

Brasília, DF | Novembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



(SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de tabelas

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Medicamento da classe de inibidores de C5 recomendado pelo Ministério da Saúde (em PCDT) para o tratamento da HPN..... | 12 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Lista de quadros

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. | 13 |
| Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação. | 14 |
| Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos/"outcomes") elaborada pelo grupo demandante. | 15 |
| Quadro 4. Estratégia de busca do NATS nas plataformas consultadas..... | 18 |
| Quadro 5. Características dos artigos incluídos na busca do demandante..... | 20 |
| Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca do NATS. | 21 |
| Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo Demandante e pelo NATS..... | 24 |
| Quadro 8. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante. | 27 |
| Quadro 9. Avaliação de custo-minimização (tempo= 'life-time') - Demandante e NATS. | 29 |
| Quadro 10. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante. | 31 |
| Quadro 11. Medicamentos para o tratamento de pessoas de pessoas com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). | 32 |

Lista de Figuras

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo demandante. | 17 |
| Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS. | 19 |
| Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo demandante. | 22 |
| Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo NATS. | 23 |
| Figura 5. Estimativa da população alvo para tratamento ao longo dos anos (linha de tendência)..... | 30 |

SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. APRESENTAÇÃO | 7 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE | 7 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 8 |
| 4. INTRODUÇÃO | 10 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença | 10 |
| 4.2 Tratamento recomendado | 11 |
| 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 13 |
| 5.1 Preço proposto para incorporação | 13 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 15 |
| 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante | 15 |
| 6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS | 18 |
| 6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante | 19 |
| 6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS | 20 |
| 6.5 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do demandante | 22 |
| 6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS | 22 |
| 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE), avaliação do Demandante e do NATS | 23 |
| 6.8 Efeitos desejáveis da tecnologia, avaliação do Demandante e do NATS | 25 |
| 6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia | 26 |
| 6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis | 27 |
| 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 27 |
| 7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante | 27 |
| 7.2 Análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante | 29 |
| 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 32 |
| 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 34 |
| 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 35 |
| 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE | 36 |
| 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 37 |
| 13. REFERÊNCIAS | 38 |

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ravulizumabe para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), visando avaliar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ravulizumabe.

Indicação: Pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

Demandante: Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Esta se caracteriza pela ativação descontrolada do complemento, que pode levar à hemólise intravascular (que por sua vez causa os episódios de hemoglobinúria), danos a órgãos (por exemplo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar), eventos trombóticos, aumento da morbidade e mortalidade. Inibidores do C5 são opções de tratamento primário para esta doença, tendo sido o primeiro desta classe licenciado no mundo o eculizumabe em 2007. Em 2019 foi lançado o PCDT da HPN, que conta com a inclusão do eculizumabe. Dados de uma coorte nacional de pacientes com HPN mostram que 16% dos pacientes tiveram síndrome mielodisplásica e cerca de metade da amostra apresentava outras anemias aplásticas e/ou outras síndromes de falha de produção de outras linhas celulares sanguíneas (plaquetas e leucócitos). Embolia venosa e trombose venosa ocorreram em 4,3% da amostra. Entre os pacientes hospitalizados com HPN, a taxa de mortalidade foi de 4,5%. Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ravulizumabe para o tratamento de pacientes com HPN, visando avaliar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Pergunta: “O uso de Ravulizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento anterior?”

Evidências clínicas: A revisão da literatura empreendida pelo demandante incluiu ao final 2 ECRs, este resultado foi muito semelhante às buscas empreendidas pelo NATS, que encontrou estes mesmos estudos e um adicional, tratando do seguimento por até 2 anos dos pacientes já incluídos nos 2 ECRs mencionados. Os desfechos de eficácia escolhidos foram todos considerados semelhantes entre os dois medicamentos comparados, tendo sido os seguintes: níveis de LDH, transfusões evitadas, hemólises de escape e qualidade de vida. Especificamente, em relação à qualidade de vida. O percentual de pacientes que apresentaram melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (58,7% vs. 61,7%), no artigo de Lee et al., 2019. Em Kulasekararaj et al., 2019, a alteração média dos mínimos quadrados na pontuação total FACIT-Fadiga foi de 2,01 (desvio padrão [DP]: 0,697) no grupo ravulizumabe e de 0,54 (DP: 0,704) no grupo eculizumabe (diferença, 1,47 [IC 95%, 20,21 a 3,15], $p < 0,0001$). A porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (37,1% vs. 33,7%). Para segurança também houve similaridade na comparação entre os dois medicamentos, porém, a despeito de baixa, a frequência de saída de estudo pelo uso de eculizumabe foi maior àquela do ravulizumabe.

Avaliação econômica: A comparação entre os efeitos dos 2 medicamentos, indicou similaridade entre ambos em termos de eficácia e segurança. Assim optou-se por uma análise de custo-minimização. No horizonte de life-time houve uma diferença entre os dois medicamentos de -R\$ 1.466.744,04, favorecendo o ravulizumabe (economia de custos). Se fosse considerado um horizonte temporal de 15 anos, os valores seriam R\$12.435.612,16 para eculizumabe e R\$ 11.729.229,82 para ravulizumabe, sendo a diferença de R\$-706.382,35, novamente favorecendo o ravulizumabe. A análise de sensibilidade determinística do demandante, mostrou que os preços dos medicamentos foram os itens mais relevantes.

Análise do impacto orçamentário: A AIO realizada pelo demandante estimou ao longo de 5 anos, uma população de cerca de 6 mil pessoas no Brasil com HPN, a introdução do ravulizumabe representaria potencialmente mais de R\$ 115 milhões poupados nesta linha de cuidado. A análise de sensibilidade determinística mostrou que os custos dos medicamentos e os percentuais de distribuição dos pacientes foram os parâmetros mais sensíveis da análise.

Recomendações internacionais: O NICE, do Reino Unido, recomenda o ravulizumabe para pacientes adultos com HPN que apresentassem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe. A CADTH aprovou o uso do ravulizumabe em adultos, sob condições restritivas (modalidade “Reimburse

with clinical criteria and/or conditions”), para aqueles que falharam ao uso de eculizumabe. A Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, aprovou o ravulizumabe também sob condições restritas, sob orientação específica do serviço nacional de PNH, para adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe. Não foram encontradas recomendações específicas na Infarmed, de Portugal, sobre este medicamento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 07 tecnologias em desenvolvimento para o tratamento de pessoas com HPN. Uma delas possui registro na Anvisa, EMA e FDA (pegcetacoplana). Duas estão em fase de pré-registro na Europa e Estados Unidos (iptacopan e crovalimabe). As demais encontram-se em fase 2/3 de desenvolvimento, algumas receberam designação de droga órfã concedida pelas agências norte-americana e europeia.

Considerações finais: Os resultados das evidências encontradas na revisão da literatura empreendida pelo demandante e pelo NATS foram similares. A diferença se deu apenas em relação a um estudo de 2 anos de seguimento, que foi incluído na análise do NATS. Foram incluídos ao final 2 ECRs. A avaliação econômica (custo-minimização) do demandante mostrou em um horizonte de tempo ajustado pela expectativa de vida (*lifetime*) e com taxa de desconto anual de 5% sobre o custo, a economia potencial ficaria em cerca de R\$ 1,47 milhões por paciente. Já a AIO, realizada pelo demandante ao longo de 5 anos, indica potencialmente mais de R\$ 115 milhões poupados nesta linha de cuidado com a incorporação do ravulizumabe. Tanto para a avaliação de custo-minimização, quanto para a AIO as análises de sensibilidade determinísticas, mostraram que os custos dos medicamentos foram os elementos mais impactantes. Analisando criticamente aquilo que foi enviado pelo demandante, a conclusão geral é que a busca e síntese de evidências foram feitas de forma adequada, tendo se observado o mesmo em relação à avaliação econômica realizada e à análise de impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante falou sobre os benefícios importantes percebidos com o uso da tecnologia avaliada para a sua qualidade de vida, sobretudo a retomada de atividades cotidianas, a diminuição dos sintomas e o fato de não ter mais precisado de transfusões de sangue.

Recomendação preliminar Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ravulizumabe para tratamento da HPN. O comitê reconheceu que é relevante considerar as vantagens de um medicamento administrado menos frequentemente do que o atualmente disponível (a cada 8 semanas em comparação uso a cada 2 semanas do eculizumabe). No entanto, foi observado que a tecnologia disponível no SUS é da mesma classe (inibidor de C5), tendo eficácia e segurança similares, sendo por sua vez, a frequência de uso, a única diferença de nota. Do ponto de vista econômico, há dúvidas em relação à economia a longo prazo. O comitê apresentou questionamentos sobre o desconto oferecido pelo demandante, considerando o fato de ser este o mesmo fabricante da opção atualmente incorporada para HPN, sendo que à época da análise do eculizumabe, foi feita uma oferta de desconto, não mantida no momento das tratativas para o contrato de compra pelo MS. Além disso, o valor utilizado pelo demandante para o custo do eculizumabe foi inferior àquele definido no último contrato de fornecimento. Para a reunião de retorno de consulta pública, o NATS deverá apresentar uma nova análise de custo-minimização, considerando o valor do contrato atual de fornecimento de eculizumabe. Também foram solicitados ajustes de dose e esquemas de tratamento, respeitando as indicações em bula.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Esta se caracteriza pela ativação descontrolada do complemento, que pode levar à hemólise intravascular (que por sua vez causa os episódios de hemoglobinúria), danos a órgãos (como por exemplo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar), eventos trombóticos (ETs) e aumento da morbidade e mortalidade^{1,2,3}.

Há pouca informação epidemiológica sobre a doença. Essa condição clínica pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta décadas de vida⁴, e apenas 5-10% dos pacientes com HPN são pediátricos^{5,6,7}. A HPN afeta homens e mulheres na mesma proporção^{1,2}.

Mutações somáticas no chamado gene da biossíntese de âncora de fosfatidilinositol glicano, classe A (gene *PIGA*), localizado no braço curto do cromossomo X, causam deficiência completa ou parcial de proteínas ancoradas no glicosilfosfatidil (GPI-APs)³. A perda do GPI-AP CD55 (fator acelerador de decaimento do complemento) e CD59 (fator de inibição do complexo de ataque à membrana [MAC]) torna os eritrócitos de quem tem HPN sensíveis à hemólise intravascular e à trombose, uma vez que seu papel é proteger os glóbulos vermelhos da lise mediada pelo complemento. As manifestações clínicas da HPN são hemólise intravascular, trombofilia e insuficiência da medula óssea^{4,8}.

A HPN pode ser classificada em três formas: a clássica, a com presença de síndrome de falência medular e a subclínica. A classificação dos pacientes pode mudar com o tempo e, por esse motivo, os parâmetros devem ser acompanhados frequentemente^{2,4,9,10}.

Trata-se de uma doença complexa, na qual a existência de episódios de hemoglobinúria é condição necessária. A complexidade da fisiopatologia da HPN, segundo Parker 2002¹¹, é ilustrada pelas camadas distintas de investigação que se fizeram necessárias para compreender a base fundamental da hemoglobinúria característica desta doença: 1) descobriu-se que a hemoglobinúria era uma consequência de hemólise intravascular; 2) demonstrou-se que a hemólise intravascular devia-se a uma anormalidade das hemácias na HPN que resultava em maior sensibilidade destas à lise por um fator sérico; 3) descobriu-se que o complemento era o fator sérico que mediava esta lise; 4) elucidou-se que a causa da susceptibilidade das hemácias à lise era a regulação aberrante em dois pontos distintos da cascata do complemento; 5) demonstrou-se que a deficiência de dois inibidores associados à membrana dos eritrócitos levavam à maior sensibilidade ao complemento na HPN; 6) descobriu-se que as proteínas reguladoras do complemento compartilhavam uma modificação pós-tradução comum, a chamada “âncora glicosilfosfatidilinositol” (GPI); e, 7) descobriu-se que um gene necessário para a síntese da âncora GPI (PIG-A) apresentava mutação na HPN.

Uma coorte, baseada em dados do DATASUS, publicada em 2023¹², encontrou 675 pacientes que tiveram pelo menos um procedimento codificado com o CID-10 D59.5 (código do CID-10 para HPN) no Sistema de Informações

Hospitalares (SIH) ou no Sistema de Informações Ambulatoriais (SAI) do SUS entre 2008 a 2018. A proporção de mulheres foi de 52,4%, a idade média dos pacientes foi 44,2 anos, sendo que quase 30% dos pacientes tinham entre 21 e 35 anos no ano em que a pesquisa foi realizada (2021). Cerca de 16% dos pacientes tiveram síndrome mielodisplásica e cerca de metade da amostra apresentava outras anemias aplásticas e/ou outras síndromes de falha de produção de outras linhas celulares sanguíneas (plaquetas e leucócitos). Embolia venosa e trombose venosa ocorreram em 4,3% da amostra. Entre os pacientes hospitalizados com HPN, a taxa de mortalidade foi de 4,5%. Por fim, a taxa de prevalência de HPN estimada pelos autores na população abrangida pelo SUS foi de 1:237.000.

4.2 Tratamento recomendado

Antes do surgimento de tratamento primário específico para HPN, o controle sintomático e o eventual uso de imunossuppressores inespecíficos, eram o caminho terapêutico, cenário em que até 35% dos pacientes com HPN morriam em até 5 anos após o diagnóstico, em sua maioria, por eventos trombóticos ou por insuficiência renal ^{1,11}.

O fator C5 do complemento foi identificado como o alvo ideal para a terapia primária para HPN. A clivagem C5 é o ponto final comum das vias clássica, alternativa e da lectina do complemento, assim, a inibição de C5 pode bloquear de forma eficaz a cascata do complemento, independentemente dos desencadeantes.

Os inibidores de C5 são os agentes centrais no tratamento da HPN. O eculizumabe foi o primeiro inibidor de C5 aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2007. O Eculizumabe é um anticorpo monoclonal anti-C5 humanizado (mAb) que impede a clivagem de C5 em C5a e C5b ^{9,13,14,15}.

Dados os benefícios da estratégia de inibição do complemento, alterando a história natural desta doença, vários novos medicamentos contra C5 (inibidores terminais) ou contra fatores a montante de C5 (inibidores proximais) foram desenvolvidos com o objetivo de melhorar ainda mais o tratamento da HPN. Eculizumabe, ravulizumabe e pegcetacoplan são os três inibidores do complemento atualmente aprovados pela FDA e pela EMA para tratar a HPN ⁸.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN [16], publicado em 2019, o tratamento da doença envolveria manejo sintomático, contemplando medidas medicamentosas e não medicamentosas, com o objetivo de reduzir a hemólise intravascular, assim como prevenir e tratar episódios tromboembólicos e complicações. Ainda de acordo com o PCDT para HPN, existem dois tipos de tratamento para HPN, o curativo e não curativo. O tratamento curativo é composto pelo transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e o não curativo contempla eculizumabe (inibidor de C5), corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossuppressores e anticoagulantes. O inibidor de C5 disponível no SUS recomendado para tratamento primário da HPN é o eculizumabe (Tabela 1).

Tabela 1. Medicamento da classe de inibidores de C5 recomendado pelo Ministério da Saúde (em PCDT) para o tratamento da HPN.

| Medicamento | Apresentação | Esquema de administração |
|--------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eculizumabe | 10 mg/mL solução injetável (frasco com 30 mL) | Fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção: <ul style="list-style-type: none">• Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.• Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas. |

Fonte: PCDT da HPN, 2019¹⁶

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ravulizumabe (quadro 1) é um anticorpo IgG2/4K monoclonal humanizado de longa duração produzido em cultura de células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante¹⁷.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| Tipo | Medicamento | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------|-----|-----|------------------|-------------|-----|------|------------------|-------------|------|------|-------------|------|------|--------------|------|------|-------|------|------|
| Princípio ativo | Ravulizumabe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nome comercial | Ultomiris® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Apresentações | Ultomiris® 300 mg/3ml concentrado para diluição para infusão. Ultomiris® 1100 mg/11 ml concentrado para diluição para infusão. Ambas as apresentações têm a cada 1 mL de Ultomiris® 100mg de ravulizumabe. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Detentor do registro | Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patente* | PI 0821604-5 e BR 122021010656-8 Válidas até 22/12/2028. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fabricante | Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Indicação aprovada na Anvisa | Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN): <ul style="list-style-type: none">• em pacientes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença.• em pacientes clinicamente estáveis após terem sido tratados com eculizumabe por no mínimo os últimos 6 meses. Obs: em janeiro de 2023 foi também aprovada na ANVISA a indicação para Miastenia Gravis generalizada, não sendo esta abordada neste documento. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Indicação proposta | Tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumab | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Posologia e Forma de Administração | <table border="1"><thead><tr><th>Peso corporal (kg)</th><th>Dose Inicial (mg)</th><th>Dose de Manutenção (mg)</th><th>Intervalo das doses</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥ 10 a < 20</td><td>600</td><td>600</td><td>A cada 4 semanas</td></tr><tr><td>≥ 20 a < 30</td><td>900</td><td>2100</td><td rowspan="5">A cada 8 semanas</td></tr><tr><td>≥ 30 a < 40</td><td>1200</td><td>2700</td></tr><tr><td>≥ 40 a < 60</td><td>2400</td><td>3000</td></tr><tr><td>≥ 60 a < 100</td><td>2700</td><td>3300</td></tr><tr><td>≥ 100</td><td>3000</td><td>3600</td></tr></tbody></table> | Peso corporal (kg) | Dose Inicial (mg) | Dose de Manutenção (mg) | Intervalo das doses | ≥ 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 |
| Peso corporal (kg) | Dose Inicial (mg) | Dose de Manutenção (mg) | Intervalo das doses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

* Ministério da Economia. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp> Acessado em 1 de novembro de 2023.

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou na subseção 3.3 “Preço proposto para incorporação” os seguintes dados:



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ravulizumabe não possui histórico de compras públicas no Banco de Preços em Saúde, Pannel de Preços e no Portal de Compras do Governo Federal (Comprasnet), por não estar incorporado ao SUS.

Para a proposta de incorporação, a Alexion determinou o preço de R\$ 15.517,32 para a apresentação de 3mL de ravulizumabe 100mg/mL e R\$ 56.896,84 para a apresentação de mesma concentração, com 11mL.

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) [18-32], e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [19-33]. Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço do UST sugerido para incorporação pelo demandante externo na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação.

| Medicamento | Preço por frasco proposto pelo demandante | PMVG 18% ¹ | Preço por frasco praticado em compras públicas ² |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------|
| Frasco ampola 100mg/ml, com 3 mL | R\$ 15.517,32 | R\$ 24.630,67 | Não se aplica |
| Frasco ampola 100mg/ml, com 11 mL | R\$ 56.896,84 | R\$ 90.312,44 | Não se aplica |

1 Tabela CMED publicada em 23/10/2023.

2 Pesquisa feita no BPS não indicou nenhuma compra do medicamento em questão (data da busca 26/10/2023).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ravulizumabe, para o tratamento de HPN, visando avaliar a incorporação deste medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: “O uso de Ravulizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento anterior?”.

O detalhamento da pergunta de pesquisa é apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos/"outcomes") elaborada pelo grupo demandante.

| | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P - População | Pacientes adultos e pediátricos (>14 anos) com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento com eculizumabe |
| I - Intervenção | Ravulizumabe |
| C - Comparação | Medicamentos com aprovação regulatória da Anvisa para a mesma indicação (Obs- segundo o texto apenas as que estejam incorporadas no SUS para tratamento da HPN). |
| O - Desfechos | Eficácia: Primários: <ul style="list-style-type: none">• Mortalidade• Incidência de trombose• Transfusões evitadas• Normalização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) Secundários: <ul style="list-style-type: none">• Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal• Proporção de pacientes que apresentam hemólise de escape (HE) Segurança: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos• Eventos adversos sérios• Eventos adversos vasculares graves• Níveis séricos de C5 livre Qualidade de vida: <ul style="list-style-type: none">• Avaliação da fadiga, utilizando questionário do FACIT- Fadiga scale e o Quality of Life Questionnaire–Core 30 |
| Desenho de Estudo | Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), ensaios clínicos de fase III e estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas). |

Fonte: Dossiê do demandante

Como já mencionado, o demandante considerou como comparador tecnologias existentes no SUS para o tratamento da HPN, as buscas realizadas encontraram apenas publicações que atendiam os critérios pré-definidos, tendo como comparador o eculizumabe (o inibidor de C5 registrado e comercializado no Brasil e que está incluído no PCDT de HPN).

No aspecto metodológico, para identificar as evidências (no caso, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise) o demandante realizou busca nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

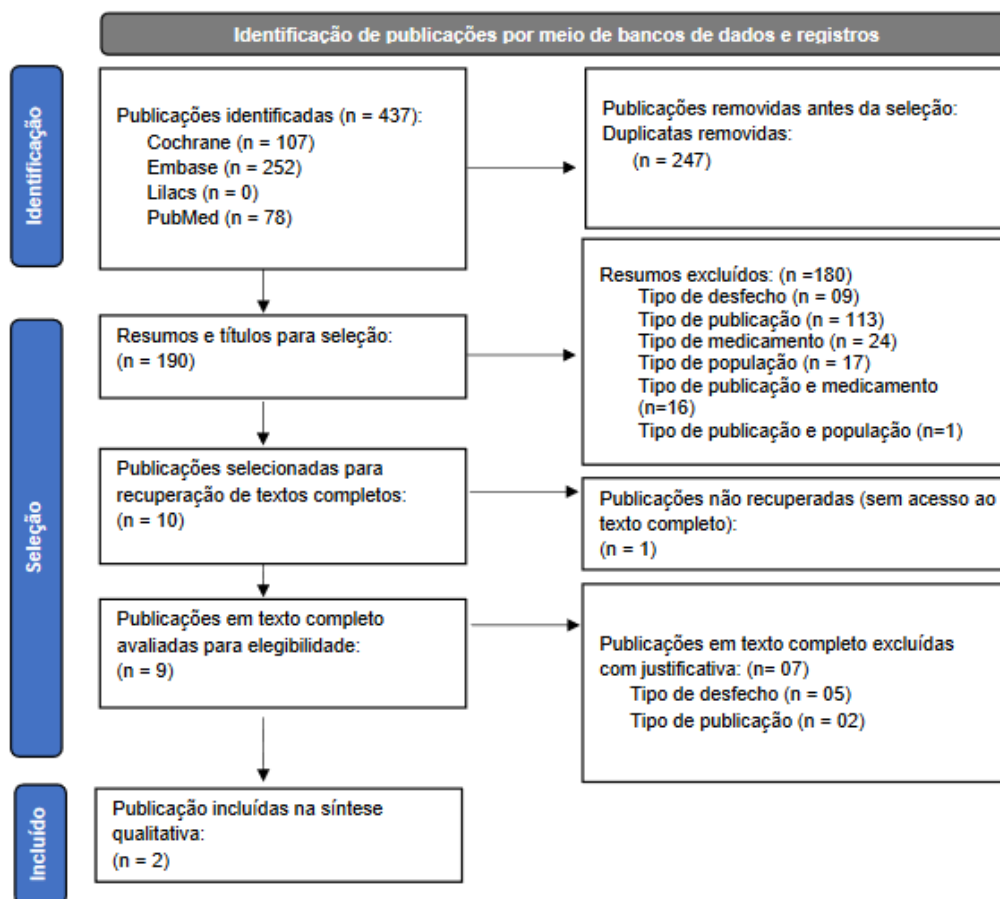
Critérios de elegibilidade: Para realizar a revisão sistemática, a população-alvo se assemelhará a dos ensaios clínicos que levaram à aprovação pelas agências reguladoras e endossaram o uso clínico do ravulizumabe, ou seja, pacientes adultos e pediátricos com HPN, que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento anterior. Serão considerados: ensaios clínicos de fase III e estudos observacionais. Além disso, serão incluídas revisões sistemáticas (com ou sem metanálise) compostas pela população-alvo. Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, resumos de congresso, pôsteres, revisões narrativas e ensaios clínicos de fase I e II foram excluídos. Além disso, os estudos que não tiverem nenhuma outra característica especificada na pergunta PICO não foram considerados elegíveis.

Idiomas: sem restrição de idiomas.

Além dos critérios de inclusão, o demandante relatou os seguintes critérios de exclusão aplicados: revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Adicionalmente, o demandante informou ter realizado buscas manuais em todas as referências dos estudos incluídos.

Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 34 do dossiê do demandante, reproduzido a seguir na Figura 1) informando que após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 437 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 9 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Ao final, dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos (Figura 1).



Adaptado de Page et al. 2021 (93)

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante

As estratégias específicas por base de dados e os resultados em termos de artigos encontrados, foram apresentadas no Apêndice 1 do dossiê do demandante, página 89 do mesmo.

Os autores explicitaram o uso de gerenciadores de referências, o uso das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos e a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios incluídos segundo as referidas diretrizes (como foram 2 ECRs incluídos utilizou-se a ferramenta RoB 2.0). O demandante também explicitou que a classificação da certeza do conjunto das evidências dos desfechos de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos, foram realizadas de acordo com o sistema GRADE.

Após avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar as seguintes limitações: não há indicação de registro público do protocolo de revisão sistemática e não foram citadas buscas em registros de ensaios clínicos ou em bases de literatura cinzenta.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICO estabelecida pelo demandante, foram realizadas novas buscas nas bases de dados: Cochrane Library, MEDLINE (via Pubmed), BVS (incluindo-se a LILACS) e EMBASE. A busca foi realizada em 18 de outubro de 2023, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. Utilizou-se, porém, buscas mais amplas, sem limitações de campos e sem filtros. Mantiveram-se os critérios de elegibilidade e os desenhos dos estudos de interesse.

O Quadro 4, a seguir, apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 4. Estratégia de busca do NATS nas plataformas consultadas.

| | | |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| PubMed | ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal"[All Fields]) AND ("ravulizumab"[Supplementary Concept] OR "ravulizumab"[All Fields]) | 92 |
| Embase | ((('hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal cold' OR 'paroxysmal hemoglobinuria, cold' OR 'cold paroxysmal hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, cold paroxysmal' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal' OR 'marchiafava-micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava-micheli syndrome' OR 'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome' OR 'syndrome, marchiafava-micheli' OR 'paroxysmal hemoglobinuria, nocturnal' OR 'hemoglobinuria, nocturnal paroxysmal' OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria') AND ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab') OR 'ultomiris'/exp OR 'ultomiris') AND [embase]/lim | 701 |
| BVS | ((Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Nocturnal) OR (Paroxysmal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Nocturnal Syndrome) OR (Marchiafava-Micheli)) and ravulizumab | 89 |
| Cochrane library | Hemoglobinuria, Paroxysmal in All Text AND ravulizumab in All Text - (Word variations have been searched) | 1 Revisão sistemática Cochrane, 106 trials |

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Não houve conflitos (estabeleceu-se que no caso destes, haveria discussão até que se chegasse a um consenso e, na impossibilidade deste, um terceiro revisor opinaria).

Foram encontradas 989 citações de estudos, destas 283 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 9 referências para leitura de texto completo, ao final desta etapa restaram 3 artigos para a análise final. A figura 2, a seguir, representa este processo.

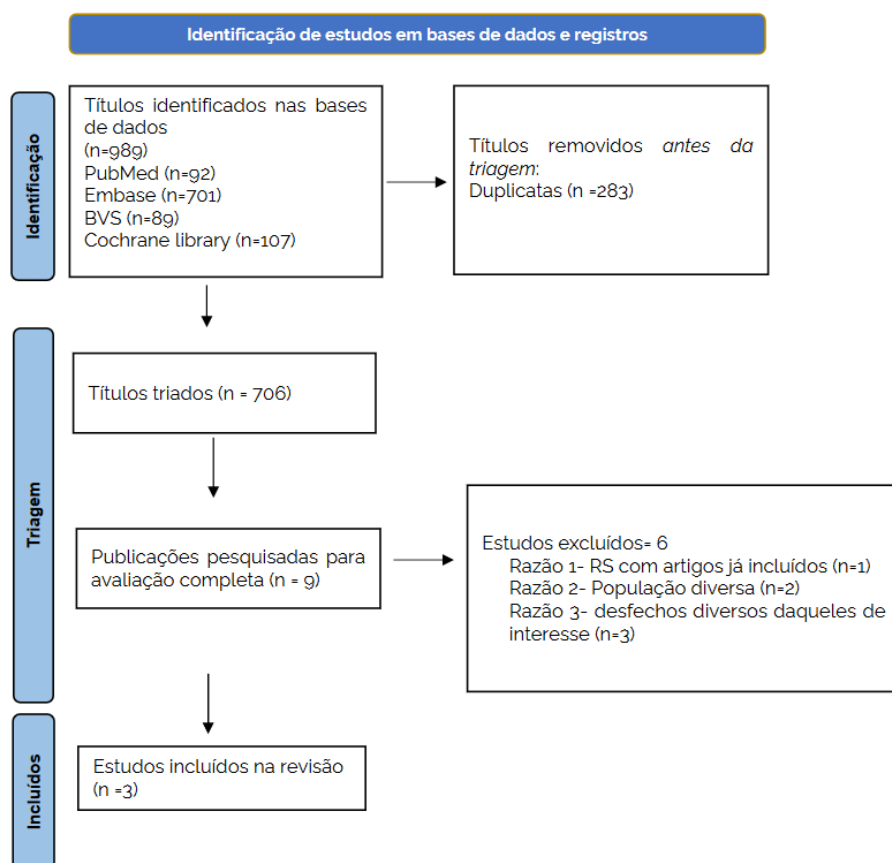


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS.

Assim, a reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante. Contudo, por ter utilizado uma busca sem filtros, identificou um número maior de citações inicialmente. O processo de avaliação, levou à inclusão da mesma evidência incluída pelo demandante, com o acréscimo de mais um estudo²⁰ que apresentava dados da extensão dos dois ECRs de 2019, o de Lee et al. e o de Kulasekaraj et al. 2019^{21,22}.

6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante

Os dois estudos incluídos pelo demandante (quadro 5) foram:

O primeiro, Lee et al. ²¹, um ECR fase 3, aberto, multicêntrico, que avaliou a não inferioridade do ravulizumabe em relação ao eculizumabe para tratamento da HPN em pacientes virgens de tratamento ≥ 18 anos. Foram randomizados 246 pacientes em uma proporção de 1:1.

O segundo foi Kulasekararaj et al. ²², também um ECR fase 3, aberto, multicêntrico que avaliou a não inferioridade do ravulizumabe em relação ao eculizumabe para tratamento da HPN em pacientes que estavam há mais de 6 meses em tratamento com eculizumabe.

Os autores seguiram o pré-estabelecido, fizeram análises dos desfechos de eficácia: níveis de LDH, transfusões evitadas, hemólises de escape, qualidade de vida, segurança e tolerabilidade. Todos estes desfechos não indicaram diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias. Do ponto de vista metodológico as avaliações dos desfechos foram conduzidas de forma adequada.

Quadro 5. Características dos artigos incluídos na busca do demandante.

| Autor (ano) | Tipo de estudo | Perfil de Pacientes e total incluídos (n) | Comparadores (n) | Principais resultados |
|----------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lee et al. (2019) (72) | ECR | Pacientes com HPN naives de tratamento N=246 | Eculizumabe e Ravulizumabe | <p>Ravulizumabe vs. Eculizumabe Para todos os desfechos, ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe ($P_{inf} < 0,0001$)</p> <p>Desfecho primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusões evitadas: 73,6% vs. 66,1% (diferença de 6,8% IC95% -4,66, 18,14) • Normalização do LDH: 53,6% vs. 49,4% (OR 1,19 IC95% 0,80, 1,77) <p>Desfecho secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -76,8% vs. 76,0% (diferença -0,83% IC95% -5,21, 3,56) • FACIT- Fadiga: 7,07 vs. 6,4 (diferença 0,67 IC95% -1,21, 2,55). • HE: 4,0% vs. 10,7% (diferença -6,7% IC95% -14,21, 0,18) |
| Kulasekararaj et al. (2019) (94) | ECR | Pacientes em tratamento com eculizumabe N=195 | Eculizumabe e Ravulizumabe | <p>Ravulizumabe vs. Eculizumabe Para todos os desfechos, ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe ($P_{inf} < 0,0006$)</p> <p>Desfecho primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -0,82% vs. 8,39% (diferença 9,21 IC95% -0,42, 18,84) <p>Desfecho secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HE: 0% vs. 5,1% (diferença 5,1% IC95% -8,89%, 18,99%) • Transfusões evitadas: 87,6% vs. 82,7% (diferença de 5,5% IC95% -4,27, 15,68) • FACIT- Fadiga score: 2,01 vs. 0,54 (diferença 1,47 IC95% -0,21, 3,15). • % pacientes com incremento de ≥ 3 pontos no FACIT- Fadiga score: 37,1% vs. 33,7% |

Abreviações: EC: Ensaio Clínico; LDH: Lactato Desidrogenase, HE: Hemólise de Escape, FACIT- Fadiga: FACIT- Fadiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT), IC: Intervalo de Confiança, ECR: Ensaio Clínico Randomizado, q4W: a cada 4 semanas, q6W: a cada 6 semanas, q8W: a cada 8 semanas, q12W: a cada 12 semanas.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Na reavaliação feita pelo NATS os dois ECRs incluídos pelo demandante foram também incluídos na busca feita pelo NATS. A diferença foi a inclusão de um terceiro estudo, do autor Kulasekararaj combinando os dados de seguimento por 2 anos, de ambos ECRs (quadro 6).

Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca do NATS.

| Autores | Desenho do estudo | Pacientes incluídos | Tecnologias comparadas | Resultados principais |
|------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lee et al, 2019. ²¹ | ECR | Pacientes com HPN naives de tratamento N=246 | Ecuzumabe e Ravuzumabe | Ravuzumabe vs. Ecuzumabe Para todos os desfechos, ravuzumabe se mostrou não inferior ao ecuzumabe (Pinf<0,0001) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none"> • Transfusões evitadas: 73,6% vs. 66,1% (diferença de 6,8% IC95% -4,66, 18,14) • Normalização do LDH: 53,6% vs. 49,4% (OR 1,19 IC95% 0,80, 1,77) Desfecho secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -76,8% vs. 76,0% (diferença -0,83% IC95% -5,21, 3,56) • FACIT- Fadiga: 7,07 vs. 6,4 (diferença 0,67 IC95% -1,21, 2,55). • HE: 4,0% vs. 10,7% (diferença -6,7% IC95% -14,21, 0,18) |
| Kulasekararaj et al, 2019. ²² | ECR | Pacientes em tratamento prévio com ecuzumabe N=195 | Ecuzumabe e Ravuzumabe | Ravuzumabe vs. Ecuzumabe Para todos os desfechos, ravuzumabe se mostrou não inferior ao ecuzumabe (Pinf<0,0006) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none"> • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -0,82% vs. 8,39% (diferença 9,21 IC95% -0,42, 18,84) Desfecho secundários: <ul style="list-style-type: none"> • HE: 0% vs. 5,1% (diferença 5,1% IC95% -8,89%, 18,99%) • Transfusões evitadas: 87,6% vs. 82,7% (diferença de 5,5% IC95% -4,27, 15,68) • FACIT- Fadiga score: 2,01 vs. 0,54 (diferença 1,47 IC95% -0,21, 3,15). • % pacientes com incremento de ≥3 pontos no FACIT- Fadiga score: 37,1% vs. 33,7% |
| Kulasekararaj et al, 2022. ²⁰ | ECR-extensão | Pacientes com HPN naives de tratamento N=246 E Pacientes em tratamento prévio com ecuzumabe N=195 Total 441 pacientes | Ecuzumabe e Ravuzumabe* (período de extensão todos em uso de ravuzumabe) | -Normalização LDH em 2 anos (48.2%; naives de tratamento) e 56.5% Uso prévio de ecuzumabe). -Transfusão evitada (73,3%; naives de tratamento) e 85,3% Uso prévio de ecuzumabe). -Estabilização de Hb (69.1%; naives de tratamento) e 83,3% (uso prévio de ecuzumabe). -FACIT-F scores alteração 16% (naives de tratamento) e 12% (uso prévio de ecuzumabe) -Funcionalidade física 88,4% (naive de tratamento) e 86.8% (uso prévio de ecuzumabe). |

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do demandante

Para a avaliação dos ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0., que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou com algumas preocupações.

Os ECRs analisados apresentaram risco de viés moderado, a figura apresentada pelo demandante se encontra a seguir (figura 3).

| | | Risk of bias domains | | | | | |
|-------|---------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
| Study | Lee, 2019 | + | - | + | - | + | - |
| | Kulasekararaj, 2019 | + | - | + | - | + | - |

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo demandante.

6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS

Para a avaliação dos ECR foi utilizada novamente a ferramenta RoB 2.0. Os ECRs analisados apresentaram risco de viés moderado, a figura produzida pelo NATS se encontra a seguir (figura 4). O resultado final da avaliação do risco de viés, foi o mesmo do demandante: risco moderado. Porém, nos domínios ‘randomização’ e ‘seleção do resultado reportado’, houve discordância entre as avaliações do NATS e do demandante; enquanto a avaliação do demandante atribuiu um valor de baixo risco para os dois domínios, o NATS indicou risco moderado para ambos (figura 4, a seguir).

| Estudo avaliado | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral | |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|-------|---|
| Kulasekararaj et al. (2019) | ! | ! | + | ! | ! | ! | + |
| Lee et al. (2019) | ! | ! | + | ! | ! | ! | ! |
| Kulasekararaj et al. (2022) | ! | ! | + | ! | ! | ! | - |

| | |
|----|--------------------------------------|
| D1 | Processo de randomização |
| D2 | Desvios das intervenções pretendidas |
| D3 | Dados faltantes do desfecho |
| D4 | Mensuração do desfecho |
| D5 | Seleção do resultado reportado |

Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo NATS.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE), avaliação do Demandante e do NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos de eficácia relacionados com resposta clínica, remissão clínica, resposta clínica endoscópica, remissão endoscópica, além de qualidade de vida e segurança.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi moderada para todos os desfechos avaliados (quadro 7), segundo o demandante e segundo o NATS. Ou seja, houve concordância nas avaliações feitas por ambos (nesta avaliação o NATS utilizou apenas os ECRs de 2019 de Lee²¹ e de Kalusekararaj²², pois são os mesmos pacientes do estudo de seguimento de 2022²⁰ e não poderiam ser contabilizados em duplicidade).

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo Demandante e pelo NATS.

CI: Confidência Interval; OR: Odds ratio

a. Estudo aberto e pela ferramenta RoB 2.0 foi considerado de risco moderado

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| Normalização de LDH | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Normalização de LDH -0,82 (IC 95%; -7,6 a 6,1) vs. 8,4 (IC 95%; 1,5 a 15,3). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Normalização de LDH 53,6 (IC 95%; 45,9 a 61,2) vs. 49,4 (IC 95%; 41,7 a 57,0). | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Transfusões evitadas | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Taxa de transfusões evitadas 87,6 (IC 95%; 81,1 a 94,2) vs. 82,7 (IC 95%; 75,2 a 90,12). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Taxa de transfusões evitadas 73,6 (IC 95%; 65,87 a 81,33) vs. 66,1 (IC 95%; 57,68 a 74,55). | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Hemólise de escape | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: HE 0 (IC 95%; 0,6 a 3,7) vs. 5,1 (IC 95%; 1,7 a 11,5). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: HE 4,0 (IC 95%; 0,56 a 7,44) vs. 10,7 (IC 95%; 5,23 a 16,26) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Incidência de eventos adversos | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Todos os estudos mostraram que o ravulizumabe foi bem tolerado pelos pacientes e a cefaléia foi o evento adverso mais comum observado nos estudos. | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Qualidade de vida | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: FACIT - Fadiga 2,0 (IC 95%; 0,6 a 3,4) vs. 0,54 (IC 95%; -0,8 a 1,9). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: FACIT - Fadiga: 7,07 (IC 95%; 5,55 a 8,60) vs. 6,4 (IC 95%; 4,85 a 7,96). | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |

6.8 Efeitos desejáveis da tecnologia, avaliação do Demandante e do NATS

Eficácia

Desfecho 1. Normalização dos níveis de LDH

Em Lee et al., 2019²¹, a frequência ajustada da normalização de LDH foi de 53,6% para o ravulizumabe e 49,4% para o eculizumabe. O OR ajustado para a comparação do ravulizumabe e eculizumabe foi de 1,19 (Intervalo de confiança (IC) 95%: 0,80 – 1,77; P<0.0001)

Em Kulasekararaj et al., 2022²⁰, um estudo de seguimento dos pacientes incluído no estudo de Kulasekararaj et al., 2019 [22], no qual todos passaram a ser tratados com o ravulizumabe e seguidos ao longo de 2 anos, as taxas de normalização LDH em 2 anos, nos grupos que eram originalmente classificados de naives e uso prévio de eculizumabe foram, respectivamente 48.2% e 56.5%.

Desfecho 2. Percentual de mudança dos níveis de LDH em relação ao basal

Em Lee et al., 2019²¹, a avaliação de alteração dos níveis de LDH em relação ao basal, o nível de LDH no dia 183 mostrou uma variação percentual média de -0,83% (IC 95%; -5,21%, 3,56% Pinf <0,0001),

Em Kulasekararaj et al., 2019²¹, no desfecho de avaliação de alteração dos níveis de LDH em relação ao basal, a estimativa pontual favoreceu o tratamento com o ravulizumabe em relação ao eculizumabe, mas sem diferença estatística entre os dois. A variação percentual da LDH entre a 1ª semana e a 26ª semana mostrou uma diminuição de 0,82% para o ravulizumabe e um aumento de 8,39% para o eculizumabe, com uma diferença entre os tratamentos de 9,21% (IC 95%; -0,42% – 18,84%). O limite inferior teve uma diferença de 20,42%, excedendo a margem de não inferioridade especificada pelo protocolo de < 15%.

Desfecho 3. Transfusões evitadas

Em Lee et al., 2019²¹, o resultado das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) foi o seguinte: a maioria dos pacientes que receberam ravulizumabe (73,6%; 92/125) e dos que receberam eculizumabe (66,1%; 80/121) tiveram transfusões evitadas, com uma diferença entre os grupos de 6,8% (IC 95% 24,66 – 18,14; P<0,0001).

Em Kulasekararaj et al., 2019²², o ravulizumabe em comparação ao eculizumabe apresentou uma diferença de 5,5% (IC 95%: 24,27% a 15,68%, P< 0,0001). A maioria dos pacientes que receberam ravulizumabe (87,6%; 85/97) e eculizumabe (82,7%; 81/98) não necessitou transfusões.

Em Kulasekararaj et al., 2022²⁰, em 2 anos, as taxas de transfusões evitadas foram: 73,3%, naqueles naives de tratamento e 85,3% no grupo uso prévio de eculizumabe.

Desfecho 4. Hemólises de Escape

Em Lee et al, 2019 ²¹, a proporção de pacientes com hemólise foi de 4,0% (5 pacientes) no grupo do ravulizumabe e 10,7% (13 pacientes) no grupo do eculizumabe. O teste de superioridade hierárquica para o desfecho mostrou, no entanto, não significativo ($p < 0,06$).

Em Kulasekararaj et al., 2019 ²², nenhum paciente do grupo ravulizumabe apresentou HE, porém, no grupo eculizumabe, 5 (5,1%) pacientes tiveram eventos de HE, sendo que um paciente sofreu 3 eventos de HE, razão que levou a sua descontinuação do estudo.

Desfecho 5. Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida foi realizada por meio dos questionários Quality of Life Questionnaire–Core 30 e FACIT-Fatigue scale, este último avaliou especificamente fadiga.

Em Lee et al., 2019 ²¹, a diferença percentual entre os grupos em relação à média dos mínimos quadrados foi de 0,67 (IC 95%: 21,21 a 2,55; $p < 0,0001$) para a pontuação FACIT-Fadiga, atingindo os requisitos de não inferioridade. Adicionalmente, foi reportado que o percentual de pacientes que apresentaram melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (58,7% vs. 61,7%).

Em Kulasekararaj et al., 2019 ²², a alteração média dos mínimos quadrados na pontuação total FACIT-Fadiga foi de 2,01 (desvio padrão [DP]: 0,697) no grupo ravulizumabe e de 0,54 (DP: 0,704) no grupo eculizumabe (diferença, 1,47 [IC 95%, 20,21 a 3,15], $p < 0,0001$). A porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (37,1% vs. 33,7%).

Em Kulasekararaj et al., 2022 ²⁰, em 2 anos, os escores FACIT-Fadiga tiveram alterações de 16% nos naives de tratamento e 12% nos com uso prévio de eculizumabe). Já a funcionalidade física nestes dois grupos foi, respectivamente: 88,4% (naive de tratamento) e 86,8% (uso prévio de eculizumabe).

6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1. Segurança

Em Lee et al., 2019 ²¹, o evento adverso mais comum foi cefaleia (36,0% para ravulizumabe e 33,1% para eculizumabe), seguido de nasofaringite (8,8% para ravulizumabe e 14,9% para eculizumabe). Além disso, nenhum paciente apresentou infecção meningocócica. Durante o estudo 20 pacientes tiveram eventos graves, 11 pacientes em uso de ravulizumabe e 9 em uso de eculizumabe. Destes, 2 pacientes (1,6%) do grupo ravulizumabe e 4 (3,3%) do grupo eculizumabe tiveram outras infecções graves, como leptospirose e infecção sistêmica no primeiro grupo e abscesso de membro, celulite, infecção, pneumonia e infecção viral do trato respiratório superior no segundo grupo. Ao longo do estudo, não houve interrupções de ravulizumabe durante o período de manutenção. Nenhum paciente desistiu devido a evento adverso, porém dois pacientes do grupo de eculizumabe saíram do estudo, sendo que um desenvolveu anticorpos antidroga, sem efeitos aparentes.

Em Kulasekararaj et al., 2019 ²², o evento adverso mais comum foi cefaleia (26,8% vs. 17,3%) no grupo ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente, seguido de nasofaringite (21,6% vs. 20,4%). Neste estudo, nenhum paciente apresentou infecção meningocócica.

Doze pacientes tiveram eventos graves, 4 pacientes com ravulizumabe e 8 com eculizumabe. Pirexia e hemólise foram relatados por 1 paciente no grupo eculizumabe. No estudo, não foi reportado óbito por infecção meningocócica. Foram observadas infecções graves em 2 (1,1%) pacientes com ravulizumabe e em 1 (1,0%) com eculizumabe. Durante o estudo, houve uma interrupção de ravulizumabe. Nenhum paciente desistiu devido a evento adverso. Três pacientes do grupo de eculizumabe saíram do estudo e nenhum desenvolveu anticorpos antimedicação.

6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia e qualidade de vida), com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança) é possível observar que a literatura avaliada aponta benefícios potenciais no que diz respeito à resposta clínica e segurança das duas tecnologias. O perfil de segurança de ambos pode ser considerado adequado e é similar.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de custo-minimização comparando o ravulizumabe com o eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde ²³.

7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante

Quadro 8. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante.

| Parâmetro | Especificação | Comentário |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de estudo | Custo-minimização | Adequado |
| Alternativas comparadas | Eculizumabe vs Ravulizumabe | Adequado |
| População em estudo | Pacientes adultos e pediátricos com idade de 14 anos ou mais (conforme PCDT de HPN) | Adequada |
| Desfecho(s) de saúde | Os desfechos desta análise foram custos dos medicamentos | Considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes. |
| Horizonte temporal | Tempo de vida (Life-time) Alternativamente também foi construído um horizonte de 15 anos | Aceitável |
| Taxa de desconto | 5% | Adequado |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perspectiva de análise | SUS | Adequado |
| Medida de Efetividade | Níveis LDH, Transfusões evitadas e Hemólises de escape. | Como mencionado anteriormente, considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes. |
| Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) | Quality of Life Questionnaire–Core 30 e FACIT–Fatigue scale | De forma similar, considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes. |
| Estimativa de Recursos despendidos e de custos | O preço do eculizumabe, seguiu contrato firmado com o governo federal em 31/10/2022 em R\$ 14.938,06. Para o ravulizumabe o fabricante fez uma proposta de valor de R\$ 15.517,31 por frasco com 300 mg. Adicionalmente considerou-se o custo da vacinação meningocócica e da aplicação de cada um dos medicamentos (ambos são de uso IV) | Pode se considerar estes parâmetros adequados |
| Unidade Monetária | R\$ | Adequado |
| Método de Modelagem | Custo-minimização | Adequado |
| Pressupostos do modelo | Foi assumida a mesma eficácia e segurança dos medicamentos. As doses dos medicamentos foram calculadas com base nas bulas registradas na ANVISA | Adequados |
| Análise de sensibilidade | Análise de sensibilidade univariada (apresentada na forma de gráfico de tornado) | Parcialmente adequada. Não foram feitas análises multivariadas. |

O custo do SOLIRIS® (eculizumabe) utilizado pelo demandante foi indicado como o preço definido em contrato firmado com o governo federal em 31/10/2022 em R\$ 14.938,06. Para o ULTOMIRIS® (ravulizumabe), utilizou-se o preço da proposta de incorporação do demandante: R\$ 15.517,31 por frasco com 300 mg.

A estimativa de custo foi mensurada semanalmente, em linhas com as bulas dos medicamentos (dose recomendada para cada um tem associação com peso), sendo convertida em anos para o reporte dos resultados de acordo com os horizontes de tempo. Para esta análise, considerou-se a população acima de 14 anos (como o estabelecido pelo PCDT de HPN). Buscamos o peso correspondente a esta idade no Brasil, sendo assim adotado o dado proveniente da pesquisa de orçamento familiar do IBGE de 2008, dispondo o peso por idade e sexo da população brasileira.

Por serem medicamentos de infusão intravenosa, existe um custo associado a cada aplicação do medicamento, uma vez que envolve preparo, diluição em bolsa de infusão e aplicação por injeção intravenosa ou em bolus. Para tal, a precificação deu-se com o código SIGTAP 03.01.10.001-2, definido como “administração de medicamentos na atenção especializada” e custo de R\$ 0,63.

De acordo com ambas as bulas de eculizumabe e 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. Em linha com esta afirmativa, o imunizante e o esquema vacinal foram baseados no PCDT de HPN, que preconiza o uso de vacina conjugada ACWY e reforço da dose a cada 5 anos. Desta forma, consultou-se o Painel de Preços de compras do governo federal para o imunizante conjugado ACWY, contemplando compras de 2022. 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.

O demandante realizou uma análise de sensibilidade sendo os custos dos medicamentos os parâmetros mais relevantes da análise, com pequeno impacto estimado nas variações de prevalência e incidência, que acabam por alterar minimamente a economia observada.

Quadro 9. Avaliação de custo-minimização (tempo= 'life-time') - Demandante e NATS.

| Parâmetro | Eculizumabe | Ravulizumabe | Diferença |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Custo medicamento | R\$ 22.890.451,86 | R\$ 21.423.949,39 | -R\$ 1.466.502,47 |
| Custo administração | \$ 322,61 | R\$ 81,04 | -R\$ 241,57 |
| Custo vacinas | R\$ 293,94 | R\$ 293,94 | --- |
| Total | \$ 22.890.774,47 | R\$ 21.424.030,43 | -R\$ 1.466.744,04 |

A análise de custo-minimização empreendida mostrou, num horizonte de life-time (quadro 9) uma diferença entre os dois medicamentos de -R\$ 1.466.744,04, favorecendo o ravulizumabe (economia de custos). Se fosse considerado um horizonte temporal de 15 anos, os valores seriam R\$12.435.612, 16 para eculizumabe e R\$ 11.729.229,82 para ravulizumabe, sendo a diferença de R\$-706.382, 35, novamente favorecendo o ravulizumabe.

Após a avaliação crítica do modelo, constatou-se que a despeito de mínimas limitações em sua construção (mencionadas no quadro 8), a análise de custo-minimização apresentada pelo demandante poderia ser considerada adequada e correta.

7.2 Análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante.

População

No caso base, os pacientes foram estimados por demanda epidemiológica. O ponto inicial da estimativa foi a população projetada pelo IBGE para o ano de 2023, de 216.284.269 indivíduos. Estimou-se uma prevalência de HPN em 15 anos correspondente a 0,00159%. Além disso, em linha com o PCDT da doença, somente pacientes com HPN que tenham atividade hemolítica verificada foram considerados candidatos a terapia com inibidores de complemento, correspondendo a 30% dos pacientes com HPN. Tomando todos estes dados e assumindo que 100% dos pacientes

HPN são diagnosticados e efetivamente tratados de acordo com sua elegibilidade, não havendo descontinuação da terapia, o número inicial de pacientes foi de 1.032 pacientes. Foi construída uma linha de tendência (extraída a partir de um gráfico de dispersão) elaborada cruzando os dados de anos e pacientes. A equação foi utilizada para estimar os dados dos anos de 2022 e 2023, para, a partir de então, ajustar os novos pacientes pela incidência.

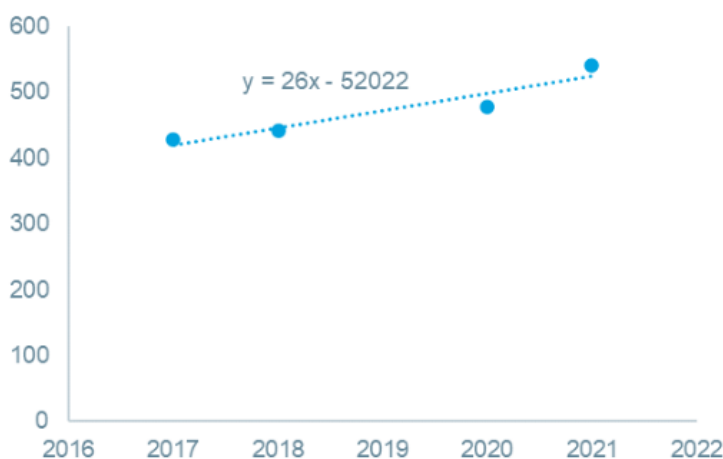


Figura 5. Estimativa da população alvo para tratamento ao longo dos anos (linha de tendência).

O *market share* dos medicamentos foi estimado segundo relatórios anteriores publicados pela CONITEC. Foram considerados três diferentes cenários: o caso base, o cenário de difusão lenta e o cenário com 100% de ravulizumabe.

Os resultados dos cenários considerados estão no quadro 10 a seguir. O impacto da incorporação de ravulizumabe demonstra economia observável já em curto prazo, a partir do segundo ano da análise, que, somada ao longo de 5 anos, representaria potencialmente mais de R\$ 115 milhões poupados nesta linha de cuidado, considerando uma população tratada de mais de 6 mil indivíduos ao longo de 5 anos (quadro 11). Foram feitas, pelo demandante, análise de cenário variando *market share* por demanda epidemiológica e uma análise de sensibilidade que constatou que os custos dos medicamentos e os percentuais de distribuição dos pacientes foram os parâmetros mais relevantes.

Quadro 10. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.

| Parâmetros | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | Total |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População elegível | 1.032 | 1.117 | 1.202 | 1.288 | 1.374 | 6.012 |
| Custo epulizumabe (uso em 100% casos) | R\$ 1.202.093.419 | R\$ 1.303.511.109 | R\$ 1.402.998.957 | R\$ 1.503.086.357 | R\$ 1.603.776.922 | R\$ 7.015.466.764 |
| Custo ravulizumabe (uso em 100% dos casos) | R\$ 1.273.346.040 | R\$ 1.242.220.765 | R\$ 1.400.463.618 | R\$ 1.414.062.533 | R\$ 1.570.019.809 | R\$ 6.900.112.765 |
| Custo (R\$) incremental | R\$ 71.252.621 | R\$ -61.290.344 | R\$- 2.535.339 | R\$- 89.023.824 | R\$- 33.757.114 | R\$- 115.353.999 |

A AIO empreendida segue princípios adequados e está metodologicamente correta. Esta indica que em 5 anos, a introdução do ravulizumabe poderia reduzir parte dos custos atualmente dispendidos com o tratamento da HPN.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas com HPN. A pesquisa foi realizada em 22 de agosto de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria | Phase 2, 3, 4 |*
- (ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²⁵, *European Medicines Agency (EMA)*²⁶ ou *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*²⁷. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para tratamento da HPN.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificados 07 medicamentos para o tratamento de pessoas com HPN (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos para o tratamento de pessoas de pessoas com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|
| BCX-9930 | Inibição do Fator D e a ativação de C3 | Oral | Fase 2 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |
| Vemircopan | Inibição do Fator D e a ativação de C3 | Oral | Fase 2 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |
| Iptacopan | Ligação ao Fator B do Complemento e inibição de C3 e C5 da via alternativa | Oral | Fase 3 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |
| Pegcetacoplana (Empaveli™/Aspaveli) | Ligação a C3 e ao C3b, regulação da clivagem de C3, redução da ativação da cascata do Complemento3 | SC | Fase 4 | EMA e FDA: registrado em 2021 Anvisa: registrado em 04/08/2023 |

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Nomacopan | Inibição de C5 | SC | Fase 3 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |
| Crovalimabe | Inibição de C5 | EV/SC | Fase 3 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |
| Pozelimabe + cemdisiran | Inibição da clivagem do C5 / redução da produção de C5 | EV/SC | Fase 3 | Anvisa, EMA e FDA: sem registro |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 22/08/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; SC- subcutânea; EV- endovenosa

BCX-9930, inibidor do Fator D, está em desenvolvimento como monoterapia oral, nas doses de 200 a 500mg, duas vezes por dia, para tratamento de pessoas com HPN. Ensaios de fase 2 (NCT05741346, NCT04702568, NCT05116787, NCT05116774), envolvendo maiores de 18 anos de idade, por ao menos 24 semanas, comparando ou não o BCX-9930 a inibidores de C5, têm previsão de conclusão a partir de 2024^{28,29}. A tecnologia recebeu a designação de medicamento órfão e fast track pela FDA em 2020²⁹.

Vemircopan, também é um inibidor do Fator D. O ensaio de fase 2 (NCT04170023), aberto, multicêntrico, está previsto para ser concluído em 2026. Foram recrutadas 29 pessoas com diagnóstico de HPN, maiores de 18 anos, sem tratamento prévio ou tratados anteriormente com danicopan ou eculizumabe, para receberem vemircopan em monoterapia oral, a fim de avaliar eficácia, segurança e farmacocinética. A tecnologia recebeu designação de droga órfã em 2021 pela FDA²⁶.

Iptacopan é um inibidor de protease que se liga ao Fator B do Complemento e inibe as convertases C3 e C5 da via alternativa. Está em desenvolvimento para o potencial uso oral, duas vezes ao dia, na dose de 200mg, para o tratamento da HPN. Em 2023, foram concluídos dois ensaios de fase 3 (NCT04558918; NCT04820530), envolvendo maiores de 18 anos de idade sem tratamento prévio da doença ou em tratamento com inibidores de C5 (eculizumabe e ravulizumabe)²⁸. Outros estudos de fase 3 (NCT05630001, NCT04747613) informam previsão de conclusão a partir de 2025. Em 2020, FDA e EMA concederam a designação de medicamento órfão à tecnologia²⁹. Até a última atualização desta seção, não havia registro na Anvisa para iptacopan.

Pegcetacoplane é um inibidor de C3 do Complemento, que se liga à proteína C3 e ao seu fragmento de ativação C3b, regulando a clivagem de C3 e a ativação da cascata do Complemento^{28,29}. Há estudos de fase 2 (NCT04901936), com previsão de conclusão em 2024, recrutando maiores de 12 anos de idade e maiores de 20Kg, que não estejam em tratamento com inibidores de C5. O medicamento está indicado na FDA (2021) e Anvisa (08/2023) para adultos com HPN; e na Europa (2021), para adultos com anemia após terapia com inibidor de C5 por ao menos 3 meses. A dose preconizada é 1080 mg, nos D (dias) 1 e D4, semanalmente, por via subcutânea, através de um sistema de bomba de perfusão que possa administrar doses de até 20 mL, volume total por dose do medicamento. Alertas de segurança

sobre o risco de desenvolvimento de infecções meningocócicas são descritos na bula de pegcetacoplana^{28,29}, motivo pelo qual há a recomendação de vacinação contra esses agentes antes da primeira dose do medicamento.

Nomacopan é inibidor de C5 que está em fase 2 de desenvolvimento (NCT03427060) para o potencial tratamento da HPN. O estudo é aberto, com participação pacientes de maiores de 18 anos de idade com resistência ao eculizumabe, por meio de doses subcutâneas entre 22,5 e 45mg, durante 6 meses, com previsão de conclusão em 2024²⁸. A FDA e EMA concederam a designação de medicamento órfão em 2016^{28,29}.

Crovalimabe é um anticorpo humanizado com ação inibitória de C5 em desenvolvimento em ensaios randomizados, multicêntricos, de fase 2/3 (NCT04432584, NCT04434092, NCT04654468 e NCT03157635), com previsão de conclusão a partir de 2029, envolvendo crianças e/ou adultos com mais de 40Kg^{26,27}. Os estudos comparam o corvalimabe com placebo ou eculizumabe, administrado por via endovenosa e/ou subcutânea, em doses escalonadas, durante ao menos 20 semanas²⁸. O medicamento está em fase de pré-registro na EMA e FDA desde junho de 2023²⁹. Até a última atualização desta seção, não havia registro na Anvisa para o crovalimabe.

Pozelimabe + cemdisiran, são, respectivamente, combinação de anticorpo humano IgG4 inibidor de C5 e terapia *ribonucleic acid interference* (RNAi). O inibidor de C5 se liga com alta afinidade ao C5 humano, enquanto o RNAi bloqueia o RNAm e reduz a produção de C5 nos hepatócitos, minimizando os sintomas da HPN²⁷. O medicamento, administrado por via venosa e/ou subcutânea, semanal ou quinzenalmente, tem seu uso avaliado em maiores de 18 anos, participantes dos ensaios de fases 2 e 3 (NCT05744921, NCT05133531, NCT04811716), com previsão de conclusão a partir de 2024^{28,29}. Os estudos comparam a combinação pozelimabe/cemdisiran: em diferentes doses; ao ravulizumabe ou eculizumabe; e à monoterapia com pozelimabe²⁸. Em 2020, a FDA concedeu a designação de droga órfã à combinação. Até a elaboração desta seção, não havia registro nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA para o medicamento associado^{25,26,27,29}.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O ravulizumabe foi aprovado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE)³⁰ do Reino Unido em 2021 para pacientes adultos com HPN que apresentassem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, aprovou o uso do ravulizumabe em adultos, sob condições restritivas³¹ (modalidade “Reimburse with clinical criteria and/or conditions”), para aqueles que falharam ao uso de eculizumabe.

A Scottish Medicines Consortium (SMC)³², da Escócia, aprovou o ravulizumabe também sob condições restritas, sob orientação específica do serviço nacional de PNH, para adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

Não foram encontradas recomendações específicas na Infarmed³³, de Portugal, sobre este medicamento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das evidências encontradas na revisão da literatura empreendida pelo demandante e pelo NATS foram similares (a diferença se deu apenas em relação a um estudo de 2 anos de seguimento, que foi incluído na análise do NATS).

Os desfechos de eficácia escolhidos foram todos considerados semelhantes entre os dois medicamentos comparados, tendo sido estes: níveis de LDH, transfusões evitadas, hemólises de escape e qualidade de vida. Especificamente, em relação à qualidade de vida, o percentual de pacientes que apresentaram melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (58,7% vs. 61,7%), no artigo de Lee et al., 2019, Em Kulasekararaj et al., 2019, a porcentagem de pacientes com melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (37,1% vs. 33,7%).

Para segurança também houve similaridade na comparação entre os dois medicamentos, porém, a despeito de baixa taxa de efeitos adversos graves, a frequência de saída de estudo pelo uso de eculizumabe foi maior àquela do ravulizumabe.

Dentre as limitações da evidência selecionada está a pequena quantidade de estudos e o fato do risco de viés destes ter sido considerado moderado. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi moderada para todos os desfechos avaliados.

Em uma análise de custo-minimização feita pelo demandante observou-se em um horizonte de tempo ajustado pela expectativa de vida (*lifetime*) e com taxa de desconto anual de 5% sobre o custo, a economia potencial ficaria em cerca de R\$ 1,47 milhões por paciente.

Já a AIO realizado pelo demandante ao longo de 5 anos, indicou potencialmente mais de R\$ 115 milhões poupados nesta linha de cuidado com a incorporação do ravulizumabe. Tanto para a avaliação de custo-minimização, quanto para a AIO as análises de sensibilidade determinísticas, mostraram que os custos dos medicamentos foram os elementos mais impactantes.

Analisando criticamente aquilo que foi enviado pelo demandante, a conclusão geral é que a busca e síntese de evidências foram feitas de forma adequada, tendo se observado o mesmo em relação à avaliação econômica realizada e à análise de impacto orçamentário. As limitações observadas não foram relevantes, se relacionando primariamente a limitações intrínsecas ao processo de ATS em si.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública 29/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 14/08/2023 a 24/08/2023. Dezenove pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A participante inicia seu relato com a informação de que reside em Cabo Frio, RJ, e que possui vínculo com a indústria farmacêutica, na medida em que foi participante de um estudo clínico no Hemorio, que é um serviço de referência em Hematologia localizado na cidade do Rio de Janeiro.

A seguir, fala que, quando teve as primeiras manifestações da doença, ela sentia muita fadiga e, nas suas palavras, “não tinha ânimo pra nada” (sic). Soma-se a isso o fato de que, à época, ela tinha filhos pequenos e não conseguia dar conta de suas atribuições como dona de casa. Ela recorda que quando tinha episódios de hemólise (destruição das hemácias), precisava receber transfusões de sangue. Naquele momento, essa era a única intervenção disponível para obter a melhora dos sintomas.

No entanto, quando ela passou a usar o ravulizumabe, ela pôde perceber uma significativa mudança na sua qualidade de vida. Hoje em dia ela faz caminhadas e frequenta a igreja – sendo que, antes de usar o medicamento, muitas vezes ela não conseguia realizar essas atividades devido ao intenso cansaço, sonolência e dor nos ossos. Nesse sentido, afirma que hoje consegue fazer coisas que até então não era capaz, como brincar com seus netos, carregar sacolas etc. Além disso, enfatiza a satisfação de ter visto seus filhos crescerem e agora poder acompanhá-los em sua vida adulta.

Foi, então, questionado quando ela começou a usar o medicamento em avaliação. Segundo a representante, ela iniciou o uso do ravulizumabe em 2018. Em seguida, é perguntado se, antes dele, foi utilizado algum outro medicamento. Ela diz que não e reforça que, quando tinha episódios de hemólise, ia para o hospital onde recebia transfusões. Quando questionada se, com o advento do ravulizumabe, houve mudança na frequência das transfusões, a representante informa que não passou mais por transfusões desde que começou a usar o medicamento. Esse dado é contraposto à informação de que, nos quatorze anos passados entre o início do tratamento e a introdução do ravulizumabe, a paciente passou por diversas internações e chegou a receber entre três e quatro transfusões em um intervalo bi ou trimestral. Logo antes de começar a usar o ravulizumabe, ela teve uma crise mais aguda e precisou ser hospitalizada, mas essa foi a última vez em que passou por tal situação.

Em relação aos eventos adversos, a participante disse que não teve nenhum e frisou a diminuição do cansaço e das dores ósseas. Por fim, o Comitê questiona-a acerca do intervalo entre as administrações do medicamento. A representante diz que a última administração do ravulizumabe foi em 11/10/2023 e que a próxima será no dia 07/12/2023, o que representa um período de aproximadamente dois meses entre as infusões.

O vídeo da 124ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado em:

<https://www.youtube.com/watch?v=AYTZ1z5xaQ0>.



12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de novembro de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ravulizumabe para tratamento da HPN.

O comitê reconheceu que é relevante considerar as vantagens de um medicamento administrado menos frequentemente do que o atualmente disponível (a cada 8 semanas em comparação uso a cada 2 semanas do eculizumabe). No entanto, foi observado que a tecnologia disponível no SUS é da mesma classe (inibidor de C5), tendo eficácia e segurança similares, sendo por sua vez, a frequência de uso, a única diferença de nota.

Do ponto de vista econômico, há dúvidas em relação à economia a longo prazo. O comitê apresentou questionamentos sobre o desconto oferecido pelo demandante, considerando o fato de ser este o mesmo fabricante da opção atualmente incorporada para HPN, sendo que à época da análise do eculizumabe, foi feita uma oferta de desconto, não mantida no momento das tratativas para o contrato de compra pelo MS. Além disso, o valor utilizado pelo demandante para o custo do eculizumabe foi inferior àquele definido no último contrato de fornecimento. Para a reunião de retorno de consulta pública, o NATS deverá apresentar uma nova análise de custo-minimização, considerando o valor do contrato atual de fornecimento de eculizumabe. Também foram solicitados ajustes de dose e esquemas de tratamento, respeitando as indicações em bula.

13. REFERÊNCIAS

1. Parker CJ, Omine M, Richards S, Nichimura J, Bessler M, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.2005; 106(12):3699-709.
2. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complemente inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;21-9.
3. Brodsky RA. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. UpToDate
4. Brodsky RA. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. UpToDate
5. Ware RE.; Hall, S.E.; Rosse, W.F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N. Engl. J. Med*. 1991, 325, 991–996.
6. Van den Heuvel-Eibrink, M.M.; Bredius, R.G.; te Winkel, M.L.; Tamminga R; de Kraker J. et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br. J. Haematol*.2005, 128, 571–577.
7. Naithani, R.; Mahapatra, M.; Dutta, P.; Kumar, R.; Pati, H.P.; Choudhry, V.P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence—A retrospective analysis of 18 cases. *Indian J. Pediatr*. 2008, 75, 575–5782–4.
8. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconde V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina* 2023, 59, 1612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.
9. Brodsky RA. Treatment and prognosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. UpToDate.
10. Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19–27.
11. Parker CJ. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease'. *Br J Haematol*. 2002 Apr;117(1):3-22.doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03374.x
12. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli de Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. *PLoS One*. 2023 Jul 26;18(7):e0288708. doi: 10.1371/journal.pone.0288708. PMID: 37494350; PMCID: PMC10370764.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med*. 2004, 350, 552–559.
14. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med*. 2006, 355, 1233–1243.
15. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008, 111, 1840–1847.
16. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN. Alta Atividade. Em http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HPNC_P34_2019.pdf).
17. Bulário Eletrônico ANVISA. Bula Profissional Ultomiris. Em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198110004>
18. Banco de Preços em Saúde (BPS): Em <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

19. ANVISA. Tabela CMED. Em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
20. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530–9.
21. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564
22. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205–14.
23. MS. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2014. Em https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
24. MS. Diretrizes Metodológicas. Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário. 2012. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf
25. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
26. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
27. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 22 de agosto de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
28. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
29. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
30. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698>
31. CADTH. <https://www.cadth.ca/ravulizumab-0>
32. SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
33. Infarmed. Em [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos?formDate=1698223627552&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&cur=1&format=&keywords=ravulizumab&entryClassName=&assetCategoryIds=23697&modified=&modifiedselection=0&modifiedfrom=24%2F10%2F2023&modifieddayFrom=24&modifiedmonthFrom=9&modifiedyearFrom=2023&modifiedto=25%2F10%2F2023&modifieddayTo=25&modifiedmonthTo=9&modifiedyearTo=2023&documentsSearchContainerPrimaryKeys=20 PORTLET 4137648%2C20 PORTLET 3647982%2C20 PORTLET 7801948](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos?formDate=1698223627552&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&cur=1&format=&keywords=ravulizumab&entryClassName=&assetCategoryIds=23697&modified=&modifiedselection=0&modifiedfrom=24%2F10%2F2023&modifieddayFrom=24&modifiedmonthFrom=9&modifiedyearFrom=2023&modifiedto=25%2F10%2F2023&modifieddayTo=25&modifiedmonthTo=9&modifiedyearTo=2023&documentsSearchContainerPrimaryKeys=20%20PORTLET%204137648%2C20%20PORTLET%203647982%2C20%20PORTLET%207801948)



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136