                    | 446                           | 446                   | 446  |
| Pacientes bonificados | 0                                      | 0                             | 54                    | 71   |
| Frascos entregues     | 17.680                                 | <b>26.284</b>                 | <b>29.466</b>         | <b>30.468</b>                                |
| Frascos pagos         | 17.680                                 | <b>26.284</b>                 | <b>26.284</b>         | <b>26.284</b>                                |
| Frascos bonificados   | 0                                      | 0                             | <b>3.182</b>          | <b>4.205</b>                                 |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 9. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS

---

### *9.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE*

Em maio de 2021, o NICE recomendou a incorporação do ravulizumabe como opção para o tratamento de SHUa em indivíduos com peso  $\geq 10$  kg, que não receberam tratamento prévio com inibidor do complemento ou que tiveram resposta a pelo menos 3 meses de tratamento com eculizumabe. As razões para recomendação foram devido a posologia do ravulizumabe, com infusões a cada 8 semanas em comparação com infusões a cada 2 semanas no tratamento com eculizumabe, o que propicia melhora na qualidade de vida dos pacientes. Evidências dos ensaios clínicos sugerem que ravulizumabe é eficaz no tratamento de SHUa, apesar de não haver estudos comparando diretamente ravulizumabe com eculizumabe, os resultados de comparações indiretas indicam que ambos são igualmente eficazes (111).

### *9.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*

Recentemente, em novembro de 2022, o CADTH recomendou o reembolso do ravulizumabe para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos (com 1 mês de idade ou mais) com SHUa para inibir a MAT com base em algumas condições previamente estabelecidas. O CADTH reconheceu que SHUa é uma condição rara, que ravulizumabe apresenta eficácia semelhante ao eculizumabe, efeitos adversos toleráveis e uma frequência de administração menor, acarretando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (158).

### *9.3. Scottish Medicines Consortium – SMC*

O SMC recomendou o ravulizumabe para uso restrito no NHS Escócia para o tratamento de SHUa em indivíduos com peso  $\geq 10$  kg, que não receberam tratamento prévio com inibidor do complemento ou que tiveram resposta a pelo menos 3 meses de tratamento com eculizumabe. A recomendação baseou-se nos estudos de fase 3 que mostraram o efeito benéfico do tratamento com ravulizumabe na resposta completa à MAT (159).

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Os principais ensaios clínicos realizados apresentaram resultados de eficácia e segurança favoráveis ao ravulizumabe em relação a história natural da doença, visto a melhora da resposta a MAT, parâmetros hematológicos e da função renal em pacientes com SHUa (8,10). As diversas diretrizes e consensos médicos internacionais recomendam o tratamento com inibidores C5 para SHUa, configurando-se como uma opção terapêutica para pacientes com a doença (12,14,42). Ravulizumabe mostrou uma interrupção rápida e sustentada do processo de MAT e foi associado a melhorias significativas a longo prazo na função renal, à interrupção da terapia com plasma e a reduções importantes na necessidade de diálise. Além disso, foi bem tolerado e seguro, com a maioria dos eventos adversos de gravidade leve a moderada. Portanto, a incorporação do ravulizumabe no SUS para pacientes adultos e pediátricos representa uma estratégia complementar, eficaz e segura para o tratamento de SHUa.

Na análise de custo utilidade realizada considerando um horizonte de tempo “lifetime” e um desconto de 46,8% em relação ao preço PMVG sem imposto de ravulizumabe, observou-se ganhos significativos em relação a anos de vida ganho (5,84 anos para a população adulta e 10,98 anos ganho para a população pediátrica) e anos de vida ganho ajustado pela qualidade (relevantes 4,33 QALY para adultos e 9,21 QALY para a população pediátrica), resultando em um aumento de 80% e 131%, respectivamente, em relação ao tratamento padrão atual, além de demonstrar um potencial de reduzir em mais de 80% o número de mortes de adultos e crianças em 5 anos.

A razão de custo utilidade incremental encontrada foi de 824.036 R\$/QALY para crianças e 1.262.212 R\$/QALY para adultos.

Para o modelo de impacto orçamentário, foi identificado nos cenários avaliados, diferentes resultados, com o menor sendo para o cenário base de descontinuação com difusão lenta de market share, com cerca de R\$ 1.416.407.583,1. O cenário base (para descontinuação e taxa de difusão da tecnologia) apresenta um impacto de R\$ 1.614.798.214 em cinco anos.

O desconto incremental proposto para a incorporação de ravulizumabe para SHUa, apresenta um potencial de gerar economia de R\$ 596 milhões na linha de cuidado de HPN, reduzindo o impacto orçamentário para R\$ 1.018.696.016 no cenário base, cenário que a AstraZeneca busca garantir a execução deste cenário, ao propor um compartilhamento de risco

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



por volume. Somando a isso, ravulizumabe está associada a um forte incremento de QALY, em todos os cenários, tanto para adultos como crianças, assim como uma redução significativa na mortalidade.

Ao considerar a economia que será gerada na linha de cuidado de HPN com o desconto incremental proposto para a incorporação de ravulizumabe para SHUa, além da maior previsibilidade e segurança nos resultados apresentados de impacto orçamentário através da proposta de compartilhamento de risco por volume, a incorporação de ravulizumabe trará um grande impacto para o paciente com SHUa no SUS.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## 11. REFERÊNCIAS

---

1. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018;94(2):408–18.
2. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest.* 2017;152(2):424–34.
3. Helena Vaisbich M, Gustavo Modelli de Andrade L, Diego Miranda de Menezes Neves P, Monteiro Pereira Palma L, Cristina Ribeiro de Castro M, Augusto Braga Silva C, et al. Baseline characteristics and evolution of Brazilian patients with atypical hemolytic uremic syndrome: first report of the Brazilian aHUS Registry. *Clinical Kidney Journal.* 2022;15(8):1601–11.
4. Laurence J, Haller H, Mannucci P, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Essential Aspects of an Accurate Diagnosis. *Clinical advances in hematology & oncology.* 2016;14(11 (Suppl 11)):1–16.
5. Brasil SN de T. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em julho de 2024.
6. Brasil. Relatório de lista de espera por um transplante de órgão ou córnea (Brasil) - Série histórica 2008-2022. Sistema Nacional de Transplantes, 2023.
7. Ministério da Saúde (Brasil) S. PORTARIA SECTICS/MS Nº 10, DE 5 DE MARÇO DE 2024 [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sectics/ms-n-10-de-5-de-marco-de-2024-546841812>
8. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International.* 2020;97(6):1287–96.
9. Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney International Reports.* 2021;6(6):1603–13.
10. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International.* 2021;100(1):225–37.
11. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016/12/19 ed. 2017;91(3):539–51.
12. Cheong H, Jo S, Yoon S, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31:1516–28.
13. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. *Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan.* *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(7):536–43.

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

14. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421–47.
15. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–62.
16. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–59.
17. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(10):729–40.
18. Zuckerman R, Asif A, Costanzo EJ, Vachharajani T. Complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome and scleroderma renal crisis: a critical analysis of pathophysiology. *J Bras Nefrol*. 2018 May 7;40(1):77–81.
19. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(4):c219-235.
20. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Frontiers in pediatrics*. 2014 Jan;2:97.
21. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676–87.
22. NICE. Final evaluation determination Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. [NiceOrgUk/Guidance/Hst1/Documents/Atypical-Haemolytic-Uraemic-Syndrom](https://www.nice.org.uk/Guidance/Hst1/Documents/Atypical-Haemolytic-Uraemic-Syndrom). 2014;(November):1–43.
23. Muus P, Licht C, Goodship THJ, Greenbaum L, Bedrosian CL, Loirat C, et al. Eculizumab (ECU) Significantly Improves Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). *Blood*. 2011;118(21):4772–4772.
24. Mukherjee AA, Kandhare AD, Bodhankar SL. Evaluation of health-related quality of life in hemolytic uraemic syndrome patients treated with eculizumab : a systematic evaluation on basis of EMPRO. *Renal Failure*. 2018;0(0):107–18.
25. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney International*. 2019;95(6):1443–52.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Highly specialised technologies guidance: Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (HST1). 2015;
27. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. *Clinical Epidemiology*. 2020;12:295–305.
28. Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29 Suppl 4:iv1-8.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

29. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-Enteropathic Hemolytic Uremic Syndrome: Causes and Short-Term Course. 2004;43(6):976–82.
  30. Zimmerhackl L, Besbas N, Jungraithmayr T, van de Kar N, Karch H, Karpman D, et al. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(2):113–20.
  31. Claes KJ, Massart A, Collard L, Weekers L, Goffin E, Pochet JM, et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clinica Belgica.* 2018 Jan;73(1):80–9.
  32. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Canadian Medical Association Journal.* 2017 Jan;189(4):E153–9.
  33. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Internal medicine journal.* 2018;48(6):624–36.
  34. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2020 Sep;60(9):2047–57.
  35. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *Journal of nephrology.* 2017 Jun;30(3):347–62.
  36. Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome : a syndrome in need of clarity. 2019;12(3):338–47.
  37. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical hemolytic uremic syndrome: A brief review. *Hematology Reports.* 2017;9(2):62–7.
  38. Bresin E, Ruruli E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, De Cordoba SR, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2013 Feb;24(3):475–86.
  39. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;5(10):1844–59.
  40. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isabel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney International.* 2018;94(2):408–18.
  41. Bernabeu AIA, Escrivano TC, Vilarino MC. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron.* 2020 Nov;144(11):537–49.
  42. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15–39.
  43. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2010 Sep;36(6):673–81.
  44. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643–57.
- 

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

45. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014 Aug;371(7):654–66.
46. Progress M, Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. 2009;
47. Lok C, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1213–9.
48. Taylor C, Machin S, Wigmore S, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37–47.
49. Karkar A. Infection control guidelines in hemodialysis facilities. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(1):1–3.
50. Pfizer. Solu-Medrol Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection USP. Kirkland, Quebec; p. 37.
51. George J, Nester C. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). *UpToDate*. 2019;1–24.
52. Go R, Winters J, Leung N, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1189–211.
53. Niaudet P, Boyer O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. *UpToDate*. 2019;35.
54. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(10 (Suppl 15)):4–15.
55. Kavanagh D, Goodship T, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull*. 2006;77–78:5–22.
56. George J, Nester C. Thrombotic microangiopathies with acute kidney injury in adults. *UpToDate*. 2019;1–25.
57. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun;34(3):171–354.
58. Ariceta G, Besbas N, Jonhson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687–96.
59. Brunelli S, Claxton A, Mehta S, Anum E. Consequences of hemolytic uremic syndrome among hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2015;28(3):361–7.
60. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(6):704–12.
61. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013;13(3):663–75.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

62. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab Safety: 5-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney International Reports*. 2019 Aug;9.
63. Socie G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Bedrosian C, Gasteyger C, Mujeebuddin A, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *British Journal of Haematology*. 2019;185(2):297–310.
64. Licht C, Greenbaum L, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061–73.
65. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84–93.
66. Greenbaum L, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016;89(3):701–11.
67. Legendre C, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–81.
68. Ryan M, Donato BMK, Irish W, Gasteyger C, L'Italien G, Laurence J. Economic Impact of Early-in-Hospital Diagnosis and Initiation of Eculizumab in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *PharmacoEconomics*. 2020;38(3):307–13.
69. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, James Eggleston J, Cohen DJ, Licht C, et al. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney International Reports*. 2019 Mar;4(3):434–46.
70. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):125.
71. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021 May;137(18):2438–49.
72. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement Treatment in Atypical and Typical Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminars in Hematology*. 2018;55(3):150–8.
73. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(12):3337–54.
74. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Soliris® (eculizumab). Paris, France; 2018.
75. Wijnsma KL, Duineveld C, Volokhina EB, van den Heuvel LP, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;1–11.
76. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatric Nephrology*. 2018 Nov;1–17.
77. European Medicines Agency (EMA). Hexaxim - Summary of Product Characteristics.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

78. US Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. Soliris® (eculizumab) injection, for intravenous use. 2019.
79. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Jan;12(1):50–9.
80. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: A report of 10 cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(4):633–7.
81. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Salardi S, Ladisa V. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: An update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(1):172–3.
82. Ariceta G, Ardissino G, Sartz L, Fakhouri F, Gasteyger C, Al-Dakkak I. Thrombotic microangiopathy frequency in patients with atypical HUS: Discontinuing vs remaining on eculizumab treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29:44.
83. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. 2017 Aug;390(10095):681–96.
84. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DeLoughery TG. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *American Journal of Nephrology*. 2018;48(2):96–107.
85. Bouwmeester RN, Duineveld C, Wijnsma KL, Bemelman FJ, van der Heijden JW, van Wijk JAE, et al. Early Eculizumab Withdrawal in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Native Kidneys Is Safe and Cost-Effective: Results of the CUREiHUS Study. *Kidney Int Rep*. 2022 Oct 18;8(1):91–102.
86. Neto ME, de Moraes Soler L, Vasconcelos HVG, Nga HS, Bravin AM, Borges JCA, et al. Eculizumab interruption in atypical hemolytic uremic syndrome due to shortage: analysis of a Brazilian cohort. *Journal of Nephrology*. 2021;34(4):1373–80.
87. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome ( aHUS ) — a question to be addressed in a scientific way. 2019;
88. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS ONE*. 2018;13(4).
89. US Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. ULTOMIRIS® (ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use. 2020.
90. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics: Ultomiris (ravulizumab). 2019.
91. Andrien BA, Sheridan D, Tamburini P. Anti-C5 antibodies having improved pharmacokinetics. United States patent; US 9,079,949 B1, 2015.
92. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology*. 2007;25(11):1256–64.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

93. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Lasaro M, Bouchard K, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A next generation anti-C5 monoclonal antibody with improved pharmacokinetics and duration of action. Abstract. *Immunobiology*. 2016;221(10):1158.
94. Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, Larouche R, Yu ZX, Zhang Y, et al. First in Human Single-Ascending Dose Study: Safety, Biomarker, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of ALXN1210, a Humanized Monoclonal Antibody to C5, with Marked Half-Life Extension and Potential for Significantly Longer Dosing Intervals. *Blood*. 2015;126(23):4777.
95. Yang D, Giragossian C, Castellano S, Lasaro M, Xiao H, Saraf H, et al. Maximizing in vivo target clearance by design of pH-dependent target binding antibodies with altered affinity to FcRn. *mAbs*. 2017;9(7):1105–17.
96. ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços (Abril 2024) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
97. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
98. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MMM, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. Cochrane. 2022.
99. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
100. Brasil. M da Saúde. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. p. 0–72.
101. Pugh D, O’Sullivan ED, Duthie FAI, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;(3).
102. Gäckler A, Dobronravov V, La Manna G, Denker A, Liu P, Schoenermarck U, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with postpartum atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(SUPPL 3):iii120.
103. Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(4):889–98.
104. Dixon BP, Madris-Aris AD, Adams B, Kavanagh D, Kang HG, Wang J, et al. Two-Year Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults and Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Analysis of Two Phase 3 Studies. *Blood*. 2021 Nov;138(Supplement 1):769–769.
105. Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines*. 2020 Sep;8(9).
106. Tomazos I, Hatswell AJ, Cataland S, Chen P, Freemantle N, Lommele Å, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data. *Clinical Nephrology*. 2022;97(5):261–72.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



107. Cochrane. Risk of bias tools. 2022.
108. El Shafei AM, Soliman Hegazy I, Fadel FI, Nagy EM. Assessment of quality of life among children with end-stage renal disease: A cross-sectional study. *Journal of Environmental and Public Health*. 2018;2018.
109. Greenbaum LA, Licht C, Nikolaou V, Al-Dakkak I, Green J, Haas CS, et al. Functional Assessment of Fatigue and Other Patient-Reported Outcomes in Patients Enrolled in the Global aHUS Registry. *Kidney International Reports*. 2020;5(8):1161–71.
110. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(12):2449–63.
111. National Institute for health and care excellence (NICE). Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. 2021. p. 1–17.
112. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013 Nov 1;3(11):e003573.
113. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório Técnico nº 413: Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2018;
114. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014;
115. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: primeiros resultados. 2019;
116. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). TÁBUA DE MORTALIDADE IBGE 2021 - EXTRAPOLADA PARA AS IDADES ACIMA DE 80 ANOS. 2021;
117. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
118. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*. 2003 Jul 15;139(2).
119. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
120. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008;
121. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package, version 1.6.8. MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK. 2019;

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

122. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLOS ONE*. 2010 Apr 23;5(4):e10208.
123. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *American Society of Nephrology Clinical Journal*. 2010 Oct 1;5(10):1844–59.
124. Perkins RM, Reynolds JC, Ahuja TS, Reid T, Agodoa LY, Bohem EM, et al. Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 Jan 1;21(1):191–6.
125. ERA-EDTA Registry. Registry Annual Report 2017. 2019;
126. Alexion. Dados de pacientes do estudo C08-002 e C08-003. Data on file.
127. National Renal Complement Therapeutics Centre (NRCTC). The Annual Report of the National Renal Complement Therapeutics Centre 2018/19. 2019;
128. R7. Tempo de espera por transplante varia de 10 a 31 meses. 2023;
129. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(12):2449–63.
130. Licht C, Ardissino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrology*. 2015 Dec 10;16(1).
131. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14. 2013;
132. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JGG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Sep 21;18(1):310.
133. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLOS Medicine*. 2012 Sep 11;9(9):e1001307.
134. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
135. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, Miller B, Nikolaou V, Cohen D, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clinical kidney journal*. 2021 Jan 24;14(9):2075–84.
136. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Profissional de Saúde - ULTOMIRIS® (ravulizumabe). 2023;
137. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2010;36(6):673–81.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

138. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos Medicamentos e Órteses Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP). Tabela Unificada de Procedimentos. 2023;
139. Costa EP da SR, Arrais A da R. Custos da doação de sangue e dos hemocomponentes de um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. ENCONTRO DA REDE DISTRICTAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. 2018;13.
140. Fundação HEMOMINAS. Plasma fresco congelado.
141. Brasil M da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA. 2019;413–9.
142. Ministério da Economia. Painel de Preços - Materiais. 2022.
143. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a &#x201c;Kidney Disease: Improving Global Outcomes&#x201d; (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017 Mar 1;91(3):539–51.
144. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I, Testa S, Tel F, Griffini S, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014 Sep 1;12(9):1440–8.
145. Júnior CS de M, Fernandes NM da S, Colugnati FAB. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021 Apr 12;43(3):330–9.
146. Brand S, Caulliraux H, Araujo C, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016 Jun 1;32.
147. Ministério da Economia. Painel de Preços - Análise de materiais. 2023;
148. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Internações Hospitalares do SUS - Brasil - Valor por dia de internação. 2023.
149. Paulden M. Recent amendments to NICE’s value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2017 May 4;17(3):239–42.
150. Ministério da Saúde (Brasil) S de CT e IEstratégicosCN de I de T no S (CONITEC). O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022.
151. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1st ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.
152. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060.
153. Ministério da Saúde (Brasil) S de CT e IEstratégicosCN de I de T no S (CONITEC). Relatório nº 483: Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. 2019.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

154. Cunico C, Vicente G, Leite SN. Initiatives to promote access to medicines after publication of the Brazilian Policy on the Comprehensive Care of People with Rare Diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023;18(1):259.
155. Wainstock D, Katz A. Advancing rare disease policy in Latin America: a call to action. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2023 Feb 1;18.
156. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006 Nov;108(11):985.
157. CONITEC. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia. 2022.
158. CADTH. Ravulizumab Reimbursement Recommendation. Reimbursement Review. 2022.
159. SMC. ravulizumab 300mg/3mL and 1,100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®). 2021.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## APÊNDICE

### Apêndice I – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

| Título   | Ano  | Jornal                                     | Autores  | Webpage                        | Motivo da exclusão  |
|--|------|--|--|--------------------------------|---------------------|
| <b>One-year efficacy and safety of the long acting C5 inhibitor ravulizumab for treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome in adults</b>            | 2020 | <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> | Thomas Barbour, Marie Scully, Gema Ariceta, Spero Cataland, Katherine Garlo, Nils Heyne, Yoshitaka Miyakawa, Marc Vallee, Yosu Luque, Sung-Soo Yoon, Jan Menne, David Kavanagh | DOI:10.1093/ndt/gfaa139.S0054  | Resumo de Congresso |
| <b>One-year efficacy and safety of the long acting c5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome (AHUS) in adults</b> | 2020 | <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> | Barbour, T; Scully, M; Ariceta, G; Cataland, S; Garlo, K; Heyne, N; Miyakawa, Y; Vallee, M; Luque, Y; Yoon, S.-S.; Menne, J; Kavanagh, D                                       | DOI: 10.1093/ndt/gfaa139.S0054 | Resumo de Congresso |
| <b>Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with postpartum atypical haemolytic uraemic syndrome</b>                    | 2020 | <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> | Gäckler, A; Dobronravov, V; La Manna, G; Denker, A; Liu, P; Schoenermarck, U; Vinogradova, M; Yoon, S.-S.; Praga, M  | DOI: 10.1093/ndt/gfaa140.M0020 | Resumo de Congresso |
| <b>The long-acting complement inhibitor ravulizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome (interim analysis)</b>                             | 2020 | <i>Nieren- und Hochdruckkrankheiten</i>    | Wühl, E; Adams, B; Cheong, H I; Constantinescu, A; Denker, A; Dixon, B; Han, K H; Hataya, H; Kapur, G; Kim, S H; Mauch,  | DOI: 10.5414/NHX02027          | Resumo de Congresso |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|   |      |  |   |   |                            |
|---|------|--|---|---|----------------------------|
|   |      |  | T; Ortiz, S; Vallee, M; Greenbaum, L A; Ariceta, G  |   |                            |
| <b>Efficacy and safety of ravulizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment: 26-week and 1-year data</b>                        | 2020 | <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> | Ariceta, G; Dixon, B P; Kim, S H; Kapur, G; Mauch, T J; Ortiz, S; Vallee, M; Denker, A E; Kang, H G; Greenbaum, L A   | <a href="https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3434853">https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3434853</a> | Resumo de Congresso        |
| <b>Efficacy and safety of ravulizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab: 26-week and 1-year data</b>                             | 2020 | <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> | Greenbaum, L A; Fujita, N; Adams, B V; Aris, A M; Ogawa, M; Ortiz, S; Vallee, M; Tanaka, K  | <a href="https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3434848">https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3434848</a> | Resumo de Congresso        |
| <b>Efficacy and safety of the long-acting c5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS)</b>   | 2019 | <i>Era EDTA</i>                                      | Rondeau, E; Scully, M; Ariceta, G; Barbour, T D; Cataland, S R; Heyne, N; Miyakawa, Y; Ortiz, S; Swenson, E S; Vallee, M; Yoon, S.-S.; Kavanagh, D; Haller, H G | <a href="http://mediatheque.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=70764&amp;channel=60398">http://mediatheque.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediald=70764&amp;channel=60398</a>                     | Resumo de Congresso        |
| <b>Real-world patient characteristics, treatment patterns and outcomes for patients with atypical hemolytic uremic syndrome who have switched from eculizumab to ravulizumab in the usa</b>     | 2021 | <i>Blood</i>   | Wang, Y; Al-Dakkak, I; Garlo, K; Ong, M.-L.; Tomazos, I; Mahajerin, A   | DOI: 10.1182/blood-2021-152598  | Resumo de Congresso        |
| <b>The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies</b> | 2020 | <i>Biomedicines</i>                                  | Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, et al.  | <a href="https://doi.org/10.3390/biomedicines8090355">https://doi.org/10.3390/biomedicines8090355</a>   | Não atende ao PICO (amplo) |
| <b>Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical</b>  | 2022 | <i>Clinical nephrology</i>                           | Tomazos, I., Hatswell, A. J., Cataland, S., Chen, P., Freemantle, N., Lommele, Å.,  | <a href="https://doi.org/10.5414/CN110516">https://doi.org/10.5414/CN110516</a>   | Não atende ao PICO         |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|   |      |  |  |                       |   |
|---|------|--|--|-----------------------|---|
| <b>hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data.</b> |      |  | Deighton, K., Knowles, E., Sheerin, N. S., & Rondeau, E. |                       |   |
| <b>Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome.</b>                      | 2021 | <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> | Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D   | DOI: 10.1002/14651858 | Não atende ao PICO (comparação com eculizumabe) |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da AstraZeneca.

## APÊNDICE

### Apêndice II – Testes recomendados para o diagnóstico diferencial da SHUa

| Identificação da MAT      |                                  |  |
|---------------------------|----------------------------------|--|
| Teste                     | Resultado em SHUa                | Diagnóstico alternativo                                |
| Contagem de reticulócitos | Aumentado                        |  |
| Hemoglobina sérica livre  | Aumentado                        |  |
| LDH                       | Aumentado                        |  |
| Haptoglobina              | Diminuído                        | Frequentemente reduzido nas MAT, normal na DIC e sepse |
| Esquistócitos             | Presente                         | Podem estar presentes em todas as MATs                 |
| Contagem de plaquetas     | Diminuído (na maioria das vezes) | Podem estar reduzidos em todas as MATs                 |
| Hemoglobina               | Diminuído                        | Podem estar diminuídos em todas as MATs                |
| Creatinina sérica         | Aumentado (na maioria das vezes) | Podem estar aumentados em todas as MATs                |
| Hematúria e proteinúria   | Presente (na maioria das vezes)  | Pode estar presente em todas as MATs                   |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Biópsia renal</b>  | Trombose intracapilar frequentemente arteriolar e/ou glomerular se o rim estiver afetado                  |   |
| <b>Testes adicionais a serem realizados para verificar outras possíveis causas de MAT</b> |   |   |
| <b>Teste direto de antiglobulina (teste de Coombs)</b>                                    | Negativo  | Positivo nas anemias hemolíticas autoimunes, síndrome de Evans e SHU pneumocócico         |
| <b>Fibrinogênio</b>   | Normal  | Fibrinogênio reduzido e produtos de degradação dos fibrinogênios elevados na DIC          |
| <b>TPPa, TP</b>   | Normal  | Prolongado na DIC   |
| <b>Testes de coagulação plasmática</b>  | Normal  | Reduzido na DIC   |
| <b>D-dímero</b>   | Normal (pode estar elevado)   | D-dímero elevado na DIC ou MAT  |
| <b>Níveis de enzimas hepáticas</b>  | Normal (pode estar elevado se o fígado estiver envolvido)   | Elevado na síndrome HELLP   |
| <b>Infecções virais, incluindo HIV, HBV, HCV e HIN1</b>                                   | Pode ser um precipitante de SHUa  | Precipitante externo conhecido de MAT   |
| <b>Teste de gravidez (quando apropriado)</b>  | MAT desencadeada pela gravidez causada por SHUa geralmente se apresenta no final da gravidez ou pós-parto | MAT desencadeada pela gravidez causada por PTT geralmente se apresenta durante a gravidez |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
| <b>Testes de anticorpos, incluindo anticorpo antinuclear, anticoagulante lúpico e anticorpos antifosfolipídicos</b>   | Negativo          | Positivo em doenças sistêmicas, como LES, CAPS; 30% das PTT têm anticorpos antinucleares positivos |
| <b>Excluir PTT e SHU-STE C</b>  |                   |  |
| <b>Infecção por STEC: amostra fecal ou swab retal para Escherichia coli e/ou PCR para toxina Shiga, e sorologia de LPS de cepas comuns produtoras de toxina Shiga</b> | Negativo          | Positivo em SHU-STE C  |
| <b>ADAMTS13</b>   | >10% de atividade | <10% de atividade no PTT   |

ADAMTS13: desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13, SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica, TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada, CAPS: síndrome autoinflamatória associada à criopirina, DIC: coagulação intravascular disseminada, H1N1: vírus da influenza A, HBV: vírus da hepatite B, HCV: vírus da hepatite C, HELLP: hemólise, aumento das enzimas hepáticas, contagem baixa de plaquetas, HIV: vírus da imunodeficiência humana, SHU: síndrome hemolítica urêmica, LDH lactato desidrogenase; LPS = lipopolissacarídeo; PCR = reação em cadeia da polimerase; TP = tempo de protrombina; LES = lúpus eritematoso sistêmico, STEC: Escherichia coli produtora de toxina Shiga, SHU-STE C: síndrome hemolítica urêmica associada à toxina Shiga, MAT: microangiopatia trombótica, PTT: púrpura trombocitopênica trombótica.

Fonte: Azoulay et al. (2017) (2)

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## APÊNDICE

---

### Apêndice III – Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e probabilística do modelo de custo utilidade

Abaixo estão listados os parâmetros da análise de sensibilidade univariada e probabilística que apresentaram algum impacto no ICUR ou BLM.

| Parâmetros  |
|---|
| Diálise: DRC 3a - 3b  |
| Diálise: DRC 4  |
| Diálise: DRC 5  |
| Taxas de desconto   |
| Plasmaferese: Probabilidade de um transplante renal se DRT              |
| Plasmaferese: Excesso de morte (exceto por transplante/DRT)             |
| Plasmaferese: Taxa de excesso de mortalidade por doença renal terminal  |
| Plasmaferese: Taxa de excesso de mortalidade durante o transplante      |
| RAV: Preço do ravulizumabe por frasco de 300 mg                         |
| RAV: taxa de recidiva   |
| RAV: Probabilidade de um transplante renal se DRT, periodo de 2 semanas |
| RAV: Taxa de excesso de mortalidade por doença renal terminal           |
| RAV: sucesso do transplante   |
| RAV: Excesso de morte após sucesso do transplante, periodo de 2 semanas |
| Linha de base do utilitário   |
| Diminuição da carga do tratamento (100mg/mL)                            |
| RAV: Decréscimo de serviços de saúde por recidiva (anual)               |
| Porcentagem de serviços de saúde RAV após recidiva                      |
| Utilização de recursos: DRC 0 - 2                                       |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|   |
|---|
| Utilização de recursos: DRC 3a - 3b                                   |
| Utilização de recursos: DRC 4   |
| Utilização de recursos: DRC 5   |
| Utilização de recursos: Transplante                                   |
| Utilização de recursos: sucesso do transplante                        |
| Custo da diálise (valor de 2 semanas)                                 |
| Enfermeira especialista   |
| Tempo de observação   |
| RAV: Descontinuação (custos de monitoramento)                         |
| RAV: Duração do monitoramento (anos)                                  |
| RAV: Recidiva (evento hospitalar agudo + manejo)                      |
| Tempo de infusão de Rav (100mg/mL) - Indução - $\geq 60$ a $< 100$    |
| Tempo de infusão de Rav (100mg/mL) - manutenção - $\geq 60$ a $< 100$ |
| Tempo de infusão de Rav (100mg/mL) - Indução - $\geq 60$ a $< 100$    |
| Tempo de infusão de Rav (100mg/mL) - manutenção - $\geq 60$ a $< 100$ |
| Saco de plasma com custo unitário                                     |
| Volume (ml) da bolsa de plasma  |
| Custo de administração  |
| Plasma necessário por troca (ml/kg de peso corporal)                  |
| Frequência plasmática por 2 semanas                                   |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

## APÊNDICE

### Apêndice IV – Utilidades da população brasileira ajustada

| Idade | Utilidade |
|-------|-----------|
| 0     | 0,942     |
| 1     | 0,939     |
| 2     | 0,936     |
| 3     | 0,933     |
| 4     | 0,930     |
| 5     | 0,927     |
| 6     | 0,924     |
| 7     | 0,921     |
| 8     | 0,918     |
| 9     | 0,914     |
| 10    | 0,911     |
| 11    | 0,908     |
| 12    | 0,905     |
| 13    | 0,902     |
| 14    | 0,899     |
| 15    | 0,896     |
| 16    | 0,893     |
| 17    | 0,890     |
| 18    | 0,873     |
| 19    | 0,873     |
| 20    | 0,876     |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|    |       |
|----|-------|
| 21 | 0,876 |
| 22 | 0,876 |
| 23 | 0,876 |
| 24 | 0,876 |
| 25 | 0,859 |
| 26 | 0,859 |
| 27 | 0,859 |
| 28 | 0,859 |
| 29 | 0,859 |
| 30 | 0,85  |
| 31 | 0,85  |
| 32 | 0,85  |
| 33 | 0,85  |
| 34 | 0,85  |
| 35 | 0,834 |
| 36 | 0,834 |
| 37 | 0,834 |
| 38 | 0,834 |
| 39 | 0,834 |
| 40 | 0,817 |
| 41 | 0,817 |
| 42 | 0,817 |
| 43 | 0,817 |
| 44 | 0,817 |
| 45 | 0,801 |
| 46 | 0,801 |
| 47 | 0,801 |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|    |       |
|----|-------|
| 48 | 0,801 |
| 49 | 0,801 |
| 50 | 0,765 |
| 51 | 0,765 |
| 52 | 0,765 |
| 53 | 0,765 |
| 54 | 0,765 |
| 55 | 0,762 |
| 56 | 0,762 |
| 57 | 0,762 |
| 58 | 0,762 |
| 59 | 0,762 |
| 60 | 0,761 |
| 61 | 0,761 |
| 62 | 0,761 |
| 63 | 0,761 |
| 64 | 0,761 |
| 65 | 0,743 |
| 66 | 0,740 |
| 67 | 0,737 |
| 68 | 0,734 |
| 69 | 0,731 |
| 70 | 0,728 |
| 71 | 0,724 |
| 72 | 0,721 |
| 73 | 0,718 |
| 74 | 0,715 |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|     |       |
|-----|-------|
| 75  | 0,712 |
| 76  | 0,709 |
| 77  | 0,706 |
| 78  | 0,703 |
| 79  | 0,700 |
| 80  | 0,697 |
| 81  | 0,694 |
| 82  | 0,691 |
| 83  | 0,688 |
| 84  | 0,685 |
| 85  | 0,682 |
| 86  | 0,678 |
| 87  | 0,675 |
| 88  | 0,672 |
| 89  | 0,669 |
| 90  | 0,666 |
| 91  | 0,663 |
| 92  | 0,660 |
| 93  | 0,657 |
| 94  | 0,654 |
| 95  | 0,651 |
| 96  | 0,648 |
| 97  | 0,645 |
| 98  | 0,642 |
| 99  | 0,639 |
| 100 | 0,636 |

Adaptado de Santos et al (2020) (134).

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.



## ANEXO

---

### Anexo I – Ferramenta risco de viés para estudos de braço único

| Domain         | Signalling Questions   | Yes | No | Can't tell / not reported / not applicable | Quote or reason for judgement |
|----------------|--|-----|----|--|-------------------------------|
| Selection bias | 1. Was the selection of participants either consecutive, or randomly selected from the population? |     |    |  |                               |
|                | 2a. Were the eligibility criteria clearly described?   |     |    |  |                               |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da AstraZeneca.

2b. If yes, were the eligibility criteria similar to the other studies in the review that had a control group?

---

Lead time bias / immortal time bias      3. Was the time between starting follow-up for outcomes (recruitment) and starting the intervention of an appropriately short duration?

---

4. Was it similar to other studies in the review that had a control group?

---

Confounding by indication      5. Are those in the study at a similar stage/severity of their disease and have similar prognostic factors to other studies in the review that had a control group?

---

Misclassification bias / information bias      6. Was dose (or other details) of intervention, both planned and given, clearly described?

---

7. Was measurement of outcome made by a reliable and valid method (e.g. objective measure)?

---

Bias from natural recovery / regression to the mean      8. Were outcome variables measured pre-intervention (i.e. interrupted time series design with multiple measurements, of before-after design)?

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

Bias due to ad-  
junctive thera-  
pies      9. Is there adequate reporting of adjunctive  
therapies both before and during the study  
period?

---

Attrition bias      See Cochrane RoB tool

---

Selective re-  
porting of out-  
comes      See Cochrane RoB tool

---

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da AstraZeneca.

## ANEXO

### Anexo II – Parâmetros da análise de sensibilidade univariada e probabilística da análise de custo-efetividade

| Parâmetro   | Base   | Inferior | Superior | Distribuição | ASU | ASP |
|---|--------|----------|----------|--------------|-----|-----|
| Idade Média   | 4,9    | 3,7      | 6,2      | NORMAL       | Sim | Sim |
| Peso médio  | 18,1   | 13,5     | 22,8     | NORMAL       | Sim | Sim |
| Porcentagem de pacientes do sexo feminino                               | 46%    | 34%      | 57%      | NORMAL       | Sim | Sim |
| Porcentagem com transplante prévio                                      | 29%    | 14%      | 29%      | BETA         | Sim | Sim |
| <b>Distribuição basal da DRC (com base na seleção de ensaios acima)</b> |        |          |          | <b>Alpha</b> |     |     |
| Linha de base: DRC 0 - 2  | 35%    | 36,50%   | 33,01%   | 14,88        | Não | Sim |
| Linha de base: DRC 3a - 3b  | 12%    | 7,04%    | 14,40%   | 4,96         | Não | Sim |
| Linha de base: DRC 4  | 8%     | 3,32%    | 10,90%   | 3,31         | Não | Sim |
| Linha de base: DRC 5  | 46%    | 53,14%   | 41,69%   | 19,85        | Não | Sim |
| <b>Porcentagem de pacientes em diálise</b>                              |        |          |          |              |     |     |
| Diálise: DRC 0 - 2  | 0,0%   | 0%       | 0%       | BETA         | Sim | Sim |
| Diálise: DRC 3a - 3b  | 0,0%   | 0%       | 10%      | BETA         | Sim | Sim |
| Diálise: DRC 4  | 0,0%   | 0%       | 50%      | BETA         | Sim | Sim |
| Diálise: DRC 5  | 100,0% | 50%      | 100%     | BETA         | Sim | Sim |
| <b>História Natural/Progressão da Doença</b>                            |        |          |          |              |     |     |
| <b>Progressão do PT, TP de 2 semanas</b>                                |        |          |          |              |     |     |
| PT: Probabilidade de um transplante renal se DRT                        | 0,0%   | 0,0%     | 1,2%     | BETA         | Sim | Sim |
| PT: Excesso de morte (exceto por transplante/DRT)                       | 0,3%   | 0,0%     | 0,5%     | BETA         | Sim | Sim |
| PT: Taxa de excesso de mortalidade por doença renal terminal            | 0,5%   | 0,5%     | 0,5%     | BETA         | Sim | Sim |
| PT: Excesso de mortalidade após sucesso do transplante                  | 0,3%   | 0,1%     | 0,6%     | BETA         | Sim | Sim |

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |         |                                      |        |               |     |     |  |
|--|---------|--------------------------------------|--------|---------------|-----|-----|--|
| PT: Resultados do transplante (PT)                                       |         |                                      |        |               |     |     |  |
| PT: Taxa de sucesso de transplante                                       | 0,0%    | 22,6%                                | 43,4%  | BETA          | Sim | Sim |  |
| PT: Mortalidade (todos os Tx), TP de 2 semanas                           |         |                                      |        |               |     |     |  |
| PT: Taxa de excesso de mortalidade durante o transplante                 | 0,1%    | 0,1%                                 | 0,1%   | BETA          | Sim | Sim |  |
| <b>Configuração do PSA - Efeito e Estratégia do Tratamento - RAV</b>     |         |                                      |        |               |     |     |  |
| <b>Estratégia de tratamento</b>  |         |                                      |        |               |     |     |  |
| RAV: taxa de recidiva  | 0,4%    | 0,3%                                 | 0,6%   | BETA          | Sim | Sim |  |
| RAV: Proporção recorrente  | 100,0%  | 100,0%                               | 100,0% | BETA          | Sim | Sim |  |
| <b>RAV</b>   |         |                                      |        |               |     |     |  |
| RAV: Probabilidade de um transplante renal se DRT, TP de 2 semanas       | 0,17%   | 0,1%                                 | 0,2%   | BETA          | Sim | Sim |  |
| RAV: Taxa de excesso de mortalidade por doença renal terminal            | 0,00%   | 0,0%                                 | 0,0%   | BETA          | Sim | Sim |  |
| RAV: Sucesso do transplante  | 84,61%  | 39,0%                                | 100,0% | BETA          | Sim | Sim |  |
| RAV: Excesso de mortalidade após sucesso do transplante, TP de 2 semanas | 0,0319% | 0,0%                                 | 0,0%   | BETA          | Sim | Sim |  |
| <b>Utilidades de saúde</b>   |         |                                      |        |               |     |     |  |
| <b>Modelo utilitário de efeitos mistos</b>                               |         |                                      |        |               |     |     |  |
| Interceptar  | 0,78    | Variado na aba de "Inputs - utility" |        | MULTINORM INV | Não | Sim |  |
| Linha de base  | 0,24    | Variado na aba de "Inputs - utility" |        | MULTINORM INV | Não | Sim |  |
| DRC 3a-3b  | -0,05   | Variado na aba de "Inputs - utility" |        | MULTINORM INV | Não | Sim |  |
| DRC 4  | -0,15   | Variado na aba de "Inputs - utility" |        | MULTINORM INV | Não | Sim |  |
| DRC 5  | -0,21   | Variado na aba de "Inputs - utility" |        | MULTINORM INV | Não | Sim |  |
| <b>Linha de base do utilitário</b>                                       | 0,52    | 0,440                                | 0,610  | BETA          | Sim | Sim |  |
| <b>Utilitário de saúde RAV</b>   |         |                                      |        |               |     |     |  |
| Diminuição da carga do tratamento (10mg/mL)                              | 0,007   | -0,001                               | 0,015  | BETA          | Sim | Sim |  |
| Diminuição da carga do tratamento (100mg/mL)                             | 0,013   | 0,007                                | 0,02   | BETA          | Sim | Sim |  |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |         |         |         |            |     |     |
|--|---------|---------|---------|------------|-----|-----|
| RAV: Decréscimo de serviços de saúde por recidiva (anual)                                    | 0,1     | 0,000   | 0,200   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Porcentagem de serviços de saúde RAV após recidiva   | 1,0     | 80%     | 100%    | BETA       | Sim | Sim |
| <b>Custos Estaduais de Saúde (R\$)</b>   |         |         |         |            |     |     |
| <b>Custos de utilização de recursos associados ao estado de saúde (valores de 2 semanas)</b> |         |         |         |            |     |     |
| Utilização de recursos: CKD 0 - 2  | 93,9    | 86,3    | 318,2   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Utilização de recursos: CKD 3a - 3b  | 102,4   | 88,1    | 534,4   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Utilização de recursos: CKD 4  | 146,2   | 87,3    | 536,8   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Utilização de recursos: CKD 5  | 346,0   | 90,6    | 540,1   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Utilização de recursos: Transplante  | 5212,7  | 4691,4  | 5733,9  | GAMMA      | Sim | Sim |
| Utilização de recursos: sucesso do transplante   | 560,4   | 504,4   | 616,4   | GAMMA      | Sim | Sim |
| Custo da diálise (valor de 2 semanas)  | 2772,7  | 2495,4  | 3050,0  | GAMMA      | Sim | Sim |
| <b>Custos de tratamento (R\$)</b>  |         |         |         |            |     |     |
| <b>Custos administrativos</b>  |         |         |         |            |     |     |
| Infusão de terapia   | 0,63    | 0,5     | 0,791   | NORMAL     | Sim | Sim |
| Custo MenACWY  | 66,61   |         |         | NOT VARIED | Sim | Sim |
| Dose MenACWY   | 1       |         |         | NOT VARIED | Sim | Sim |
| <b>Período de diagnóstico</b>  |         |         |         |            |     |     |
| Duração do período (meses) - ecus  | 1       | 0,7     | 1,256   | NORMAL     | Não | Não |
| Duração do período (meses) – Rav   | 1       | 0,7     | 1,256   | NORMAL     | Não | Não |
| Proporção de pacientes que descontinuam devido a diagnóstico incorreto                       | 17,0%   | 10,9%   | 24,2%   | BETA       | Não | Não |
| <b>Custos RAV</b>  |         |         |         |            |     |     |
| RAV: Preço do ravulizumabe por frasco de 300 mg  | 13688,7 | 10951,0 | 16426,5 | NORMAL     | Sim | Sim |
| RAV: Descontinuação (custos de monitoramento)  | 5,7     | 4,3     | 7,211   | NORMAL     | Sim | Sim |
| RAV: Duração do monitoramento (anos)   | 100,0   | 50,000  | 100,000 | UNIFORM    | Sim | Sim |
| RAV: Recidiva (evento hospitalar agudo + manejo)   | 2462,0  | 1.830,9 | 3093,00 | NORMAL     | Sim | Sim |
| <b>Custos da Plasmaferese</b>  |         |         |         |            |     |     |
| Saco de plasma com custo unitário  | 327,6   | 243,6   | 411,5   | NORMAL     | Não | Não |

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.

|  |                                      |       |       |               |     |     |
|--|--------------------------------------|-------|-------|---------------|-----|-----|
| Volume (ml) da bolsa de plasma                       | 200,0                                | 148,7 | 251,3 | NORMAL        | Não | Não |
| Custo de administração                               | 197,0                                | 146,5 | 247,5 | NORMAL        | Sim | Sim |
| Plasma necessário por troca (ml/kg de peso corporal) | 40,0                                 | 29,7  | 50,3  | NORMAL        | Sim | Não |
| Frequência plasmática por 2 semanas                  | 2,0                                  | 1,0   | 4,0   | UNIFORM       | Sim | Sim |
| <b>Probabilidades de transição</b>                   |                                      |       |       |               |     |     |
| <b>RAV</b>   |                                      |       |       |               |     |     |
| tempo  | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Não | Não |
| avalc_lag3   | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |
| avalc_lag4   | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |
| avalc_lag5   | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |
| 0-2 3  | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |
| 3 4  | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |
| 4 5  | Variado na aba de "Inputs - RAV TPs" |       |       | MULTINORM INV | Sim | Sim |

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da AstraZeneca.