



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO	Nº
-------------	----

Lumasirana sódica para o tratamento de pacientes com
Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1)

2025 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial 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

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

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

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

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

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 população.

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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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),

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

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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

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

Lista de Quadros

Quadro 1. Características da lumasirana sódica	19
Quadro 2. Preço proposto para incorporação	20
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante.	21
Quadro 4. Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante.	32
Quadro 5. Características do modelo de impacto orçamentário da lumasirana no tratamento de pacientes adultos	44
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de HP1.....	51

Lista de figuras

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	27
Figura 2. Representação esquemática do modelo. Fonte: dossiê do demandante (pág 119)	33
Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística.....	42

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A realizada pela demandante.....	25
Tabela 2. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C realizada pela demandante	26
Tabela 3. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A realizada pelo NATS	28
Tabela 4. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C realizada pelo NATS.....	30
Tabela 5. Prevalência de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose.....	38
Tabela 6. Distribuição de diálise por intensidade e população.	38
Tabela 7. Critério AIC e BIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com lumasirana.	39
Tabela 8. Preço proposto para a incorporação – cenários 1 e 2.....	40
Tabela 9. Resultado da análise de custo-efetividade – cenário 1	41
Tabela 10. Resultado da análise de custo-efetividade – cenário 2	41
Tabela 11. Projeção da população elegível (2025-2029).....	45
Tabela 12. Participação de mercado estimada – Cenário base.	46
Tabela 13. Custo de aquisição do medicamento por ano e cenário de preço (custo por frasco)	47
Tabela 14. Custo do tratamento anual – Dose Inicial	47
Tabela 15. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).	48
Tabela 16. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).	48
Tabela 17. Novo cálculo do impacto orçamentário	50

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

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos da doença	12
4.2	Epidemiologia.....	13
4.3	Manifestações clínicas.....	13
4.4	Fisiopatologia	15
4.5	Diagnóstico	16
4.6	Classificação da doença	16
4.7	Impacto da doença	17
4.8	Tratamento	18
4.9	Necessidades médicas não atendidas	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1	Ficha técnica	19
5.2	Mecanismo de ação.....	20
5.3	Preço proposto para incorporação.....	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.1.1	Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante.....	22
6.2	Avaliação crítica da demanda	23
6.3	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS.....	26
6.4	Risco de viés e qualidade da evidência dos estudos selecionados realizado pelo NATS	26
6.5	Efeitos desejáveis da tecnologia	31
6.6	Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	31
7.1	Análise da avaliação econômica.....	32
7.2	Parâmetros de utilidade	40
7.3	Análise crítica da avaliação econômica	42
7.4	Avaliação do impacto orçamentário (AIO).....	44
7.4.1	População elegível	45

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

7.4.2. Comparadores	46
7.4.3. Custos e Market Share	46
7.4.4. Custos de tratamento	47
7.4.4. Análise crítica do impacto orçamentário.....	48
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	50
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE	53
12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRESENTAÇÃO INICIAL.....	54
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	54
14. REFERÊNCIAS.....	56

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

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Alnylam Pharmaceuticals sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário da lumasirana, para o tratamento de pacientes com Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lumasirana (OXLUMO®)

Indicação: Tratamento de Hiperoxalúria Primária tipo 1

Demandante: Alnylam Pharmaceuticals.

Introdução: Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1) é uma doença ultrarrara, que se desenvolve em virtude do excesso de cristais de oxalato de cálcio, produzido no fígado e que impacta negativamente na excreção renal. A causa dessa doença genética autossômica recessiva são as variantes no gene AGXT e as principais manifestações clínicas são nefrolitíase, nefrocalcinose, doença renal crônica e falência renal. As principais diretrizes internacionais recomendam inicialmente o tratamento conservador visando evitar a formação de cristais de oxalato e/ou aumento da excreção renal desse sal. Nesse sentido, são preconizadas uma dieta restritiva de alimentos com alto teor de oxalato, administração oral de citrato de potássio e hiper-hidratação. Com a evolução clínica desfavorável da doença é preconizada a terapia renal substitutiva, como diálise e transplante (rim isoladamente ou rim e fígado combinado).

Pergunta: O uso de lumasirana sódica no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1, comparado ao melhor tratamento de suporte, é eficaz e seguro?

Evidências clínicas: Foram incluídos cinco artigos, três relatando a análise principal dos ECs de fase III (ILLUMINATE- A, B e C) e dois relatando as análises de extensões dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B). Os estudos ILLUMINATE compõem o programa de desenvolvimento clínico de lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1. Para fins deste dossiê apenas os estudos de fase III foram incluídos. Os resultados mostraram redução da excreção urinária de oxalato e da concentração plasmática em pacientes pediátricos maiores de 6 anos e adultos (ILLUMINATE- A), pacientes menores de 6 anos (ILLUMINATE- B) e aqueles que apresentavam também a doença renal avançada (ILLUMINATE- C). No estudo ILLUMINATE-A, a qualidade de evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados enquanto para os estudos ILLUMINATE-B e C foi alta apenas para o desfecho de segurança, sendo moderada para o restante.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um estudo do tipo custo-utilidade (ACU), na perspectiva do SUS, empregando um modelo de Markov, e avaliando a transição por diferentes estados de saúde. Foram considerados os custos médicos diretos (macrocusteio, *top-down*) relativos ao tratamento e monitoramento da doença. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos (LY) e anos de vida ganhos ajustado por qualidade (QALY). O modelo considerou um horizonte temporal de toda a vida, em ciclos semestrais, e foi parametrizado com dados de eficácia dos estudos ILLUMINATE. O preço proposto para a incorporação do medicamento foi de R\$ 364.303,25 por frasco-ampola de 189 mg/mL x 0,5 mL, para o cenário em que o medicamento fosse adquirido no mercado nacional, e R\$ 259.570,54, para a mesma apresentação, na aquisição por importação direta. A avaliação econômica resultou em uma RCEI entre R\$ 6,1 milhões e R\$ 8,6 milhões por QALY para o cenário em que o medicamento é adquirido por importação direta ou mercado nacional, respectivamente. Na análise de sensibilidade probabilística, percebe-se que a lumasirana possui uma efetividade maior e um custo elevado quando comparado ao melhor cuidado suporte.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário estimou uma população, pelo método epidemiológico, que varia entre 19 pacientes, no primeiro ano, alcançando 38 pacientes no quinto ano após a incorporação. Considerou-se uma participação de mercado de 60% no primeiro ano, até atingir 80% no quinto ano, o que resultou em um impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 324 milhões e R\$ 231 milhões, de acordo com a forma de aquisição do medicamento (aquisição no mercado nacional ou importação direta, respectivamente). O demandante propõe além do desconto inicial de 10%, um desconto progressivo de 1% ao ano nos primeiros 5 anos após a incorporação do medicamento ao mercado público.

Recomendações internacionais: Lumasirana recebeu pareceres positivos para incorporação pelas *agências Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC)(2023), *Haute Autorité de Santé* (2021), *Agenzia Italiana del Farmaco* (2022) e *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA)(2021).

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 02 tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos e crianças diagnosticados com hiperoxalúria primária tipo 1. Nedosiran, um RNAi aprovado pela FDA em 2023; e estiripentol, em fase 2 de pesquisa clínica para a doença.

Considerações finais: A eficácia e segurança da lumasirana foi baseada principalmente nos estudos ILLUMINATE, que compõem o programa de desenvolvimento clínico do medicamento no tratamento dos pacientes com HP1. O número reduzido de pacientes incluídos nos estudos, são condições inerentes no caso de doenças raras e ultrarraras, o que constitui uma limitação importante. Os estudos contemplaram todas as faixas etárias aprovadas para uso, com qualidade de evidência moderada para os desfechos de eficácia e segurança. Todavia, desfechos finalísticos não foram considerados, o que aumenta a incerteza do benefício em longo prazo. Além disso, considerando a complexidade da doença, suas complicações e as alterações fisiopatológicas e bioquímicas, um acompanhamento de longo prazo poderia fornecer desfechos finalísticos para além da mensuração da excreção urinária e plasmática de oxalato. Na avaliação econômica, foram consideradas diversas transições de estado em saúde bem como os custos associados, principalmente nas complicações renais e na necessidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante). Além disso, faltou estimar outros desfechos preventivos, tais como o retardo das complicações renais e o tempo de sobrevida do paciente após a diálise, entre outras medidas. A AIO foi estimada em um modelo simplificado, levando em consideração as premissas do cálculo da população e o custo dos tratamentos, em um horizonte temporal de 5 anos. O impacto orçamentário incremental variou de R\$ 34 a 48 milhões no primeiro ano de incorporação do uso da lumasirana e um acumulado de R\$ 230 a 323 milhões em cinco anos. Um dos pontos de questionamento se refere a dose média pediátrica que foi estabelecida pelo demandante, que conforme peso médio atribuído e informações da bula do medicamento, o correto seria considerar a mesma dose de um paciente adulto.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 6/2025 foi aberta durante o período de 10/1/2025 a 20/1/2025 e houve seis inscritos. O participante descreveu a sua experiência com o uso de lumasirana para tratamento de HP1. Segundo ele, o diagnóstico da condição de saúde somente ocorreu após o transplante renal, realizado ainda na adolescência. Informou que, em virtude do acometimento do rim transplantado pelo depósito de oxalato de cálcio, voltou a fazer hemodiálise. Sobre a experiência com a tecnologia avaliada, fez referência à melhora dos sintomas (dor nos ossos e dificuldade para andar), ao controle do acúmulo de oxalato no corpo e à ausência de eventos adversos. Em contraponto, destacou a dificuldade de acesso à tecnologia avaliada e suas consequências negativas para o tratamento.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a incorporação da lumasirana para o tratamento de Hiperoxalúria Primária (HP1) a partir do relatório de análise crítica elaborada pelo NATS. Foram apresentadas críticas em relação às evidências clínicas e a avaliação econômica da tecnologia descritas no dossiê do demandante. Em discussão, o Comitê discorreu sobre a importância de a HP1 ser uma doença ultrarrara e agressiva que comete tanto a população pediátrica e adulta. Todavia, o Comitê questionou a utilização de desfechos séricos substitutos/intermediários, no curto tempo de acompanhamento dos estudos analisados (30 e 54 meses) e a ausência de correlação desses com os desfechos de qualidade apresentados. O Comitê enfatizou que a falta de desfechos finalísticos, como o tempo até a realização do transplante renal e qualidade de vida, são condições a serem analisadas nesse contexto principalmente quando a disposição a pagar é muito alta assim como a incerteza da evidência. Sobre a avaliação econômica, foi discutido inicialmente sobre taxa de diagnóstico de 17% até o quinto ano após a incorporação, considerada baixa além da proposição de preço ser superior às compras governamentais já realizadas, ressaltando que esse valor está muito elevado, mesmo no panorama de doenças ultrarraras. Por fim, o comitê avaliou a necessidade de obter dados adicionais, descrevendo também quais são os desfechos de importância para o paciente. O Comitê lamentou a ausência da participação da especialista em virtude de um imprevisto que impossibilitou sua entrada na reunião.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lumasirana para o tratamento da Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1). Para a recomendação, foram consideradas incertezas relevantes nas evidências clínicas e a proposta de preço elevada, com altos valores de RCU e RCEI e com limitada evidência de custo-efetividade.

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

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos da doença

As hiperoxalúrias primárias (HP) são um conjunto de doenças autossômicas recessivas hereditárias e ultrarraras, categorizadas em três tipos diferentes de acordo com a presença de variantes em genes específicos. A Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1) é a mais comum, sendo caracterizada pela superprodução de oxalato devido à presença de variantes no gene *AGXT* que provocam uma deficiência da atividade da enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferase que atua no metabolismo do glioxilato. O excesso de oxalato produzido no fígado pode progressivamente ser depositado em vários órgãos (oxalose sistêmica), principalmente nos rins, na forma de cristal de oxalato de cálcio. Por consequência, diversos sinais e sintomas podem se manifestar nos pacientes, como litíase renal e nefrocalcinose, podendo progredir para insuficiência renal, doença renal crônica (DRC) e por fim, doença renal em estágio 5 (DRC5), caracterizada pela falência renal e a consequente necessidade de hemodiálise e transplante renal. (1,2) A manifestação clínica da HP1 em crianças pode variar desde uma nefrocalcinose ligeiramente sintomática até a falência renal em estágio terminal de início muito precoce, acompanhada por oxalose sistêmica. A oxalose infantil corresponde ao aparecimento de nefrocalcinose difusa e DRC avançada nas primeiras semanas/meses de vida, com rápida progressão para DRC5. (3)

A HP1 é uma doença pouco reconhecida entre os profissionais da saúde e subdiagnosticada, o que leva a um atraso considerável na detecção e, consequentemente, início tardio do tratamento, prejudicando o prognóstico do paciente. (4) O manejo conservador da HP1 é limitado e inclui o uso de inibidores de cristalização (citrato de potássio), aumento da ingestão de água e outros medicamentos (tiazidas, magnésio). Além destes, pacientes com algumas variantes específicas no gene *AGXT* podem utilizar piridoxina (vitamina B6) com o intuito de reduzir a excreção urinária de oxalato. Os pacientes necessitam de atendimento médico contínuo para as diferentes complicações associadas à doença, e, como grande parte evolui para a insuficiência renal, as diálises (convencional e peritoneal) poderão fazer parte do tratamento em algum momento de suas vidas. (2,5,6). No entanto, mesmo as sessões diárias de diálise não são capazes de reduzir suficientemente os níveis de oxalato para diminuir o acúmulo sistêmico, e por isso a diálise representa uma solução temporária antes do encaminhamento para o transplante de fígado e/ou rim. (5)

O transplante é um procedimento normalmente realizado de forma combinada (fígado e rim concomitantemente) ou sequencial (inicialmente fígado e depois rim), pois é um defeito no metabolismo hepático do oxalato que leva ao acometimento renal, proporcionando assim melhor sobrevida do enxerto comparado ao transplante renal isolado. Além disso, o transplante é um procedimento associado a morbidade e mortalidade, riscos operatórios, rejeição de enxertos, falência de órgãos pós-transplante, além de haver a necessidade de medicamentos imunossupressores permanentemente, predispondo os pacientes aos seus eventos adversos associados. (4,5,7,8).

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

Considerando a heterogeneidade das respostas aos medicamentos e esquemas terapêuticos disponíveis para o manejo da HP1, as dificuldades vividas pelos pacientes em aderir e ter acesso a um tratamento adequado e o fardo que a hemodiálise representa na vida dos pacientes, novas terapias foram desenvolvidas. Elas atuam diretamente na via bioquímica do metabolismo do oxalato com o objetivo de diminuir a produção de oxalato plasmático e assim contribuir com a redução de seu acúmulo pelo corpo. ([5,9](#))

A lumasirana é uma terapia de RNAi que atua na via de biossíntese do oxalato promovendo a redução dos níveis da enzima glicolato oxidase (GO) mediante degradação do seu RNA mensageiro (HAO1) nos hepatócitos. Esse é o único tratamento para pessoas com HP1 de todas as idades e estágios da função renal com segurança comprovada por até 3 anos.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), até o momento, não há alternativas farmacológicas específicas para o tratamento de HP1, tampouco há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que define as linhas de cuidado para esses pacientes.

4.2 Epidemiologia

De acordo com as informações do dossiê e buscas realizadas pelo NATS, a HP1 é considerada uma doença ultrarrara com uma prevalência estimada de 1 a 3:1.000.000 na Europa e América do Norte, tendo sido observadas prevalências mais elevadas em populações isoladas ([10,11,12,13,14](#)).

Dados mais recentes publicados por Hopp et al. (2015) ([15](#)), que calcularam a prevalência de HP1 utilizando dados de pacientes de diferentes países incluídos no Projeto de Sequenciamento de Exoma (ESP) e disponibilizados publicamente pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), indicaram prevalência de 1 caso a cada 149.347 Europeus Americanos e de 1 caso a cada 157.032 Afro-Americanos. Os dados epidemiológicos desse estudo foram estimados por cálculos teóricos a partir de dados de sequenciamento de exoma completo disponíveis publicamente. Eles indicam uma taxa de portadores muito maior do que a estimada em populações clínicas, sugerindo um nível significativo de subdiagnóstico e/ou penetrância incompleta/expressividade variável. ([16,17](#))

No Brasil, a coorte de pacientes com HP1 acompanhada por Vaisbich et al., 2024 ([18](#)), identificou 21 pacientes brasileiros com HP1, sendo a maioria deles (71%) com DRC5. As características genéticas observadas no estudo são semelhantes às descrições genéticas da Europa e da América do Norte e 2 variantes novas foram identificadas, expandindo o perfil das variantes do gene *AGXT*.

4.3 Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da HP1 estão relacionados com a deposição do oxalato na forma de cristais de oxalato de cálcio, podendo se formar cálculos renais (urolitíase), levar à nefrocalcinose (deposição generalizada de cálcio no rim),

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

ou ainda se depositar em diferentes órgãos como olhos, ossos, coração e tecido moles, caracterizando a oxalose sistêmica. Os cristais de oxalato de cálcio causam ruptura tecidual, e ocorre ainda um quadro inflamatório e de estresse oxidativo que, associados à diminuição da função renal, levam ao aumento da concentração plasmática de oxalato e, consequentemente, a uma piora das lesões sistêmicas. (2,10) Mesmo que as manifestações clínicas da HP1 sejam heterogêneas, relacionadas com idade e genótipo, mais de 70% dos pacientes desenvolverão insuficiência renal em algum momento da vida (2,14).

Entre os pacientes com HP1, a maior excreção urinária de oxalato é um fator preditivo de um prognóstico renal ruim. Em Zaho *et al.*, 2016, a sobrevida renal foi examinada por quartil da excreção de oxalato urinário (U[ox]) (mmol/1,73 m²/24 horas) no momento do diagnóstico. Entre os pacientes com HP1 que não tinham doença renal terminal (DRT) no momento do diagnóstico, as estimativas de sobrevida renal em 10, 20 e 30 anos foram mais baixas para aqueles com excreção de U[ox] $\geq 2,4$ mmol/1,73 m² (quartil 4) por 24 horas (HR 3,4 para o quartil Q4 *versus* os quartis Q1–Q3; IC 95% 1,4 a 7,9). (19)

O início dos sintomas ocorre na infância e adolescência em 90% dos casos e está relacionado ao desenvolvimento de cálculos renais, incluindo hematúria, disúria, dor, infecção do trato urinário ou passagem de cálculos (20,21,22). Manifestações relacionadas à oxalose sistêmica incluem neuropatia, hipotireoidismo e lesões cutâneas, como nódulos subcutâneos, escaras e úlceras causadas por vasculite, mas frequentemente são menos aparentes em crianças. A deposição de oxalato de cálcio no coração pode causar arritmias e cardiomiopatia, levando à insuficiência cardíaca e é mais comumente encontrada em pacientes adultos. (2,3)

Conforme já mencionado, a oxalose infantil é o termo usado para caracterizar o surgimento de nefrocalcinose difusa e DRC avançada em pacientes de até um ano de idade, que rapidamente progridem para DRC5. (3,23) Em uma coorte europeia, todos os pacientes com HP1 e oxalose infantil, definida como desenvolvimento de DRT antes de um ano de idade, foram identificados. Nesse quadro, também pode ser observado anemia resistente ao tratamento. (4,11, 24). Foi verificado que a oxalose sistêmica estava presente em quase todos os pacientes avaliados (n=54; 96%). (23)

A doença óssea é frequente na oxalose infantil sendo responsável por grande parte da morbidade relacionada à doença. A deposição de oxalato nos ossos e a doença óssea mineral relacionada à insuficiência renal levam a múltiplas fraturas e malformações esqueléticas. Normalmente os traumas têm início quando a criança já completou seis meses de diálise e paralelamente ao aprendizado do andar, quando as quedas são inevitáveis. Porém, com o passar do tempo podem surgir em outros lugares e de forma mais grave fraturas vertebrais causando piora da cifose e dor óssea intensa, que requer tratamento com opioides. Os cristais de oxalato podem penetrar no espaço medular e induzir uma inflamação granulomatosa crônica e fibrose, com substituição do tecido saudável, causando hematopoiese extramedular. Como consequência, ocorre anemia resistente à eritropoietina ou pancitopenia e esplenomegalia. (3) Além disso, a deposição de oxalato no esqueleto exacerba a osteodistrofia típica que acompanha a DRC5, aumentando o risco de problemas ósseos. (7). O comprometimento ocular é normalmente observado em bebês e crianças com HP1,

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

marcado por alterações retinianas graves que incluem cristais maculares e hiperpigmentação, com ou sem edema retiniano crônico. Em pacientes com envolvimento grave, como atrofia do disco óptico ou fibrose sub-retiniana, a acuidade visual também pode estar comprometida. (3)

Em um estudo de coorte envolvendo holandeses adultos e crianças com HP1 (n = 79) publicado em 2012, a sobrevida cumulativa dos pacientes foi de 95% aos 10 anos de idade, 80% aos 30 anos e de 72% aos 50 anos de idade (24). Deesker *et al.* (2021) relataram mortalidade precoce de 28% (n = 95) em pacientes europeus com HP1 manifestando oxalose infantil, que corrobora com os dados de Harambat *et al.* (2012), que descrevem uma mortalidade de 26% em três anos em crianças com HP1 com idade inferior a dois anos. (25) Neste segundo estudo, foi observado ainda que pacientes com oxalose infantil tinham um risco 3,4 vezes maior de morte precoce (HR ajustado: 3,44; IC 95%: 1,15 a 10,28; p-valor = 0,02) em comparação com pacientes com idade superior a dois anos no início da terapia renal substitutiva (25).

4.4 Fisiopatologia

O oxalato é produzido no fígado como produto do metabolismo normal, mas também é absorvido pelo intestino a partir dos alimentos como vegetais folhosos, nozes, chá e frutas ricas em vitamina C. A ingestão diária de oxalato varia entre 80 e 130 mg, porém sua absorção é muito baixa (5% a 15%), uma vez que é degradado por bactérias intestinais (*Oxalobacter formigenes*) ou se liga ao cálcio para ser eliminado nas fezes. A absorção do oxalato no intestino acontece por meio de transporte passivo paracelular, mas pode também ser absorvido e secretado de forma ativa, por trocadores de ânions de oxalato transcelulares, que determinam o movimento total do oxalato através do intestino. (10, 11, 12)

A síntese hepática do oxalato a partir do glioxilato é responsável por até 80% dos níveis de oxalato plasmático. Apesar desta produção, o oxalato plasmático não tem nenhuma função conhecida no corpo humano e é rapidamente excretado pelos rins por meio da filtração glomerular e secreção tubular. Os mesmos trocadores de ânions de oxalato também estão localizados na membrana apical do túbulo proximal e na membrana basolateral da célula tubular, participando do transporte ativo do oxalato para o filtrado urinário. (10,12)

O glioxilato é um precursor direto do oxalato sendo catalisado pela lactato desidrogenase (LDH). Na HP1, a deficiência de alanina-glioxilato aminotransferase (AGT) resulta na falta de transaminação de glioxilato e alanina em glicina e piruvato, causando assim um aumento nos níveis de glioxilato no peroxissomo, pela oxidação do glicolato através da GO, que é então transportado para o citosol onde é oxidado a oxalato pela LDH ou reduzido novamente a glicolato pela glioxilato e hidroxipiruvato redutase (GHPR). Tanto o oxalato quanto o glicolato são transportados para fora do hepatócito por mecanismos indefinidos. Outros precursores indiretos de oxalato foram identificados: ácido ascórbico, hidroxiprolina, glicolato e glicina. Estes processos acontecem dentro das células e entre tecidos/órgãos, uma

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

vez que algumas destas enzimas, como AGT, GO e GR, têm localizações subcelulares específicas e expressões específicas de alguns tecidos. (10,12)

Destaca-se ainda que existem mais de 200 variações causais no gene *AGXT* que afetam a AGT, causando efeitos negativos como perda de atividade catalítica, direcionamento incorreto do peroxissomo para a mitocôndria, degradação enzimática acelerada e agregação proteica. (10, 11,14) Dentre as variantes associadas à HP1, a p.G170R é a mais frequente (28–30% de alelos variantes), seguida da c.33dupC (6%). (22, 26,27,28,29,30) Na coorte brasileira, também foi verificada maior frequência da variante p.G170R.

4.5 Diagnóstico

Os testes genéticos representam o padrão ouro para o diagnóstico da HP1, devendo ser realizados em qualquer paciente com suspeita da doença, independente do comprometimento renal (DRC 0-5). A identificação precisa e precoce é fundamental para o manejo adequado dos pacientes, porém, alguns pacientes só recebem o diagnóstico na fase adulta por apresentarem somente um sintoma clínico como urolitíase ocasional ou recorrente. Neste sentido, a investigação de HP1 deve ser considerada em qualquer criança que apresente cálculos renais ou nefrocalcinose e em adultos com recorrência de cálculos de oxalato de cálcio e declínio da função renal. (8, 12, 14)

Análises bioquímicas também podem ser utilizadas na investigação de HP1 em pacientes com sintomas indicativos. A primeira análise a ser realizada, mesmo em pacientes com função renal preservada, é a dosagem de oxalato urinário. Com a mesma amostra é possível ainda analisar os metabólitos urinários (glicolato, l-glicerato, 4-hidroxi-2-oxoglutarato [HOG] e 2,4-dihidroxi-glutarato [DHG]) como suporte adicional para o diagnóstico e realizar triagem para a confirmação genética. (8)

A medição dos níveis plasmáticos de oxalato só deve ser utilizada para o diagnóstico de HP1 em pacientes com insuficiência renal, pois estes aumentam em função da diminuição da Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Nestes pacientes, a excreção de oxalato está prejudicada e diminuiu a tal ponto que podem tornar os resultados dos níveis na urina não confiáveis. Os métodos mais utilizados para quantificação de oxalato plasmático são cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, cromatografia iônica acoplada a espectrometria de massas e teste de oxalato oxidase. Por fim, a avaliação do volume urinário de cristais de oxalato de cálcio (cristalúria) e a análise morfológica dos cristais urinários (tipicamente monoidratado, branco ou amarelo pálido com estrutura interna desorganizada) também podem ser úteis na avaliação diagnóstica, de forma rápida, não invasiva e de baixo custo. A presença de >200 cristais/mm³ no sedimento urinário é altamente sugestiva de HP1, especialmente em crianças pequenas. (8)

4.6 Classificação da doença

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

Existem três tipos de HP (1, 2 e 3) que apresentam alteração metabólica causal e variantes associadas bem definidas em diferentes genes, *AGXT*, *GRHPR* e *HOGA1*, respectivamente. Entretanto, o fenótipo clínico e bioquímico é extremamente heterogêneo, podendo haver alta variação dentre os membros de uma família. (13,14,22) HP1 é o tipo mais comum (80% dos casos) e com as mais graves manifestações clínicas. HP2 e HP3 são as formas menos agressivas da doença, com menor impacto na função renal. (11,14).

4.7 Impacto da doença

A HP1 representa um importante fardo para a sociedade e pacientes, tendo impacto variável entre as diferentes regiões por conta de fatores como a prevalência da doença, o diagnóstico tardio (influenciado pelo baixo conhecimento dos profissionais sobre a HP1 e das ferramentas de diagnóstico disponíveis) e o acesso aos recursos terapêuticos. (4,31) A HP1 ainda é considerada uma doença desafiadora, uma vez que dependência hospitalar, desconforto permanente e eventos com risco de vida podem ocorrer em qualquer estágio da doença. (4)

Os sintomas clínicos da HP1 e as medidas para gestão da doença podem criar desafios para os pacientes em termos de dor e outros traumas físicos que afetam sua vida e de seus cuidadores. A maioria dos pacientes e cuidadores vivem estresse emocional contínuo devido à incerteza sobre quando pode ocorrer um evento doloroso de cálculo, complicação de oxalose ou insuficiência renal. (32)

No estudo transversal conduzido nos Estados Unidos por Goldfarb *et al.*, 2023 (33), foi avaliado o impacto clínico e econômico da HP (62% HP1) em pacientes e cuidadores. Com relação ao tratamento, 56% dos pacientes entrevistados disseram que a hiper-hidratação foi considerada o aspecto mais (ou um dos mais) onerosos no tratamento e que a HP1 impactou negativamente suas condições financeiras. Também foi reportado o impacto no sono, nos níveis de presenteísmo, perda de produtividade laboral e comprometimento das atividades cotidianas. No aspecto econômico, o estudo apresentou uma mediana de gastos *out-of-pocket* ao longo de seis meses de USD 600, podendo a chegar a USD 20.000.

Em relação aos custos totais em saúde, Mucha *et al.* (2022) demonstram que os resultados foram 2,9 vezes maiores para os pacientes com HP em comparação aos pacientes sem HP (22,529 USD vs. 7,852 USD; p-valor < 0,001), e os custos médios foram 6,5 vezes maiores (11,017 USD vs. 1,685 USD; p-valor < 0,001). Os custos foram consistentemente maiores para os pacientes com HP, variando de 40% maior em medicamentos prescritos a 77% maior para cirurgia ambulatorial. (34)

Um estudo retrospectivo multicêntrico de revisão de prontuários de pacientes com HP1 sob cuidados de nefrologistas nos Estados Unidos, Reino Unido, França, Alemanha, Itália e Canadá, demonstrou que 84% dos pacientes necessitaram de internação e 81,6% necessitaram de ≥ 1 consulta de emergência, ambas relacionadas à HP1. As hospitalizações e visitas em emergência ocorreram a uma taxa de 1,1 por pessoa/ano, e o tempo médio de internação

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

foi de cinco dias. Os sintomas mais comuns vividos pelos pacientes dessa coorte foram dor, fadiga/fraqueza e hematúria (35).

Em estudo observacional retrospectivo do mundo real mais recente, Fazio-Eynullayeva *et al.* (2023) caracterizaram a carga econômica da HP para 47 pacientes dos Estados Unidos, antes e depois do início de tratamento dialítico. A média dos custos médicos gerais associados à HP foi de USD 150.346 (DP: 222.789) por pessoa durante o período inicial de 12 meses a partir da *baseline* e de USD 217.784 (DP: 515.809) durante os primeiros 12 meses de acompanhamento após o início da diálise, e os custos mais elevados foram associados a internações hospitalares durante ambos os períodos (USD 176.877 [DP: 227.942] e 208.156 [DP: 259.932], respectivamente). De modo geral, altos custos com cuidados relacionados ao manejo da HP foram relatados neste estudo (36).

4.8 Tratamento

O tratamento de HP1 é realizado primeiramente de forma conservadora, com o objetivo de reduzir a formação e aumentar a excreção de oxalato de cálcio. Sendo assim, é recomendada a hiper-hidratação para reduzir a concentração de sais na urina e diminuir a probabilidade de formação de oxalato nos túbulos renais. Dieta nutritiva balanceada, prezando pela ausência de alimentos com elevado teor de oxalato (espinafre, chocolate etc.), e administração de medicamentos à base de citrato de potássio com o intuito de inibir a cristalização do oxalato são indicadas.

Conforme descrito pelo demandante, um grupo formado por membros do *European Hyperoxaluria Consortium* (OxalEurope) e do *European Rare Kidney Disease* (ERKNet) apresentou em 2023 atualizações de uma primeira versão (9) e novas recomendações para o manejo de todos os tipos de HP, conforme os estágios de comprometimento renal, e que fossem possíveis de aplicação na prática clínica em todo o mundo. (8) Além do tratamento conservador, também foram recomendadas a terapia renal substitutiva como diálise, transplante de fígado ou fígado-rim, nefrolitotomia percutânea e ureteroscopia. A terapia com RNAi foi recomendada para os pacientes com HP geneticamente diagnosticados, que não responderam bioquimicamente à piridoxina ou tivessem variante consistente com a falta de resposta à piridoxina, a excreção de oxalato na urina fosse >1,5 vezes o limite superior de referência e os pacientes demonstrassem um fenótipo clínico de HP1 caracterizado por litíase ativa e/ou nefrocalcinose e/ou insuficiência renal (grau de recomendação B).

Segundo as recomendações da prática clínica para a HP1 (2023) elaboradas por um consenso de especialistas provenientes da *European Hyperoxaluria Consortium* (OxalEurope) e do *European Rare Kidney Disease* (ERKNet) e descritas no dossiê, o transplante hepático é considerado a única solução para a HP1, uma vez que elimina a produção excessiva de oxalato. Em pacientes com HP1 e insuficiência renal, o transplante combinado de fígado e rim proporciona uma maior taxa de sobrevivência do enxerto renal em comparação ao transplante renal isolado (87% vs. 14% em 15 anos). Para aqueles que respondem ao tratamento com piridoxina, o transplante exclusivo de rim pode ser adequado.

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

(8, 9)

4.9 Necessidades médicas não atendidas

As necessidades não atendidas que justificariam o uso de lumasirana se referem ao fato de a HP1 ser uma doença ultrarrara, potencialmente fatal, com impacto econômico, social e na qualidade de vida dos pacientes, além dos desafios relacionados à diálise.

Também são relatados no dossiê do demandante, que o tratamento conservador não preserva a função renal e que o transplante combinado de rim e fígado trazem limitações importantes e que a lumasirana seria uma tecnologia com potencial de uso para pacientes adultos e pediátricos em qualquer nível de comprometimento renal.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Lumasirana sódica é um siRNA e possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde 2021. (37) No cenário internacional, esse medicamento possui registro na Europe Medicine Agency (EMA) e no Food and Drug Administration (FDA) desde 2020. (38,39).

5.1 Ficha técnica

Quadro 1. Características da lumasirana sódica

Tipo	Medicamento novo
Princípio ativo	Lumasirana sódica
Nome comercial	OXLUMO®
Apresentação	189 mg/mL - 1 frasco-ampola de vidro com 0,5 mL de solução (94,5 mg de lumasirana)
Detentor do registro	Specialty Pharma Goias LTD
Fabricante	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) para reduzir os níveis de oxalato urinário e plasmático em pacientes pediátricos e adultos
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1
Posologia e Forma de Administração	Injeção para uso subcutâneo Dose progressiva • menos de 10 kg - 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses • 10 kg a menos de 20 kg - 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses • 20 kg e acima - 3 mg/kg uma vez por mês por 3 doses Dose de manutenção (começando um mês após a última dose progressiva): • menos de 10 kg - 3 mg/kg uma vez por mês, começando um mês após a última dose progressiva. • 10 kg a menos de 20 kg - 6 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando

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

	um mês após a última dose progressiva. • 20 kg e acima - 3 mg/kg uma vez a cada 3 meses (trimestralmente), começando um mês após a última dose progressiva.
Patente	BR122022024440-8; Concedida em 1 de agosto de 2023; data de validade: 9 de outubro de 2035

Fonte: Informações disponíveis no dossiê do demandante (pág 49).

5.2 Mecanismo de ação

O princípio ativo da lumasirana corresponde a um siRNA que atua na redução dos níveis da enzima GO hepática mediante degradação de seu RNA mensageiro (HAO1) por meio do processo de RNA de interferência. Os níveis reduzidos de GO reduzem a quantidade de glicoxilato disponível, que por sua vez é o substrato para a produção de oxalato, resultando assim na redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático que são as causas subjacentes das manifestações clínicas observadas em pacientes com HP1. (40)

5.3 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), da Anvisa. Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço da lumasirana sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec. O quadro 2 apresenta o preço proposta para incorporação em duas modalidades: no cenário 1- modelo de aquisição no mercado nacional

Quadro 2. Preço proposto para incorporação

Medicamento ¹	Preço proposto pelo demandante	PMVG 18% ²	PMVG sem imposto	Preço praticado em compras públicas ³
Lumasirana 189 mg/mL 1 frasco-ampola de vidro com 0,5 mL de solução (94,5 mg de lumasirana)	Cenário 1: Modelo de aquisição no mercado nacional: R\$ 364.303,25	R\$ 404.781,39		R\$ 275.992,06
	Cenário 2: Modelo de aquisição por importação direta: R\$ 259.570,54		R\$ 288.411,71	

¹ Os valores propostos consideram um desconto de 10% em relação ao PMVG 18% e PMVG sem impostos do medicamento conforme descrito no dossiê do demandante
² Tabela CMED publicada em 06/01/2025
³ Termo de Contrato nº 278/2024 (processo nº 25000.175893/2023-44) referente a aquisição de Lumasirana Composição: Sódica, Concentração 200 mg/ml, Forma Farmacêutica: Injetável. Termo de contrato que fazem entre si a união, por intermédio do

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta parte do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Alnylam Pharmaceuticals, sobre eficácia e segurança da lumasirana, para o tratamento de pacientes com HP1, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: o uso de lumasirana sódica no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1 é eficaz e seguro?

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

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante.

P - População	Pacientes adultos e pediátricos com HP1
I - Intervenção	Lumasirana
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal, eventos adversos.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 53).

Conforme dossiê do demandante, em virtude de não ter sido publicado, até o momento, PCDT para o tratamento da HP1 e consequentemente não ter medicamentos padronizados para o manejo da doença no SUS, não houve restrição de comparador na avaliação do medicamento. A partir da estrutura PICO supramencionada, o demandante realizou buscas nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library até setembro de 2024. De acordo com o dossiê, foram realizadas buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população e intervenção,

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

estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis. Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados;
- Inclusão de pacientes adultos e pediátricos com HP1 em uso de lumasirana sódica.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, estudos de fase I e II, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Apenas os estudos de fase III foram incluídos, totalizando cinco citações, das quais três relataram ECs de fase III (ILLUMINATE- A, B e C) e duas relataram as análises de extensões dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. ([41,42, 43 ,44 ,45,46,47](#)). Os estudos ILLUMINATE compõem o programa de desenvolvimento clínico da lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1.

A avaliação de risco de viés apresentada pelo demandante utilizou a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* –versão 2.0 (RoB 2.0) ([48](#)) para análise dos ECRs.

Sobre a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta GRADE no estudo ILLUMINATE-A, considerando os seguintes desfechos: variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal e segurança. Para o estudo ILLUMINATE-A, o demandante considerou que a qualidade de evidência foi alta para todos os desfechos avaliados. De acordo com o dossiê, o demandante classificou a qualidade da evidência avaliada pelo GRADE para os estudos ILLUMINATE-B e C como alta apenas para o desfecho de segurança, sendo moderada para o restante. A justificativa apresentada para a redução no nível de certeza da evidência foi devido a presença de riscos de viés relacionados a fatores de confundimento e dados faltantes. Também justificou que apesar dos dois estudos (ILLUMINATE-B e C) considerarem o uso de desfechos substitutos como a variação da excreção urinária de oxalato, a relação oxalato:creatinina na urina e os níveis plasmáticos de oxalato, estes não foram rebaixados no domínio de evidência indireta, uma vez que podem ser correlacionados com a função renal.

O demandante concluiu que pacientes de todas as idades obtiveram benefícios com o uso de lumasirana, em relação à redução da excreção de oxalato na urina, que causa a falência renal progressiva da HP1 como também demonstrou um perfil de segurança adequado.

6.1.1 Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante

Foram incluídos cinco artigos, três relatando a análise principal dos ECs de fase III (ILLUMINATE- A, B e C) e dois relatando as análises de extensões dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. ([41,42, 43 ,44 ,45,46,47](#)). Para fins

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

deste dossiê apenas os estudos de fase III foram incluídos.

O estudo ILLUMINATE-A foi um ECR que comparou a eficácia de lumasirana com placebo em pacientes com HP1. Foram avaliados os desfechos de variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas, variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal, função renal (avaliada pela mudança da TFG_e em relação aos valores basais) e eventos adversos. Suas análises de extensão avaliaram os mesmos desfechos. ([43](#),[44](#), [45](#)).

O estudo ILLUMINATE-B foi um estudo de braço único que avaliou a eficácia e segurança de lumasirana em crianças com HP1 menores de seis anos. Foram avaliados os desfechos de variação da relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada, variação nos níveis plasmáticos de oxalato, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal, porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite superior da faixa normal, função renal (avaliada pela mudança da TFG_e em relação aos valores basais) e eventos adversos. A sua análise de extensão avaliou o uso de lumasirana em crianças com HP1 por mais seis meses ([44](#), [45](#), [46](#)). Já o estudo ILLUMINATE-C foi um estudo de braço único que avaliou a eficácia e segurança de lumasirana em pacientes de todas as idades com HP1 e doença renal avançada. Os desfechos avaliados foram variação percentual dos níveis de oxalato plasmático desde a linha de base até o mês 6 (coorte A de pacientes que não estavam em hemodiálise no recrutamento), variação percentual dos níveis de oxalato plasmático pré-diálise desde a linha de base até o mês 6 (coorte B de pacientes que estavam em hemodiálise no recrutamento), variação na área sob a curva dos níveis de excreção de oxalato plasmático entre as sessões de diálises (somente coorte B), variação absoluta nos níveis plasmáticos de oxalato, variação absoluta e percentual da relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada, níveis de oxalato em amostra de 24h de urina ajustada pela superfície corpórea e eventos adversos. ([47](#)).

6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise criteriosa do dossiê, considera-se que a pergunta e a estrutura PICO foram formuladas de maneira apropriada, diante das limitações de recuperações de dados em casos de doenças ultrarraras. Nesse sentido, as estratégias de busca foram menos específicas, porém reprodutíveis utilizando os termos adequados e sem restrição de datas ou idiomas. Destaca-se que não foram citadas buscas em registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov). Todavia, na estrutura PICO não foram descritos desfechos relacionados ao tempo de sobrevida, tempo de retardo antes das complicações renais e de qualidade de vida.

Todos os estudos incluídos compõem o programa de desenvolvimento clínico de lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1. O estudo ILLUMINATE-A é um ECR multinacional, duplo cego, randomizado que

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

comparou a eficácia de lumasirana com placebo em pacientes com HP1 uma TFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m². Foram incluídos 39 pacientes com idade acima de 6 anos, média de idade de 15 anos, sendo 26 no grupo da lumasirana e 13 no grupo placebo. Um ponto de dúvida se refere à administração de lumasirana (3mg/kg de peso corporal) ou placebo que foi administrado uma vez por mês por três doses, não ficando claro o intervalo temporal entre as injeções administradas. Esse dado é importante devido às características farmacocinéticas que devem ser levadas em consideração. Em relação aos desfechos, esses foram baseados na diferença média da redução urinária de oxalato em 24 horas em um curto período de acompanhamento (6 meses).

O estudo ILLUMINATE-B foi um estudo aberto, multicêntrico de braço único que avaliou a eficácia e segurança de lumasirana em crianças menores de seis anos, população que não foi contemplada no estudo ILLUMINATE-A. Foram incluídos 18 pacientes e o desfecho primário foi mensurado por meio de alterações na proporção de oxalato urinário (UOx) para creatinina (UOx:Cr) em pacientes com HP1 e uma TFG_e ≤ 45 mL/min/1,73 m². Os resultados obtidos foram uma rápida e sustentada redução dos níveis de oxalato urinário nos primeiros 6 meses, e, segundo os autores, a magnitude dessa alteração é consistente com o estudo ILLUMINATE-A. Entende-se que essa consistência é plausível uma vez que foram considerados os mesmos parâmetros de mensuração dos desfechos diferindo apenas na faixa etária da população incluída.

O estudo ILLUMINATE-C foi um estudo de braço único que avaliou eficácia e segurança de lumasirana em pacientes de todas as idades com HP1 e doença renal avançada (TFG_e ≤ 45 mL/min/1,73 m² se tiver pelo menos 12 meses de idade ou aumento do nível de creatinina sérica), em um período de análise primária de 6 meses seguido por um período de extensão de longo prazo (54 meses). Os desfechos avaliados foram variação percentual dos níveis de oxalato plasmático desde a linha de base até o mês 6 (coorte A de pacientes que não estavam em hemodiálise no recrutamento), variação percentual dos níveis de oxalato plasmático pré-diálise desde a linha de base até o mês 6 (coorte B de pacientes que estavam em hemodiálise no recrutamento), variação na área sob a curva dos níveis de excreção de oxalato plasmático entre as sessões de diálises (somente coorte B), variação absoluta nos níveis plasmáticos de oxalato, variação absoluta e percentual da relação oxalato:creatinina em amostra de urina isolada, níveis de oxalato em amostra de 24h de urina ajustada pela superfície corpórea e eventos adversos.

As principais diferenças entre os estudos supracitados foram:

- População: perfil de pacientes (adultos e crianças menores de seis anos) e condição clínica (pacientes com doença renal avançada).
- Comparadores: apenas o estudo ILLUMINATE-A utilizou o placebo, sendo que os demais foram de braço único. A utilização de braço único é uma limitação importante para se avaliar a efetividade e segurança da tecnologia nos pacientes, uma vez que não permite uma comparação plausível. Todavia, em doenças raras e ultrarraras, a utilização de braço único ou placebo é mais aceitável quando comparado com doenças de alta prevalência.
- Intervenção: diferenças na dose de lumasirana conforme o peso corporal.

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

- Desfechos: todos os estudos avaliaram primeiramente a mudança percentual da linha de base até o mês 6 na excreção urinária de oxalato de 24 horas. Posteriormente utilizaram outras mensurações, sempre tomando como base as alterações na secreção urinária de oxalato. Os desfechos analisados se basearam na diferença média da redução urinária de oxalato em 24 horas em um curto período de acompanhamento. Ademais, não foram descritos desfechos relacionados ao tempo de sobrevida, tempo de retardo antes das complicações renais e de qualidade de vida.

Durante a busca realizada pelo demandante foram encontrados 11 relatos de casos (Hill et al, 2021; Aldabek, 2022; Chiodina, 2022; Meaux, 2022; Gillion, 2023; Bachetta, 2024; Lombardi, 2023; Seller- Leclerc, 2023; Kayal, 2024; Dal Molion, 2024 e Taroni, 2024), além de um estudo fase II (Mage, 2022) e uma análise preliminar de um estudo fase III (Liekes, 2023) que não preenchiam os critérios de inclusão da revisão sistemática. Conforme já justificado pelo demandante, tais estudos são considerados apenas como fonte de informação. Sendo assim, não serão objeto de análise deste parecer.

As ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés e certeza da evidência dos estudos incluídos foram consideradas adequadas. Sobre a qualidade da evidência, mensurada pela ferramenta GRADE, o demandante considerou os desfechos clínicos com certeza alta no estudo que comparou a lumasirana *versus* placebo (Tabela 1) e moderada para os resultados de eficácia no estudo de braço único (tabela 2), justificando a utilização dos desfechos substitutos.

Tabela 1. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A realizada pela demandante

Desfecho	Classificação			
Versus placebo				
Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação dos níveis plasmáticos de oxalato	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Função renal	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

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

Segurança	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
-----------	------------	--------------	-----------	-----------------

Tabela 2. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C realizada pela demandante

Desfecho	Classificação			
Braço único				
Variação da excreção urinária de oxalato	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação da relação oxalato:creatinina na urina	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Variação dos níveis plasmáticos de oxalato	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Função renal	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Segurança	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICO elaborada pelo demandante, foram reproduzidas as buscas realizadas nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca foi realizada em janeiro de 2025, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. No Apêndice 1, é apresentada a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando uma diferença de 5 de citações a mais nos resultados da busca. Das evidências incluídas, todas estavam presentes no relatório do demandante e se referiam aos estudos ILLUMINATE- A, B e C.

6.4 Risco de viés e qualidade da evidência dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (48), que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas

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

(*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 cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado. (48)

No estudo ILLUMINATE-A (41), o risco de viés foi considerado incerto em todos os desfechos avaliados, pois não foram fornecidos dados sobre o processo de alocação dos pacientes (figura 1).

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas	!	+	+	+	+	!	Low risk
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	Variação da relação oxalato:creatinina na urina em 24 horas	!	+	+	+	+	!	Some concerns
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	variação nos níveis plasmáticos de oxalato	!	+	+	+	+	!	High risk
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior ao limite da faixa normal normal	!	+	+	+	+	!	
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato não superior a 1,5 vezes do limite superior da faixa normal	!	+	+	+	+	!	D1 Randomisation process
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	Função renal	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
1	ILLUMINATA-A	Lumasirana	Placebo	Eventos adversos	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Nos estudos ILLUMINATE B e C foram verificados risco de viés moderado relacionado a fatores de confundimento. Alguns fatores, tais como os níveis urinários e plasmáticos de oxalato, genótipo da doença e presença de nefrocalcinose e pedra nos rins, podem ser considerados como confundimento pois podem influenciar na gravidade da doença e na medida dos desfechos considerados nos estudos. Os autores não apresentaram dados estratificados dos desfechos considerando esses fatores. Além disso, no estudo ILLUMINATE-B, foi verificado risco de viés moderado relacionado ao domínio de dados faltantes. Os autores relatam que amostras de urina e plasma não válidas seriam descartadas. No entanto, não há relato do número de pacientes que foram considerados nas medidas dos desfechos levando em conta esses possíveis descartes. Portanto, a avaliação do risco de viés foi idêntica à do demandante, considerando as justificativas adequadas para as limitações apresentadas nos estudos.

Sobre a qualidade da evidência, o NATS considerou os desfechos clínicos com certeza moderada no estudo que comparou a lumasirana *versus* placebo (tabela 3) e moderada para os resultados de eficácia no estudo de braço único (tabela 4), uma vez que não foram descritos desfechos finalísticos em nenhum dos estudos, o que por si já é uma grande limitação nesta evidência, ainda que esses tenham sido justificados pelo demandante.

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

Tabela 3. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-A realizada pelo NATS

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lumasirana (26)	Placebo (13)	Relativo (IC95%)	Nível de qualidade	
Variação da excreção urinária de oxalato em 24 horas											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	Nenhum	-65.4 (-71.3 até -59.5)	-11.8 (-19.5 até -4.1)	-53.5 (-62.3 até -44.8)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
Variação da porcentagem da relação oxalato:creatinina na urina de 24 horas da linha de base até o mês 6											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	-62.5 (-70.7 até -54.4)	-10.8 (-21.6 até 0.0)	-51.8 (-64.3 até -39.3)	⊕⊕⊕○ moderada ^a	IMPORTANTE
Variação da porcentagem dos níveis plasmáticos de oxalato da linha de base até o mês 6											
1	ensaios clínicos randomizado	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	-39.8 (-5.8 até -33.8)	-0.3 (-9.1 até -8.5)	-39.5 (-50.1 até -28.9)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança;

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

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lumasirana (26)	Placebo (13)	Relativo (95% CI)		
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	84 (64 - 95)	0 (0 - 25)	84 (55 - 94)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
Porcentagem de pacientes com excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior ao limite superior da faixa normal											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	52 (31 - 72)	0 (0 - 25)	52 (23 - 70)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
Segurança											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Foram observados 22 eventos adversos em 26 pacientes que utilizaram lumasirana enquanto 9 dos pacientes que utilizaram placebo.			⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Entre os pacientes com resultados de ultrassom renal basal e no mês 6, o grau de nefrocalcinose melhorou em 3 de 22 pacientes no grupo lumasirana em comparação com 0 de 12 no grupo placebo. O grau de nefrocalcinose piorou em 1 de 12 pacientes no grupo placebo em comparação com nenhum paciente no grupo lumasirana.			⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE

Legenda: IC: Intervalo de confiança

Explicação:

- O risco de viés foi considerado incerto em todos os desfechos avaliados, pois não foram fornecidos dados sobre o processo de alocação dos pacientes.
- Utilização de desfechos substitutos

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

Tabela 4. Classificação da qualidade das evidências do estudo ILLUMINATE-B e C realizada pelo NATS

Certeza da evidência							№ de pacientes	Efeito	Nível de qualidade	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lumasirana (18)	Relativo (95% CI)		
Variação da porcentagem dos níveis urinários de oxalato da linha de base até o mês 6										
1	Ensaio clínico braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	72,0%; 66,4%-77,5%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	
Mudança absoluta na razão oxalato urinário: creatinina (mmol/mmol)										
1	Ensaio clínico braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	-0.49 (0.01) -0.52 até -0.46	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	
Porcentagem de mudança do oxalato plasmático (média de 3 a 6 meses)										
1	Ensaio clínico braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	-31.7 (3.8) -39.5 até -23.9	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE	
Mudança absoluta no oxalato plasmático										
1	Ensaio clínico braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	-5.2 (0.5) -6.2 a 4 -4.2	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE	
Segurança										
1	Ensaio clínico braço único	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Foi relatado 1 evento adverso sério no subgrupo da população com ≥20 kg,	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE	

Legenda: IC: Intervalo de confiança

Explicação:

- a. Estudo de braço único
- b. Utilização de desfechos substitutos

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

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

O programa de desenvolvimento clínico da lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1 incluiu três tipos de estudos clínicos, um mais abrangente (ILLUMINATE- A), outro para atender a população menor de seis anos de idade (ILLUMINATE- B) e o último para assistir pacientes com doença renal em estágio avançado.

Com base nos dados dos estudos clínicos, a lumasirana foi registrada nas agências regulatórias internacionais e na Anvisa a partir dos desfechos clínicos substitutos relacionados a redução da excreção urinária de oxalato. Percebe-se uma redução sustentada dos parâmetros urinários e plasmáticos durante o estudo e nas extensões realizadas. Além disso, outros relatos de casos citados no dossiê, mesmo que não tenham sido considerados na análise de evidência, mostram-se relevantes por se tratar de uma doença ultrarrara.

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

As limitações nas evidências apresentadas se referem principalmente ao tempo curto de seguimento, a amostra pequena, a mensuração apenas de desfechos substitutos, dificultando uma extrapolação da eficácia em longo prazo. Além disso, conforme descrito no dossiê do demandante, trata-se do único tratamento para pessoas com HP1 de todas as idades e estágios da função renal com segurança comprovada por até 3 anos. Os desfechos finalísticos relacionados a sobrevida do paciente, a melhoria da qualidade de vida, a porcentagem de morte evitada, uma vez que a doença é potencialmente fatal, são pontos relevantes quando se trata de uma incorporação no SUS.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia), com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança) observa-se uma limitação nos estudos científicos por se tratar de uma doença ultrarrara. Além disso, os benefícios clínicos foram avaliados em curto e médio prazo, não sendo possível extrapolar esses resultados em longo prazo. No que se refere aos aspectos de segurança, foram apontados poucos eventos adversos graves, o que significa um risco reduzido de provocar outras complicações.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante conduziu uma análise de custo-utilidade da lumasirana comparada ao melhor cuidado de suporte (BSC) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com HP1, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, [\(49\)](#) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS)

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

Task Force Report, (50) da The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR). Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

7.1 Análise da avaliação econômica

Os métodos da avaliação econômica consistiram na definição da população de interesse como pacientes adultos e pediátricos com HP1, na perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços de saúde. Para tanto, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados pelo SUS. A intervenção adotada no estudo foi o uso da lumasirana em adição aos BSC, definido como um conjunto de medidas paliativas para amenizar o impacto da doença na vida dos pacientes (controle dietético, hiper-hidratação, ingestão de vitamina B6 e suplementos de citrato para inibição da formação de cristais de oxalato). A diálise também foi considerada como medida paliativa em situações em que fosse necessária a redução da hiper saturação de oxalato no plasma e para minimizar o impacto da oxalose em pacientes com estágios mais avançados de comprometimento renal. O comparador foi o BSC, exclusivamente. O desfecho de efetividade foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e como desfechos secundários o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econ micos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com a lumasirana (aquisi o e administra o), custo com a suplementa o de vitamina B6, monitoramento dos pacientes por estágio da DRC, eventos agudos (nefrol tase) e cr nicos (eventos ósseos, cardíacos, cutâneos e vasculares, oftalmológicos e neurológicos) relacionados a HP1, custos relacionados   diálise, transplante renal e hepático, eventos adversos e fim da vida.

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avalia o econômica conduzida pelo demandante e a avalia o do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avalia o Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 4. Características do estudo de custo utilidade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especifica�o	Comentário
Popula�o-alvo	Pacientes adultos e pediátricos com HP1.	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema �nico de Saúde	Adequado
Interven�o	Lumasirana	Adequado
Comparadores	Melhor cuidado de suporte (controle dietético, hiper-hidrata�o, ingestão, de vitamina B6 e suplementos de citrato para a inibi�o da forma�o de cristais de oxalato, diálise, transplante)	Adequado
Horizonte temporal	Lifetime (toda a vida)	Adequado
Desfecho(s) de saúde	Clínicos: - Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); - Anos de vida ganhos (AV)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado

Este documento   uma versão preliminar e poderá sofrer altera o após a consulta pública

Estimativa dos custos	Custos médicos diretos relacionados ao tratamento medicamentoso com a lumasirana (aquisição e administração), custo com a suplementação de vitamina B6, monitoramento dos pacientes por estágio da DRC, eventos agudos (nefrolitíase) e crônicos (eventos ósseos, cardíacos, cutâneos e vasculares, oftalmológicos e neurológicos) relacionados a HP1, custos relacionados à diálise, transplantes renal e hepático, eventos adversos e fim da vida	Adequado
Unidade Monetária	Reais (R\$/BRL)	Adequado
Tipo de modelo	Análise de Custo-Utilidade	Adequado
Tipo de modelagem	Modelo multiestado de Markov	Adequado
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Adequado
Premissa do modelo	Cálculo dos custos por tratamento, para o medicamento de interesse e o comparador.	Adequado
Método de Modelagem	Modelo multiestado de Markov	Adequado

O modelo multiestado de Markov (figura 2) foi desenvolvido de forma a simular a evolução natural de HP1. Sendo assim, o demandante assumiu uma coorte com HP1 que pode transicionar por onze estados de saúde definidos conforme três características:

- estágio da DRC em que o paciente se encontra (definido pela TFG_e)
- concentração de oxalato no plasma
 - Oxc – abaixo de 50 µmol/L – oxalato controlado
 - Oxu – acima de 50 µmol/L – sem controle de oxalato

O limiar de 50 µmol/L de oxalato no plasma foi utilizado para determinar a transição entre os estados de saúde em que há o controle ou não da oxalose. Esse limiar e a TFG_e foram utilizados para definir os potenciais candidatos para o transplante: transplante combinado de fígado e rim, transplante de rim isolado ou transplante sequencial de rim e fígado ([41,42, 43](#))

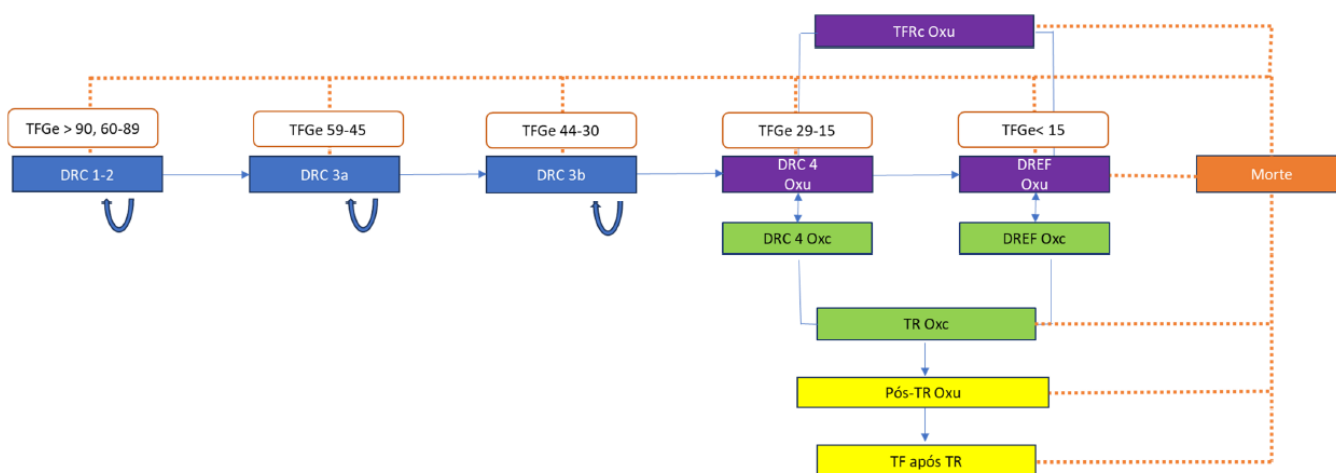


Figura 2. Representação esquemática do modelo. Fonte: dossiê do demandante (pág 119)

De acordo com o dossiê do demandante, o modelo classifica os pacientes por gravidade da doença com base Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

no estágio da DRC em que o paciente se encontra, uma vez que esta é a principal manifestação clínica da progressão da HP1. Sendo assim, os estágios podem ser mapeados diretamente à função renal do paciente, indicador principal da progressão da DRC e um marcador apropriado para a necessidade de transplante. Além disso, é capaz de determinar diferenças em qualidade de vida do paciente, incidência de complicações relacionadas à doença e em utilização de recursos de saúde. A definição dos estágios da DRC foi formalizada pelo grupo de trabalho de DRC do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) com base na TFGe dos pacientes.

O modelo conta com ciclos semestrais e a cada ciclo, aqueles pacientes que não foram submetidos a transplante (estágio DRC1 e DRC3b) podem progredir para o próximo estágio da DRC com maior comprometimento renal ou permanecer no mesmo estado de saúde. Pacientes em DRC4 podem transitar para o próximo estado de maior comprometimento renal (doença renal em estágio final-DREF). Além disso, pacientes em DRC4 ou DREF pode transitar entre os estágios com e sem o controle do oxalato plasmático (Oxc e Oxu, respectivamente). O tratamento com lumasirana é permitido ao longo de todos os estágios da DRC que compõe o modelo econômico.

O demandante descreve que a estrutura, assim como as principais premissas e parâmetros do modelo, foi validada por especialistas do Reino Unido, selecionados por meio dos seguintes critérios:

- Membros especialistas em HP1 do *Rare Disease Collaborative Network*, rede de centros especializados em doenças raras no Reino Unido, onde a maior parte dos pacientes em estágio mais avançado da HP1 são tratados neste país;
- Especialistas com experiência em todo o espectro etário que pode afetar pacientes com HP1, da infância à vida adulta;
- Que fizeram parte, como investigadores, dos estudos ILLUMINATE, por terem conhecimento profundo de como o uso da lumasirana poderia ser praticado na vida real.

Conforme descrito no dossiê, os parâmetros foram validados por dois especialistas, que atenderam a todos os critérios supramencionados, mediante entrevistas virtuais. Ainda foi justificado que, apesar de refletirem a prática do Reino Unido, a população de especialistas em HP1 ao redor do mundo é pequena, e acredita-se que o manejo e as experiências destes profissionais se reflitam de maneira adequada, também, na perspectiva do SUS do Brasil.

O demandante adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica e progressiva da HP1 e aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde.

Em relação aos parâmetros clínicos, as características populacionais basearam-se nos estudos ILLUMINATE. Já para a proporção entre pacientes adultos e pediátricos adotou-se a premissa de que seriam divididos igualmente (50% para cada grupo) dada a falta de dados epidemiológicos para esta população no Brasil. Assim, atribui-se a idade inicial para pacientes pediátricos de 6,91 anos e para adultos de 34,71 anos (tabela 23 do dossiê, pág. 120).

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

A distribuição inicial dos pacientes por estágio da DRC foi definida de acordo com a distribuição em linha de base dos pacientes no estudo de Singh *et al.*, 2022 (Tabela 24 do dossiê, pág. 121). Assumiu-se que pacientes em DRC seriam igualmente distribuídos entre DRC 3a e 3b, perfazendo 11,5%. Assumiu-se, ainda, pacientes iniciando o modelo em DRC 4 (10,3%) e doença renal em estágio final (DREF -Oxu) perfazendo 31,2% da distribuição inicial, também teriam a concentração de oxalato plasmático acima do limiar de 50 $\mu\text{mol/L}$ (oxalose) conforme dados de linha de base do estudo ILLUMINATE-C.

A probabilidade de transição em DRC1 a DRC3 com efeito do tratamento de lumasirana no oxalato plasmático foi modelado mediante variação percentual observada nos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B que foi de -46,3% entre 0 e 12 meses. Conforme descrito no dossiê, é esperado que a tendência observada em 12 meses possa ser extrapolada para os períodos subsequentes. Essa premissa é baseada em:

- dados de estudos de longo prazo que mostram não haver perda do efeito terapêutico durante o período de acompanhamento de pacientes tratados com lumasirana;
- no mecanismo de ação da lumasirana, que de maneira seletiva e sustentada silencia o mRNA glicolato oxidase no fígado;
- falta de evidências clínicas ou pré-clínicas que sugere potencial para rápida redução da resposta após doses sucessivas
- falta de um mecanismo conhecido ao qual as vias biológicas responsáveis pela HP1 possam se adaptar de forma a desenvolver tolerância ao medicamento.

Desta forma, considerou-se que pacientes nos estados de saúde pré DREF não apresentariam redução da TFGe e não apresentariam melhora neste parâmetro. Conforme o dossiê, esta premissa é validada por dados de longo prazo (até 3 anos) dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B, que demonstram a estabilidade da TFGe em longo prazo (tabela 25 do dossiê pág. 122).

A transição de DRC 4 para DREF em pacientes tratados com lumasirana foi modelada com base na redução porcentual nos níveis plasmáticos de oxalato de -44,13% observado no estudo ILLUMINATE-C em um período de 12 meses. Essa variação corresponde, na prática, a não redução da TFGe.

Assume-se que o efeito do tratamento com lumasirana se mantém enquanto o paciente permanece em tratamento. A progressão de DRC 4 para DREF, em pacientes tratados com lumasirana, acontece apenas em caso de descontinuação do tratamento. Neste caso, as probabilidades aplicadas aos pacientes tratados com BSC são utilizadas.

A modelagem da transição de estados de saúde em pacientes em DRC 1 a DRC 3 tratados com BSC, apenas, baseia-se no entendimento de que o acúmulo de oxalato produzido pelo fígado resulta em declínio progressivo da função renal.

A taxa de progressão da doença em pacientes em DRC 1-3a foi calculada com base na relação oxalato-TFGe reportada por Shah *et al.*, 2020 ([51](#)), multiplicada pela variação no oxalato plasmático, ao longo do tempo, observada

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

no estudo ILLUMINATE-A. Esse método foi utilizado, pois é capaz de usar dados dos estudos ILLUMINATE em pacientes tratados com BSC em estados de saúde de menor gravidade.

No entanto, este método não pode ser aplicado aos pacientes nos estados de saúde de maior gravidade, uma vez que, o estudo ILLUMINATE-A apresentou poucos pacientes nestes estados de saúde, o que poderia comprometer as estimativas. Assim, as transições dos estados de DRC 3b para DRC 4 e de DRC 4 para DREF basearam-se no estudo de Singh *et al.*, 2022 (52), que reportou as taxas de declínio da TFGe com função do estágio DRC em pacientes com HP1 no registro *Rare Kidney Stone Consortium*. Segundo o demandante, esta metodologia foi validada pelos especialistas consultados para a validação da modelagem econômica. Ademais, a taxa de variação, por ciclo da TFGe em pacientes tratados com BSC foi aplicada a média da TFGe medida, por estágio da DRC, em pacientes incluídos no estudo ILLUMINATE-A (tabela 27 do dossiê, pág. 123). O tempo médio para progressão de um estado de saúde para o outro de maior gravidade foi calculado para o coorte tratado com BSC. A probabilidade anual de transição foi então calculada pelo inverso do número de anos necessários para a progressão. Finalmente, a probabilidade anual foi adequada ao ciclo semestral do modelo. (tabela 28 do dossiê pág. 124)

A transição entre DRC 4-Oxu e DREF-Oxu em pacientes tratados com BSC, para pacientes adultos e pediátricos, baseou-se em dados de Singh *et al.*, 2022 (52), que reportou a taxa de declínio da TFGe como função do estágio DRC em pacientes com HP1.

Em relação a probabilidade de transição entre estados de saúde por status de controle do oxalato plasmático, o demandante considerou que apenas pacientes tratados com lumasirana poderiam transitar nesses estágios, uma vez que apenas com o tratamento medicamentoso seria possível controlar os níveis desse sal. Assim, pacientes tratados com BSC permaneceriam sempre nos estados sem controle no nível de oxalato (DRC 4-Oxu ou DREF-Oxu). Pacientes com HP1 que estão em DRC 4 ou DREF apresentam um nível de concentração plasmática médio de oxalato de 98,93 $\mu\text{mol/L}$, baseado em dados do estudo ILLUMINATE-C. Assim, assume-se que esta seria a concentração média em pacientes em DRC 4-Oxu ou DREF Oxu.

Considerando os dados do estudo ILLUMINATE-C, que estimou uma redução porcentual de -44,13% nos níveis plasmáticos de oxalato em pacientes tratados com lumasirana em 12 meses, o demandante calculou o tempo necessário em anos para os pacientes evoluíssem de Oxu para Oxc (concentração inferior a 50 $\mu\text{mol/L}$), que posteriormente foi convertida em semestre (tabela 29 do dossiê, pág. 125). Também foi ressaltado que de acordo com as premissas do modelo, não é possível a transição de DRC 4-Oxc para DREF-Oxc, uma vez que, a piora da função renal não ocorre sem um aumento na concentração de oxalato plasmático.

Em relação a probabilidade de transição de DRC4 e DREF para o transplante, o modelo assume que apenas pacientes em DRC 4 e DREF são elegíveis ao transplante combinado/sequencial de fígado e rim, de acordo com os guias europeus para o tratamento da HP1. A coorte com a doença em estágio avançado, sem controle da oxalose, será submetido ao transplante duplo como forma de correção da superprodução enzimática no fígado e a necessidade de

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

substituição do rim com capacidade funcional deteriorada. Já os pacientes que apresentam controle da produção excessiva de oxalato por meio farmacológico podem evitar o transplante de fígado recebendo apenas o transplante renal isolado como forma de reestabelecer sua função renal. Dessa forma, o modelo incorpora uma taxa de transplante renal para pacientes tratados com lumasirana, uma vez que, a redução dos níveis de oxalato plasmático decorrente do tratamento leva a uma melhor condição de saúde pré-transplante para o paciente resultando e uma redução nas chances de eventos relacionados ao transplante, incluindo falha do enxerto e necessidade de retransplante, além de aumentar a sobrevida global pós transplante nos pacientes tratados. Assim, 100% dos pacientes no coorte com Oxc serão considerados elegíveis ao transplante renal com sua probabilidade de ocorrência definida por meio de dados do Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos (RBTO). Sendo assim, pacientes com HP1 e Oxc tem a mesma probabilidade de receber um transplante renal do que aqueles pacientes com DRC não relacionada a HP1.

Uma vez que não existem dados disponíveis sobre transplantes combinados no RBTO, foram utilizadas as taxas de transplante de fígado e rim reportadas no RBT (pediátrico: 78% e 47%; adultos: 62% e 15%, respectivamente para transplante de fígado e rim). Estes dados combinados resultaram nas taxas anuais de transplante de fígado e rim combinado (TFRc), para adultos e crianças, de 37% e 9%, respectivamente. Essas taxas foram posteriormente convertidas em probabilidades semestrais para adequarem-se ao ciclo utilizado no modelo econômico (tabela 30 do dossiê, pág. 127).

Após o transplante, pacientes permanecem no estado pós-transplante ou transitam para a morte. Assumiu-se que pacientes em tratamento com lumasirana que receberam transplante isolado de rim permanecerão em tratamento como forma de manter o impacto positivo do controle dos níveis de oxalato plasmático. No entanto, em caso de descontinuação do tratamento, pacientes que estão no estado pós-transplante renal com Oxc transitarão para o estado análogo com Oxu, fazendo-se necessário o transplante sequencial de fígado para correção do defeito enzimático do fígado. A probabilidade de um transplante de fígado nesta população foi obtida a partir de dados do RBTO considerando a proporção de pacientes recebendo transplante de fígado em relação ao tamanho da fila de espera para o órgão por faixa etária. Além disso, uma vez que a o paciente está em Oxu, nem todos serão elegíveis ao transplante. O modelo assume uma proporção de 74% destes pacientes serão elegíveis a receber um novo fígado.

De acordo com o dossiê, a probabilidade de um transplante de fígado em pacientes que receberam um transplante renal prévio e perderam o controle do oxalato plasmático é de 28% em adultos e 39% em pacientes pediátricos (tabela 31 do dossiê, pág. 128).

Para a probabilidade de retransplante, o demandante utilizou os estudos Freitas *et al.*, 2014 (53) e Bicalho *et al.*, 2019 (54), e, que reportaram uma taxa de retransplante de 3,2% e 6,4% para rim e fígado, respectivamente. Além disso, Veras *et al.*, 2014, sugere que 2,7% e 2,5% de todos os transplantes de rim e fígado, respectivamente, são transplantes combinados. Assim, utilizou-se o número total de transplantes de rim e fígado reportados no RBTO para se estimar o número de transplantes combinados em adultos (98 transplantes) e crianças (7 transplantes) em 2023.

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

Assim, pode-se calcular a probabilidade de retransplante, considerando de 3,3% para fígado isolado e 1,5% para rim isolado em pacientes adultos e pediátricos (tabela 32 do dossiê, página 128).

Em relação a probabilidade de nefrolitíase, o demandante considerou que as pedras nos rins em pacientes com HP1 são compostas em mais de 95% de oxalato de cálcio monohidratado e níveis elevados de oxalato urinário podem levar a episódios recorrentes dessa condição clínica. Sendo assim, a probabilidade de eventos de nefrolitíase em pacientes tratados com lumasirana nos estados de saúde DRC 1 a 3b foram obtidos mediante dados combinados dos estudos ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. Para os pacientes tratados com BSC foram utilizados dados de seis meses do braço placebo do estudo ILLUMINATE-A, enquanto para os indivíduos com DRC 4 e DREF foram utilizados dados do estudo ILLUMINATE-C (tabela 33 do dossiê, pág. 129).

Em relação as complicações sistêmicas relacionados à oxalose, considerada pela opinião de especialistas, assumiu-se uma premissa de que pacientes com Oxc teriam uma redução de 20% na prevalência destas complicações, uma vez que, estas são decorrentes do acúmulo do oxalato no plasma. Dessa forma, as complicações sistêmicas (óssea, cardíaca, cutânea e vascular, oftalmológica e neurológica) estão descritas abaixo na tabela 5.

Tabela 5. Prevalência de complicações sistêmicas relacionadas à oxalose.

	DRC 4-Oxu	DREF- Oxu	DRC 4- Oxc	DREF- Oxc
Óssea	30%	80%	24%	64%
Cardíaca	15%	40%	12%	32%
Cutânea e vascular	15%	35%	12%	28%
Oftalmológica	18%	40%	14%	32%
Neurológica	18%	40%	14%	32%

Fonte: dossiê do demandante. DRC: doença renal crônica; Oxu: oxalato plasmático sem controle; Oxc: oxalato plasmático controlado

Em relação a probabilidade de diálise, o demandante considerou a distribuição de alta intensidade e normal em pacientes adultos e pediátricos, conforme opinião de especialistas e informou que as frequências estão de acordo com os guias para o tratamento de HP1. A tabela 6 mostra a distribuição de diálise por intensidade e população.

Tabela 6. Distribuição de diálise por intensidade e população.

População	Classificação	Frequência	Probabilidade
Pediátrica	Alta intensidade	Hemodiálise 7 x por semana	100%
Adultos	Alta intensidade	Hemodiálise 7 x por semana	87%
Adultos	Alta intensidade	Hemodiálise 6x por semana + Peritoneal 7x por semana	13%
Pediátrica	Intensidade normal	Hemodiálise 3x por semana	100%
Adultos	Intensidade normal	Hemodiálise 3x por semana	87%
Adultos	Intensidade normal	Peritoneal 7x por semana	13%

Fonte: dossiê do demandante (pág. 130). DRC: doença renal crônica; Oxu: oxalato plasmático sem controle; Oxc: oxalato plasmático controlado

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

Foi assumido que 50% da população adulta e 100% da população pediátrica tratados com BSC e em DRC 4 e 100% dos pacientes em DREF receberiam diálise de alta intensidade (HD 6 a 7 vezes por semana). Já pacientes tratados com lumasirana seriam submetidos à diálise de intensidade normal (HD 3 vezes por semana) em 100% dos casos para população pediátrica em DRC 4 e todos os pacientes em DREF, independente de idade, enquanto 50% dos pacientes adultos em DRC 4 seriam submetidos ao procedimento 3 vezes por semana.

A curva de tempo em tratamento para pacientes tratados com lumasirana foi parametrizada por meio das funções de sobrevivência com base em dados em nível de paciente do estudo ILLUMINATE-A e ILLUMINATE-B. Foram consideradas as seguintes funções de sobrevivência: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística e Gompertz. A adequação das funções parametrizadas aos dados foi avaliada pela estatística *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC), onde quanto menor o valor da do score, melhor o ajuste da função aos dados. A função de log-normal apresentou o menor valor de AIC e BIC e, assim, foi selecionada para modelar o tempo em tratamento com lumasirana. Adotou-se a premissa que pacientes que descontinuam o tratamento passam a ter as medidas de eficácia daqueles tratados exclusivamente com BSC. Os dados são mostrados na tabela 7.

Tabela 7. Critério AIC e BIC para o ajuste da curva de tempo em tratamento com lumasirana.

Função de sobrevivência	AIC	BIC
Exponencial	27,87	29,66
Weibull	24,53	28,10
Gompertz	25,40	28,97
Log-normal	24,35	27,92
Log-logística	24,52	28,09

AIC: Akaike Information Criteria; BIC: Bayesian Information Criteria

Sobre a mortalidade proveniente de HP1, o demandante descreve que em consenso com especialistas, existe um risco de morte aumentado em relação aos pacientes com DRC sem a HP1. Assim, aplicou-se o HR para mortalidade em pacientes com HP1 vs. aqueles com DRC sem a doença extraído do estudo de Harambat *et al.*, 2010 (55) (HR: 2,7). O HR mencionado foi aplicado apenas aos pacientes em DRC avançada (tabela 37 do dossiê, pág. 132).

Em relação a mortalidade relacionada ao transplante de rim e de fígado, foram utilizadas probabilidades distintas para o ano 1 e para os anos subsequentes (até o quinto pós transplante). Os valores variaram de 7% para o transplante renal e 25% para o transplante hepático no ano 1 e 1,8% e 1,3% para rim e fígado respectivamente nos anos subsequentes (tabela 38, pág. 133 do dossiê). Para a mortalidade relacionada ao transplante combinado de fígado e rim, recorreu-se ao estudo de Jamieson *et al.*, 2005 (56) para estimativa da sobrevida dos pacientes submetidos a esta modalidade de transplante. Assim, o modelo utiliza a curva de Kaplan-Meyer (KM) publicada no estudo para o período até o quinto ano de acompanhamento. Após este período, o modelo passa a usar a mortalidade estimada para

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

pacientes em DRC 1 a 3b.

No que se refere a frequência de eventos adverso, os dados foram baseados no estudo ILLUMINATE-A que incluiu os eventos relacionados ao tratamento com incidência de pelo menos 10% entre os pacientes de cada grupo. Este valor foi ajustado ao ciclo semestral utilizado no modelo econômico.

7.2 Parâmetros de utilidade

Os parâmetros de utilidade incluídos no modelo econômico foram obtidos a partir de diferentes fontes conforme descrito no dossiê (tabela 40, pág. 135 a 138).

Em relação aos parâmetros de custo e administração da lumasirana, o demandante apresentou dois cenários de preço com base na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de outubro/2024:

- **Cenário 1 - Modelo de aquisição no mercado nacional:** neste cenário considerou-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG), com incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS. Desta forma, o preço unitário considerado foi de R\$ 404.781,39 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL;
- **Cenário 2 - Modelo de aquisição por importação direta:** neste cenário considerou-se o PMVG sem a incidência de PIS/CONFINS e ICMS (preço livre de impostos). Desta forma, o preço unitário considerado foi de R\$ 288.411,71 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL.

Em ambos os casos, a empresa se compromete a fornecer um desconto de 10% sobre o preço base. Assim, o preço proposto para incorporação, em cada um dos cenários, pode ser visto na tabela 8.

Tabela 8. Preço proposto para a incorporação – cenários 1 e 2

Cenário	Preço base	Desconto proposto	Preço proposta para a incorporação
Cenário 1	R\$ 404.781,39	10%	R\$ 364.303,25
Cenário 2	R\$ 288.411,71	10%	R\$ 259.570,54

Fonte: Dossiê do demandante, pág 141

A posologia utilizada para o cálculo do custo de tratamento com lumasirana baseou-se na bula do medicamento: (40) e está descrita a seguir.

- **Peso corporal inferior a 10 kg:**
 - Dose inicial: 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;
 - Dose de manutenção: 3 mg/kg uma vez por mês começando um mês após a última dose inicial.
- **Peso corporal de 10 kg a menos de 20 kg**

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

- Dose inicial: 6 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;
- Dose de manutenção: 6 mg/kg uma vez a cada 3 meses começando um mês após a última dose inicial.

- **Peso corporal maior ou igual a 20 kg:**

- Dose inicial: 3 mg/kg uma vez por mês por 3 doses;
- Dose de manutenção: 3 mg/kg uma vez a cada 3 meses começando um mês após a última dose inicial.

Sendo assim, os resultados da análise de custo efetividade, considerando o cenário 1- modelo de aquisição no mercado nacional são descritos na tabela 9.

Tabela 9. Resultado da análise de custo-efetividade – cenário 1

Desfechos	Lumasirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 58.241.169	R\$ 745.942	R\$57.495.227
AVAQs	11,87	5,17	6,70
AVs	16,69	12,72	3,97
RCUI (R\$/AVAQ ganho)			R\$ 8.583.234
RCEI (R\$/AV ganho)			R\$14.490.815

Fonte: dossiê do demandante. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental

O resultado da análise do cenário 1 apresenta uma RCUI e RCEI de aproximadamente R\$ 9 milhões e R\$ 14 milhões, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com lumasirana foi de aproximadamente 4 anos. Já a diferença de sobrevida vivida com qualidade de aproximadamente 7 anos.

O resultado do cenário 2 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 259.570,54 por frasco-ampola contendo 189 mg/mL x 0,5 mL (PMVG sem impostos com 10% de desconto), conforme descrito na tabela 10.

Tabela 10. Resultado da análise de custo-efetividade – cenário 2

Desfechos	Lumasirana	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 41.864.584	R\$ 745.942	R\$41.119.642
AVAQs	11,87	5,17	6,70
AVs	16,69	12,72	3,97
RCUI (R\$/ AVAQ ganho)			R\$ 6.138.588
RCEI (R\$/AV ganho)			R\$10.363.593

Fonte: dossiê do demandante AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental

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

O resultado da análise apresenta uma RCU e RCEI, no cenário 2 foi de aproximadamente R\$ 6 milhões e R\$ 10 milhões, respectivamente. O ganho em sobrevida para os pacientes tratados com lumasirana foi de aproximadamente 4 anos. Já a diferença de sobrevida vivida com qualidade foi de aproximadamente 7 anos.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística e probabilística. Em relação a primeira, os fatores que mais influenciaram o modelo foram: adesão ao tratamento, peso médio em adultos e valores de utilidade na população pediátrica. Na análise de sensibilidade probabilística, lumasirana apresentou maior custo com ganhos significativos em AVs e AVAQ, conforme demonstrado no quadrante A da figura 3.

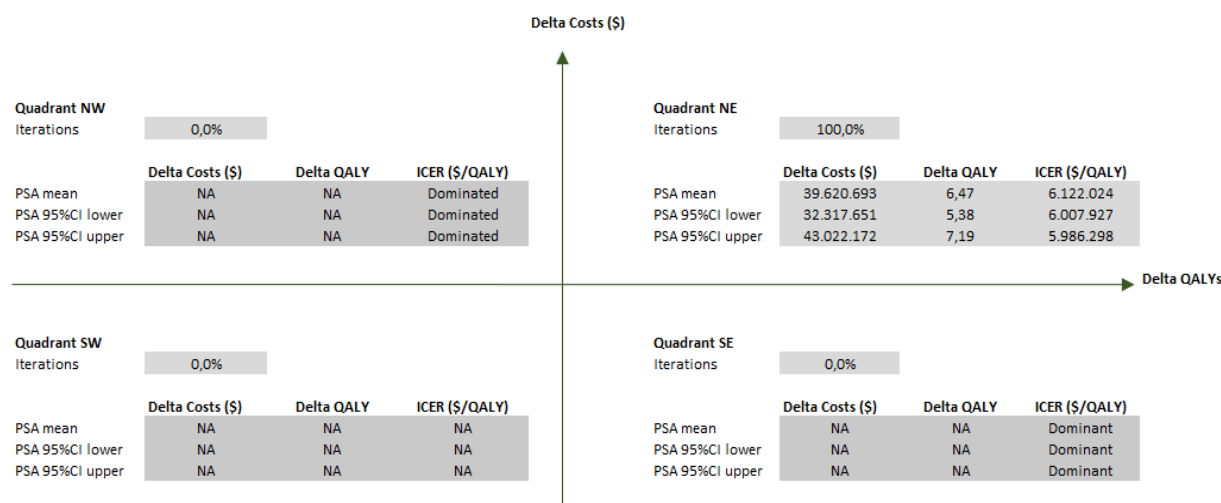


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística.

7.3 Análise crítica da avaliação econômica

Com base no modelo de avaliação econômica apresentada pelo demandante, é pertinente analisar os seguintes aspectos desta submissão.

No que concerne aos métodos descritos na avaliação econômica, tais como a população elegível, a perspectiva da fonte pagadora bem como os custos descritos, os comparadores e os desfechos, entende-se que foram considerados adequados. Sobre os parâmetros demográficos, baseados nos estudos ILLUMINATE, sabe-se que a média de idade dos pacientes no estudo ILLUMINATE-A foi de 15 anos e esse resultado não foi ponderado na estimativa da população na avaliação econômica. Esse valor se aproxima ao encontrado por Singh *et al.*, 2022 (51) que reportou uma média de 11 anos de idade.

Em relação a estrutura do modelo de Markov considerando 11 estágios, apesar de serem definidos com base na taxa de TFGe e nos guias da KDIGO, observa-se uma linha muito tênue entre os parâmetros de análise. Para a DRC 1-2 a TFGe é de 60-89/min/1,73m² enquanto na DRC 3a é de 59-45/min/1,73m² e na DRC3b é de 44-30/min/1,73m². Outro ponto a ser considerado é que os critérios de elegibilidade descritos no estudo ILLUMINATE-A incluíram

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

pacientes adultos e pediátricos (acima de 6 anos de idade) com TFG_e de no mínimo 30ml/min/1,73m², o que pela classificação KDIGO estariam no estágio a partir do DRC 3b. Além disso, dos 26 pacientes em uso de lumasirana, 9 (35%) apresentam TFG_e ≥90 ml/min/1.73 m², 13 (50%) apresentavam TFG_e<60 ml/min/1.73 m² e 4 (15%) apresentavam TFG_e <30 ml/min/1.73 m². Apesar dos intervalos de TFG_e serem diferentes entre o estudo ILLUMINATE-A e o do KDIGO, é possível concluir que o primeiro grupo que representa 35% dos pacientes incluídos se encontram em DRC 1-2 e os demais nas classificações DRC3a e DRC3b.

Sobre a probabilidade de transição de DRC 4 para DREF naqueles indivíduos tratados com lumasirana, mesmo com a variação na redução nos níveis plasmáticos de oxalato de -44,13% observado no estudo ILLUMINATE-C, o demandante afirma que essa variação, na prática, não reduz a TFG_e. Isso significa que os pacientes podem transitar de DRC4 para DREF independente do uso do medicamento, uma vez que a diminuição da TFG_e e consequentemente a piora da função não está relacionada a redução da variação plasmática de oxalato. Nesse contexto, o demandante explica que a progressão para DREF acontece apenas em caso de descontinuação do tratamento com lumasirana, porém não detalha os motivos para essa situação. Entende-se que a descontinuação do tratamento se daria tanto por fatores relacionados a inefetividade e insegurança da tecnologia quanto por falta de adesão medicamentosa. Sobre as taxas de probabilidades de transição de DRC4 e DREF para o transplante, foi estimado em torno de 7,81% em adultos e 27,48% para pacientes com Oxc. Esse valor é superior a probabilidade de transplante dos pacientes com Oxu (sem controle) que foi de 3,5% em adultos e 15,2% em pediátricos. Percebe-se outra incongruência, pois conforme descrito no dossiê, a piora na função renal não ocorre sem um aumento na concentração de oxalato plasmático, porém essa variação não altera a TFG_e.

O demandante assumiu também que pacientes tratados com lumasirana seriam submetidos à diálise de intensidade normal (HD 3 vezes por semana) em 100% dos casos para população pediátrica em DRC 4 e todos os pacientes em DREF, independente de idade, enquanto 50% dos pacientes adultos em DRC 4 seriam submetidos ao procedimento 3 vezes por semana. Todavia, o transplante e a diálise são classificados como terapia renal substitutiva (TRS), sendo assim o percentual de pacientes em diálise estaria superestimado.

No contexto geral, a avaliação econômica foi parcialmente adequada, pois alguns custos necessitarão de análise para inclusão na tabela SIGTAP, como o exame de oxalato plasmático. Consta tabela SIGTAP o procedimento com a seguinte descrição: “consiste na análise das alterações que cursam com hiperabsorção, excreção ou alterações do metabolismo de ácido oxálico”. Sendo assim, entende-se que esse seja um exame laboratorial com mensuração urinária, e os desfechos consideraram também o exame de oxalato plasmático, que são fundamentais para o acompanhamento clínico da efetividade do tratamento com lumasirana. No entanto, conforme descrito no dossiê, o demandante se comprometeu a continuar o fornecimento, de forma gratuita, os testes necessários para se conduzir a investigação de pacientes com suspeita da doença. Assim, os testes bioquímicos (níveis de oxalato urinário e plasmático) e teste genético, continuarão a ser oferecidos no país através de laboratórios de análises parceiros

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

enquanto a lumasirana, estiver disponível para os pacientes no país.

O custo da administração de lumasirana para pacientes pediátricos foi calculado incorretamente levando em consideração o peso médio citado de 24,5kg demonstrado nos dados demográficos. Isso porque, conforme a bula do medicamento, pacientes com peso maior ou igual a 20kg já recebem a mesma dose inicial dos adultos. O custo da imunossupressão pós transplante, foi calculado apenas a dose do tacrolimo, porém o PCDT de Imunossupressão no Transplante Renal e Hepático é preconizado um esquema tríplice, sendo a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (prednisona). (56)

Na análise de sensibilidade probabilística, percebe-se que a lumasirana possui uma efetividade maior e um custo elevado quando comparado ao melhor cuidado suporte. No entanto, o limiar de custo-utilidade está além do valor recomendado pelo Ministério da Saúde, desafiando assim a tomada de decisão em saúde. Isso porque a razão de custo/utilidade variou de R\$ 6 a R\$ 8 milhões/ AVAQ, resultado muito superior ao estabelecido pelo Ministério da Saúde, que é de R\$120mil/AVAQ.

Sendo assim, considera que existem limitações importantes a serem corrigidas ou justificadas para se adequar o um modelo adaptável ao contexto do SUS.

7.4 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)

A análise de impacto orçamentário estimou, no horizonte de 5 anos, os gastos acarretados ao SUS com a incorporação de lumasirana no tratamento de pacientes pediátricos e adultos com HP1, considerando como comparador, o melhor cuidado de suporte.

Desta forma, o objetivo desta análise de impacto orçamentário foi de responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação de lumasirana no tratamento de pacientes com HP1?"

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (122) no **Quadro 5**.

Quadro 5. Características do modelo de impacto orçamentário da lumasirana no tratamento de pacientes adultos

População-alvo	Pacientes adultos e pediátricos com HP1
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Lumasirana
Comparadores	Melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	Cinco anos

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

Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de aquisição e administração do medicamento, os custos relacionados ao manejo da doença e fim da vida. Houve proposta de desconto progressivo (10%-14% nos primeiros cinco anos) como parte da análise de impacto orçamentário
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística (baseada nos cenários)

7.4.1 População elegível

Uma vez que não existem tratamentos medicamentosos incorporados ao SUS para o manejo da HP1 em pacientes adultos e pediátricos, não foi possível se estimar a população de interesse por meio do método da demanda aferida. Sendo assim, o método epidemiológico foi utilizado para a definição da população elegível ao tratamento com lumasirana. Para isso, os seguintes parâmetros foram utilizados:

- **Projeção da população brasileira (2025-2029):** determina a população brasileira, projetada pelo IBGE, para o período de 2025 a 2029; ([57](#))
- **Prevalência da HP1:** a prevalência da HP1 (1 por 1.000.000) foi utilizada para determinar, a partir da população brasileira, o número de pacientes atualmente diagnosticados com a doença e que poderiam passar a se tratar com o medicamento a partir do momento de sua incorporação. Esta prevalência foi estimada a partir da publicação de Poyah *et al.*, 2021, que menciona a prevalência da HP1, na Europa; ([58](#))
- **Taxa de diagnóstico:** a taxa de diagnóstico de pacientes com HP1 foi determinada a partir de dados de um *abstract* submetido ao *61st ERA Congress*, que ocorreu entre 23-26 de maio de 2024. Neste estudo, publicado por Vaisbich *et al.*, 2024, ([18](#)) um coorte de 21 pacientes (19 sintomáticos) provenientes de 17 famílias com diagnóstico de HP1 confirmado tiveram suas características descritas. O cálculo da taxa de diagnóstico considerou que, dos 219 casos prevalentes em 2025, apenas 19 seriam diagnosticados. Assim, a taxa de diagnóstico inicial foi de 9%. Considerando-se que a incorporação de lumasirana fomentaria o conhecimento sobre a doença, adotou-se uma premissa de que a taxa de diagnóstico aumentaria em +2% ano a ano. Esse valor foi avaliado em análise de cenário. As informações estão resumidas na tabela 11.

Tabela 11. Projeção da população elegível (2025-2029).

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

	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Prevalência (por milhão)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Pacientes com HP1	219	220	222	223	224
Taxa de diagnóstico	9%	11%	13%	15%	17%
Diagnosticados	19	24	29	33	38
População elegível	19	24	29	33	38

Fonte: dossiê do demandante (pág. 161)

7.4.2. Comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi a lumasirana. O comparador adotado foi o BSC, uma vez que, não existem tratamento específicos para a HP1 no SUS.

7.4.3. Custos e Market Share

A participação da lumasirana no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 60% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, aumentando-a gradativamente até atingir 80% no terceiro ano. A partir de então, por questões de acesso, a participação de mercado do medicamento permaneceria estável até o quinto ano. Esta estimativa foi realizada considerando-se que atualmente não existem tratamentos para a HP1 no SUS, o que justificaria a rápida adesão dos pacientes apresentada no primeiro ano após a incorporação. As informações estão descritas na tabela 12.

Tabela 12. Participação de mercado estimada – Cenário base.

	2025	2026	2027	2028	2029
Lumasirana	60%	70%	80%	80%	80%
BSC	40%	30%	20%	20%	20%

Fonte: dossiê do demandante (pág. 162)

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

7.4.4. Custos de tratamento

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário foram extraídos do modelo de custo efetividade, sem desconto do valor presente. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele, conforme dados da tabela 13.

Tabela 13. Custo de aquisição do medicamento por ano e cenário de preço (custo por frasco)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1	R\$364.303,25	R\$360.660,22	R\$357.017,19	R\$353.374,15	R\$349.731,12
Cenário 2	R\$ 259.570,54	R\$ 256.974,83	R\$ 254.379,13	R\$251.783,42	R\$ 249.187,72

Fonte: dossiê do demandante (página 164)

É importante ressaltar que, dentro da proposta de preço apresentada (desconto de 10% em relação ao preço base nos Cenários 1 e 2 previamente descritos), o demandante propõe um acordo comercial onde um desconto acumulativo de 1% será oferecido nas compras anuais de cada frasco do medicamento. Desta forma, o desconto no primeiro ano após a incorporação será de 10% chegando a 14% no quinto ano (10%, 11%, 12%, 13% e 14% para os anos 1 a 5).

Além disso, o demandante se comprometeu a continuar o fornecimento, de forma gratuita, os testes necessários para se conduzir a investigação de pacientes com suspeita da doença. Assim, os testes bioquímicos (níveis de oxalato urinário e plasmático) e teste genético, continuarão a ser oferecidos no país através de laboratórios de análises parceiros enquanto a lumasirana, estiver disponível para os pacientes no país.

Assim, considerando o custo unitário do medicamento (por frasco) e que os pacientes tratados com lumasirana utilizarão, em média, 12 frascos no primeiro ano de tratamento e 8 frascos nos anos subsequentes, o custo do tratamento anual será de R\$ 2 a 6 milhões no primeiro ano e de R\$ 1,4 a 4,3 milhões no segundo ano após a incorporação do medicamento conforme apresentado na tabela 14.

Tabela 14. Custo do tratamento anual – Dose Inicial

Ano de tratamento	Frascos ano (pediátrico)	Custo anual (pediátrico)	Frascos ano (adulto)	Custo anual (adulto)
Ano 1	6	R\$ 2.185.819,50	18	R\$ 6.557.458,50
Ano 2+	4	R\$ 1.457.213,00	12	R\$ 4.371.639,00

Fonte: dossiê do demandante (página 143)

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

A análise de impacto orçamentário, no Cenário 1, resultou em aproximadamente R\$ 49 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 83 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 323 milhões, de acordo com os dados da tabela 15.

Tabela 15. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 1 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Projetado	R\$ 49.264.819	R\$ 54.661.569	R\$ 70.193.343	R\$ 74.579.679	R\$ 83.629.028	R\$ 332.328.439
Referência	R\$ 1.195.755	R\$ 1.543.182	R\$1.751.689	R\$ 1.930.201	R\$ 2.093.556	R\$ 8.514.384
Incremental	R\$48.069.064	R\$53.118.387	R\$68.441.654	R\$72.649.478	R481.535.472	R\$ 323.814.055

Fonte: dossiê do demandante (página 164)

A análise de impacto orçamentário, no cenário 2, resultou em aproximadamente R\$ 35 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 58 milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 230 milhões, de acordo com os dados da tabela 16.

Tabela 16. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário 2 (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Projetado	R\$ 35.415.442	R\$ 39.327.161	R\$ 50.430.700	R\$ 53.597.803	R\$ 60.463.282	R\$ 239.234.389
Referência	R\$ 1.195.755	R\$ 1.543.182	R\$1.751.689	R\$ 1.930.201	R\$ 2.093.556	R\$ 8.514.384
Incremental	R\$34.219.686	R\$ 37.783.979	R\$ 48.679.011	R\$51.667.602	R\$ 58.369.726	R\$ 230.720.005

Fonte: dossiê do demandante (página 164)

7.4.4. Análise crítica do impacto orçamentário

Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da HP1 no mundo e, sobretudo, no Brasil, a população elegível foi determinada pelo método epidemiológico, sendo considerado adequado pelo NATS. A prevalência foi estimada a partir da publicação de Poyah *et al.*, 2021 (58), na qual descreve de 1 a 3 casos por 1.000.000, observando que esse valor é incerto devido ao subdiagnóstico.

A participação da lumasirana no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 60% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação,

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

aumentando-a gradativamente até atingir 80% no terceiro ano. A partir de então, por questões de acesso, a participação de mercado do medicamento permaneceria estável até o quinto ano. Esta estimativa foi realizada considerando-se que atualmente não existem tratamentos para a HP1 no SUS, o que justificaria a rápida adesão dos pacientes apresentada no primeiro ano após a incorporação. Todavia, entende-se que o *market-share* do cenário projetado pode ter sido subestimado visto que a taxa de diagnóstico, ainda que exista um subdiagnóstico, foi de 9% no primeiro ano chegando a 17% no quinto ano. Nesse sentido, é possível considerar um *market-share* mais agressivo, visto que haverá uma ampla disseminação de informações sobre a doença.

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual a lumasirana não está incorporada no SUS, com dois cenários alternativos (cenário 1 e 2), que variou conforme a modalidade de aquisição do medicamento, considerando que em ambas haverá um desconto de 10%. O resultado do cenário 1 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 364.303,25 por frasco-ampola (PMVG 18% com 10% de desconto), pelo modelo de aquisição no mercado nacional, enquanto o cenário 2 considerou o preço proposto para incorporação de R\$ 259.570,54 por frasco-ampola (PMVG sem impostos com 10% de desconto) no modelo de importação direta. A diferença de custo é de R\$104.732,71 por frasco em favor do modelo de importação direta.

Conforme descrito no dossiê, o demandante propõe um acordo comercial com desconto acumulativo de 1% nas compras anuais de cada frasco do medicamento além do fornecimento, de forma gratuita, dos testes necessários para se conduzir a investigação de pacientes com suspeita da doença, enquanto a lumasirana estiver disponível no Brasil. No entanto, não está claro como essa situação será operacionalizada, pois não é detalhado no dossiê como ocorrerá esse fornecimento, como será feita essa “busca ativa” de potenciais pacientes candidatos ao uso da lumasirana e o quantitativo de exames bioquímicos a ser disponibilizado pelo paciente, haja vista que esse é o principal parâmetro para mensurar a efetividade do tratamento. Como os níveis de oxalato urinário foi mensurado a cada 24 horas nos estudos que embasaram esse dossiê, resta saber como o demandante espera operacionalizar isso nas condições de vida real considerando que se trata de uma doença crônica e ultrarrara.

A dose média foi estimada em 73,5mg/dose em pacientes pediátricos com peso corporal médio de 24,5kg e 249,6mg/dose para adultos com peso corporal médio de 83,2kg, resultando em 1 frasco por dose inicial e de manutenção em infantes e 3 frascos por dose inicial e de manutenção em adultos (tabela 42 e 43 do dossiê, pág. 142). Um ponto a ser questionado é que conforme tabela 23 do dossiê (pág. 23) do demandante foi atribuída um peso médio corporal para os pacientes pediátricos de 25,73kg, apesar do estudo ILLUMINATE-A não trazer esse dado de forma explícita. Ademais, considerando a posologia descrita pelo demandante que foi retirada da bula do medicamento, quando o peso corporal for maior ou igual a 20kg, a dose inicial seria de 3mg/kg uma vez por mês por 3 doses e a dose de manutenção seria de 3mg/kg uma vez a cada 3 meses começando um mês após a última dose inicial. Portanto, não haverá diferença no número de frascos utilizados na dose inicial e de manutenção entre pacientes adultos e pediátricos com peso médio estabelecido de 25,73kg.

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

Considerando então, que ambas as populações utilizarão 3 frascos por dose inicial e 03 frascos por dose de manutenção, o custo do tratamento anual foi recalculado conforme descrito na tabela 17.

Tabela 17. Novo cálculo do impacto orçamentário

População	Ano de tratamento	Frasco ano	Custo anual – cenário 1	Custo anual – cenário 2
Paciente pediátrico	Ano 1	18	R\$ 6.557.458,50	R\$ 4.672.269,72
	Ano 2+	12	R\$ 4.371.639,00	R\$ 3.114.846,48
Paciente adulto	Ano 1	18	R\$ 6.557.458,50	R\$ 4.672.269,72
	Ano 2+	12	R\$ 4.371.639,00	R\$ 3.114.846,48

Os custos da suplementação com vitamina B6, custos da diálise, custos de complicações sistêmicas relacionados à oxalose e nefrolitíase, custo do transplante de fígado, rim isolados ou em combinação além dos custos de acompanhamento pós transplante e imunossupressão e custos de fim de vida foram bem fundamentados. Em relação ao custo unitário do exame de oxalato em urina 24 horas e da razão oxalato: creatinina na urina, uma vez que não estão disponíveis no SUS por meio do código SIGTAP, seria interessante estimar um valor, porque são exames de monitorização fundamentais no acompanhamento do paciente com HP1. Em relação ao esquema de imunossupressão no transplante renal, foi considerado apenas o custo do tacrolimo. Porém, conforme PCDT de Imunossupressão no Transplante Renal (56), preconiza-se a associação de um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) com fármaco antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (sirolimo e everolimo) e corticosteroides (prednisona).

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou em 2023 um documento intitulado “Highly Specialised Technologies Guidance” (referência HST25), recomendando a lumasirana como opção terapêutica para HP1 em pessoas de todas as idades, em seu sistema de saúde nacional mediante acordo comercial. (59) No entanto, essa agência recomenda somente se a empresa fornecer um acordo comercial.

Conforme descrito pelo demandante, um comitê de especialistas em medicamentos (CDEC) do *Canada’s Drug Agency - L’Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)* avaliaram lumasirana e recomendaram que fosse incorporado para o tratamento de HP1 em pacientes pediátricos e adultos, com intuito de reduzir os níveis de oxalato urinário. (60)

A *Haute Autorité de Santé* da França recomendou o reembolso de lumasirana para o tratamento da HP1 em

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

todas as faixas etárias. (61) Da mesma forma, a Agenzia Italiana del Farmaco e o GBA da Alemanha autorizaram o reembolso de lumasirana para a mesma população. (62,63)

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos e crianças diagnosticados com hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1). A busca foi realizada em 20 de fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E74.8 (1).
- (2) *ClinicalTrials: Hyperoxaluria, Primary | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (2).
- (3) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Hyperoxaluria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)* (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada (1,2). Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (4–6). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*), CDA (*Canada’s Drug Agency*) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (7–9).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 02 tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento de pessoas com HP1 (Quadro 5).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de HP1

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano)	Recomendação de agência de ATS
Nedosiran	RNAi de LDHA	SC	4	FDA (2023)	-
Estiripentol	-	Oral	2	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 22/02/2025.
Legenda: HP1 – Hiperoxalúria Primária tipo 1; RNAi - ácido ribonucleico de interferência; LDHA - lactato desidrogenase A; SC - subcutânea

Nedosiran é um agente de interferência do ácido ribonucleico (RNAi) com objetivo de regular a expressão gênica da lactato desidrogenase A (LDHA) e reduzir os níveis de oxalato urinário em pessoas com HP1 (10). A tecnologia foi registrada na FDA, em 2023, para uso subcutâneo, para pessoas maiores de 9 anos de idade com a doença e função renal relativamente preservada observada por estimativa de taxa de filtração glomerular (eTFG) ≥ 30 mL/min/1.73 m² (11). Há ensaios de fase 2 (NCT05001269, NCT04580420) em recrutamento de pessoas, desde o nascimento, com HP1 e com função renal preservada ou insuficiência renal, com conclusão prevista para a partir de 2024, a fim de avaliar segurança e farmacocinética do medicamento nesta população (12,13). Nice, CDA e SMC não avaliaram a tecnologia na HP1 (14–16).

Estiripentol, em cápsulas orais, será avaliada em ensaio de fase 3 (NCT06465472), que recrutará pessoas a partir de 6 anos de idade, com diagnóstico de HP1 e eTFG ≥ 45 mL/min/1.73 m², a fim de avaliar segurança e eficácia do medicamento nessa população (17,18). A tecnologia é registrada na FDA e EMA (19,20) como anticonvulsivante (antagonista gabaminérgico), entretanto está em fase experimental na HP1, para a qual recebeu designação de droga órfã (FDA em 2020; EMA em 2021) e cujo mecanismo de ação não foi esclarecido (21,22).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança da lumasirana foi baseada principalmente nos estudos ILLUMINATE, que compõem o programa de desenvolvimento clínico de lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1. O programa de desenvolvimento clínico da lumasirana sódica no tratamento dos pacientes com HP1 incluiu três tipos de estudos clínicos, um mais abrangente (ILLUMINATE- A), outro para atender a população menor de seis anos de idade (ILLUMINATE- B) e o último para assistir pacientes com doença renal em estágio avançado. No estudo ILLUMINATE-A, a qualidade de evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados enquanto para os estudos ILLUMINATE-B e C foi alta apenas para o desfecho de segurança, sendo moderada para o restante. Destaca-se que o número reduzido de pacientes incluídos nos estudos são condições inerentes no caso de doenças raras e ultrarraras, o que constitui uma grande limitação. No entanto, considerando a complexidade da doença e as complicações, as alterações fisiopatológicas e bioquímicas, um acompanhamento de longo prazo poderia fornecer desfechos finalísticos para além da mensuração da excreção urinária e plasmática de oxalato. Isso porque, na perspectiva do paciente, a percepção na melhoria da qualidade de vida, nas alterações benéficas no cotidiano devem ser consideradas nos doentes em questão.

Na avaliação econômica, realizada mediante uma análise de custo utilidade, os métodos (população elegível, fonte pagadora, custos e comparadores) foram considerados adequados. A estrutura do modelo de Markov apresentou diversas transições de estado em saúde bem como os custos associados, principalmente nas complicações

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

renais e na necessidade de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante). Porém, faltou estimar outros desfechos preventivos, tais como o retardo das complicações, o tempo de sobrevivência do paciente após a diálise, entre outras medidas. Na análise de sensibilidade probabilística, percebe-se que a lumasirana possui uma efetividade maior e um custo elevado quando comparado ao melhor cuidado suporte. Sendo assim, a razão de custo/utilidade variou de R\$ 6 a R\$ 8 milhões/ AVAQ.

A AIO foi elaborada a partir de modelo simplificado, levando em consideração as premissas do cálculo da população e o custo dos tratamentos, em um horizonte temporal de 5 anos. Um dos pontos de questionamento se refere a dose média pediátrica que foi estabelecida pelo demandante, que conforme peso médio atribuído e informações da bula do medicamento, o correto seria considerar a mesma dose de um paciente adulto.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 6/2025 foi aberta durante o período de 10/1/2025 a 20/1/2025 e houve seis inscritos. Os representantes titular e suplentes foram definidos por sorteio. O participante informou que tem 26 anos, reside em Itaquara (RS) e foi submetido a um transplante renal em 2013, quando tinha por volta de 13 anos de idade. Segundo ele, seis meses depois da realização do transplante, detectou-se a presença de oxalato no rim por meio de uma biópsia e ele foi diagnosticado com HP1.

O participante relatou piora do seu quadro de saúde entre 2013 e 2018, com o depósito de oxalato no rim transplantado, o que causou falência das funções renais e necessidade de hemodiálise. A partir de 2020, apresentou sintomas de oxalose sistêmica com a ocorrência de acúmulo de oxalato nos ossos, no coração e nos pulmões, causando piora significativa de sintomas como dor nos ossos e limitação para caminhar, levando-o à necessidade de uso de cadeira de rodas para se locomover.

Ele afirmou que o tratamento medicamentoso para controle da HP1 era feito com piridoxina. Assim, em 2023, começou a utilizar o lumasirana e nesse mesmo ano foram administradas as primeiras quatro doses nos meses de setembro, outubro, novembro e dezembro. Segundo o representante, a partir da aplicação da segunda dose da tecnologia avaliada em setembro de 2023, ele percebeu melhoras dos sintomas, especialmente das dores incapacitantes nos ossos. Além disso, também informou que a melhora do quadro clínico reduziu as internações hospitalares. Sobre o medicamento avaliado, ele relatou que o acesso ocorreu por via judicial com o auxílio de uma associação de pacientes. Entretanto, ele pontuou que o tratamento tem sido descontinuado em virtude da irregularidade do fornecimento da tecnologia. De acordo com o participante, houve atraso de dez meses para a manutenção do tratamento, que deveria obedecer a um intervalo trimestral para aplicação das próximas doses. Com a interrupção do uso do medicamento, ele relatou piora das manifestações clínicas nesse período, sobretudo, das dores nos ossos e das dificuldades para andar.

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

Ao ser perguntado sobre os sintomas da HP1 e as hipóteses diagnósticas iniciais, respondeu que teve falência das funções renais ainda na adolescência e a identificação da HP1 somente ocorreu após o transplante. Por fim, ao ser questionado sobre os efeitos da tecnologia avaliada, mencionou como benefícios a melhora dos sintomas e o controle do acúmulo de oxalato no corpo, além de referir-se à ausência de eventos adversos.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#)

12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRESENTAÇÃO INICIAL

Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a incorporação da lumasirana para o tratamento de Hiperoxalúria Primária (HP1). Em discussão, o Comitê discorreu sobre a importância de a HP1 ser uma doença ultrarrara e agressiva que comete tanto a população pediátrica e adulta. Todavia, um dos principais pontos levantados foi a dificuldade em estabelecer uma correlação clara entre os desfechos clínicos apresentados — especialmente a redução dos níveis de oxalato — e os desfechos utilizados na avaliação econômica, como ganho em qualidade de vida e expectativa de vida, questionou a utilização de desfechos séricos substitutos/intermediários, no curto tempo de acompanhamento dos estudos analisados (30 e 54 meses) e a ausência de correlação desses com os desfechos de qualidade apresentados. O Comitê ainda enfatizou que a falta de desfechos finalísticos, como o tempo até a realização do transplante renal e qualidade de vida, são condições a serem analisadas nesse contexto principalmente quando a disposição a pagar é muito alta assim como a incerteza da evidência. Sobre a avaliação econômica, foi discutido inicialmente sobre taxa de diagnóstico de 17% até o quinto ano após a incorporação, considerada baixa, além da proposição de preço ser superior as compras governamentais já realizadas, ressaltando que esse valor está muito elevado, mesmo no panorama de doenças ultrarraras. Por fim, o comitê avaliou a necessidade de obter dados adicionais, descrevendo também quais são os desfechos de importância para o paciente. O Comitê lamentou a ausência da participação da especialista em virtude de um imprevisto que impossibilitou sua entrada na reunião. Diante da magnitude do custo por paciente e da incerteza de evidência elevada, há a expectativa de que o retorno da consulta pública traga dados complementares, incluindo informações de acompanhamento, maior detalhamento sobre desfechos clínicos relevantes e contribuições de pacientes e especialistas.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª Reunião Ordinária do Conitec, realizada no dia 03 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lumasirana para o tratamento de Hiperoxalúria Primária 1 (HP1).

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

Para fundamentar a recomendação, foram consideradas as incertezas relevantes nas evidências clínicas — baseadas em desfechos substitutos sem correlação com desfechos finalísticos — e a proposta de preço elevada, com altos valores de RCUI e RCEI com limitada evidência de custo-efetividade, mesmo no contexto de doença ultrarrara.

Relatório preliminar

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

14. REFERÊNCIAS

1. Milliner, D. S., Harris, P. C., Sas, D. J., Cogal, A. G., & Lieske, J. C. (2022). Primary hyperoxaluria type 1. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk1283>
2. Cai, Z., Ding, M., Chen, R., Zhu, J., Li, L., & Wu, X. (2021). Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: a case report and literature review. *BMC nephrology*, 22, 1-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12882-021-02546-0>
3. Ben-Shalom, E., Garrelfs, S. F., & Groothoff, J. W. (2022). Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view. *Clinical Kidney Journal*, 15(Supplement_1), i23-i28. Disponível em: https://academic.oup.com/ckj/article/15/Supplement_1/i23/6586855?login=false
4. Wannous, H. (2023). Primary hyperoxaluria type 1 in children: clinical and laboratory manifestations and outcome. *Pediatric Nephrology*, 38(8), 2643-2648. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-023-05917-x>
5. Cochat, P., & Groothoff, J. (2013). Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatric nephrology*, 28, 2273-2281. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-013-2444-5>
6. Shee, K., & Stoller, M. L. (2022). Perspectives in primary hyperoxaluria—historical, current and future clinical interventions. *Nature Reviews Urology*, 19(3), 137-146. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41585-021-00543-4>
7. Rather, J. I., Rasheed, R., Wani, M. M., Bhat, M. A., & Wani, I. A. (2023). Primary hyperoxaluria: a case series. *Journal of Medical Case Reports*, 17(1), 421. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13256-023-04129-z>
8. Gupta, A., Somers, M. J., & Baum, M. A. (2022). Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clinical Kidney Journal*, 15(Supplement_1), i9-i13. Disponível em: https://academic.oup.com/ckj/article/15/Supplement_1/i9/6586851?login=false
9. Groothoff, J. W., Metry, E., Deesker, L., Garrelfs, S., Acquaviva, C., Almardini, R., ... & Bacchetta, J. (2023). Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nature Reviews Nephrology*, 19(3), 194-211. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41581-022-00661-1>
10. Mandrile, G., Beck, B., Acquaviva, C., Rumsby, G., Deesker, L., Garrelfs, S., ... & OxalEurope Consortium/Erknet Guideline Workgroup On Hyperoxaluria. (2023). Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatric Nephrology*, 38(3), 625-634. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05613-2>
11. Bacchetta, J., & Wood, K. D. (2022). Primary hyperoxaluria type 1: time for prime time?. *Clinical Kidney Journal*, 15(Supplement_1), i1-i3. Disponível em: https://academic.oup.com/ckj/article/15/Supplement_1/i1/6586853?login=false#google_vignette
12. Cochat, P., Hulton, S. A., Acquaviva, C., Danpure, C. J., Daudon, M., De Marchi, M., ... & OxalEurope (http://www.oxaleurope.com/). (2012). Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(5), 1729-1736. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/27/5/1729/1844423?login=false>
13. Cochat, P., Deloraine, A., Rotily, M., Olive, F., Liponski, I., Deries, N., & Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique. (1995). Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 10(suppl8), 3-7. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/10/suppl8/3/1818836?login=false>
14. van Woerden, C. S., Groothoff, J. W., Wanders, R. J., Davin, J. C., & Wijburg, F. A. (2003). Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(2), 273-279. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/18/2/273/1847210?login=false>
15. Hopp, K., Cogal, A. G., Bergstralh, E. J., Seide, B. M., Olson, J. B., Meek, A. M., ... & Harris, P. C. (2015). Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria. *Journal of the American*

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

- Society of Nephrology, 26(10), 2559-2570. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/2015/10000/phenotype_genotype_correlations_and_estimated.28.aspx
16. Lorenzo, V., Alvarez, A., Torres, A., Torregrosa, V., Hernández, D., & Salido, E. (2006). Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: single-center experience. *Kidney international*, 70(6), 1115-1119. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815520826>
17. Hopp, K., Cogal, A. G., Bergstralh, E. J., Seide, B. M., Olson, J. B., Meek, A. M., ... & Harris, P. C. (2015). Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2559-2570. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/abstract/2015/10000/phenotype_genotype_correlations_and_estimated.28.aspx
18. Vaisbich, M., Naghettini, A., Melo, A. P., Molin, C. Z. D., Sylvestre, L. C., Requião, L. M., ... & Heilberg, I. P. (2024). # 3010 Characteristics of a Brazilian cohort with primary hyperoxaluria type 1 (PH1), an admixed population with different ethnic origins. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 39(Supplement_1), gfae069-0263. Disponível em: https://academic.oup.com/ndt/article/39/Supplement_1/gfae069-0263-3010/7678467?login=false
19. Hoppe, B. (2010). Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney international*, 77(5), 383-385. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815542683>
20. Gang, X., Liu, F., & Mao, J. (2023). Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: What we have learned?. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1052625. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.1052625/full>
21. Oxalosis e Hyperoxaluria Foundation. Prevalence - Primary Hyperoxaluria [Internet]. 2024. Available from: <https://ohf.org/primary-hyperoxaluria/>
22. Zhao, F., Bergstralh, E. J., Mehta, R. A., Vaughan, L. E., Olson, J. B., Seide, B. M., ... & Milliner, D. S. (2016). Predictors of incident ESRD among patients with primary hyperoxaluria presenting prior to kidney failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 119-126. Disponível em : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4702224/>
23. Hoppe, B., Beck, B. B., & Milliner, D. S. (2009). The primary hyperoxalurias. *Kidney international*, 75(12), 1264-1271. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815536417>
24. Van der Hoeven, S. M., Van Woerden, C. S., & Groothoff, J. W. (2012). Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(10), 3855-3862. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/27/10/3855/1828420?login=false>
25. Harambat, J., van Stralen, K. J., Espinosa, L., Groothoff, J. W., Hulton, S. A., Cerkauskiene, R., ... & Cochat, P. (2012). Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(3), 458-465. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/abstract/2012/03000/characteristics_and_outcomes_of_children_with.14.aspx
- Deesker, L., Garrelfs, S., Mandrile, G., Oosterveld, M., Cochat, P., Rumsby, G., ... & Groothoff, J. (2021). OUTCOME OF INFANTILE OXALOSIS IN EUROPE. *PEDIATRIC NEPHROLOGY*, 36(10). Disponível em: <https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/2f29737a-061e-4884-8887-84b38d0ab744/outcome-of-infantile-oxalosis-in-europe>
- 26.
27. Devresse, A., Cochat, P., Godefroid, N., & Kanaan, N. (2020). Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney international reports*, 5(12), 2136-2145. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024920315370>
28. Fargue, S., & Acquaviva Bourdain, C. (2022). Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clinical Kidney Journal*, 15(Supplement_1), i4-i8. Disponível em: https://academic.oup.com/ckj/article/15/Supplement_1/i4/6586850?login=false
29. Bhasin, B., Ürekli, H. M., & Atta, M. G. (2015). Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World journal of nephrology*, 4(2), 235. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4419133/>

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

30. Demoulin, N., Aydin, S., Gillion, V., Morelle, J., & Jadoul, M. (2022). Pathophysiology and management of hyperoxaluria and oxalate nephropathy: a review. *American Journal of Kidney Diseases*, 79(5), 717-727. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638621008349>
31. Mykytiv, V., & Garcia, F. C. (2018). Anemia in patient with primary hyperoxaluria and bone marrow involvement by oxalate crystals. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 11(2), 118-121. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387617301176>
32. Mandrile, G., Van Woerden, C. S., Berchialla, P., Beck, B. B., Bourdain, C. A., Hulton, S. A., ... & OxalEurope Consortium. (2014). Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney international*, 86(6), 1197-1204. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815304579>
33. Goldfarb, D. S., Modersitzki, F., Karafilidis, J., & Li-McLeod, J. (2023). Healthcare utilization, quality of life, and work productivity associated with primary hyperoxaluria: a cross-sectional web-based US survey. *Urolithiasis*, 51(1), 72. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00240-023-01436-4>
34. Mucha, L., Hoppe, B., Silber, A., Wang, Z., Miyasato, G., Skaar, J. R., & Langman, C. (2022). Clinical and economic impact of primary hyperoxaluria: a retrospective claims analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 28(3), 316-323. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/full/10.18553/jmcp.2022.28.3.316>
35. Rumsby, G., Williams, E., & Coulter-Mackie, M. (2004). Evaluation of mutation screening as a first line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias. *Kidney International*, 66(3), 959-963. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815501439>
36. Fazio-Eynullayeva, E., Karafilidis, J., Chen, H., & Brown, J. S. (2023). Economic and clinical burden in patients with primary hyperoxaluria treated with dialysis: A real-world evidence study in the United States. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3100611/v1>
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). OXLUMO® (lumasirana sódica) [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351940665202051/?substancia=30>
38. European Medicines Agency (EMA). Oxlummo (lumasiran) [Internet]. Amsterdam, NH: EMA; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlummo>
39. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Oxlummo (lumasiran sodium) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2024 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214103>
40. OXLUMO® (lumasirana sódica) [Bula]. Aparecida de Goiânia, GO: Specialty Pharma Goiás Ltda; 2023. Disponível em: <https://www.alnylam.com.br/sites/default/files/pdfs/oxlummo-bula-do-paciente.pdf>
41. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O’Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021 Apr;384(13):1216–26
42. Saland, J. M., Lieske, J. C., Groothoff, J. W., Frishberg, Y., Shasha-Lavsky, H., Magen, D., ... & Hulton, S. A. (2024). Efficacy and safety of lumasiran in patients with primary hyperoxaluria type 1: Results from a Phase III clinical trial. *Kidney International Reports*, 9(7), 2037-2046. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024924016838>
43. Sas, D. J., Magen, D., Hayes, W., Shasha-Lavsky, H., Michael, M., Schulte, I., ... & Weissman, I. (2022). Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: a new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genetics in Medicine*, 24(3), 654-662. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021053764>
44. Michael, M., Groothoff, J. W., Shasha-Lavsky, H., Lieske, J. C., Frishberg, Y., Simkova, E., ... & Magen, D. (2023). Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(2), 145-155. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638622007715>
45. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, Koren MJ, Overcash JS, Sellier-Leclerc AL, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Reports*. 2022 Mar;7(3):494–506. Disponível : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024921015916>
46. Hayes W, Sas DJ, Magen D, Shasha-Lavsky H, Michael M, Sellier-Leclerc AL, et al. Efficacy

and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type1: 12-month analysis of the

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

phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol*. 2023 Apr1;38(4):1075–86.

47. Frishberg Y, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Sas DJ, Michael M, Sellier-Leclerc AL, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Front Pediatr*. 2024 Sep 16;12.

47. Eldridge, S., Campbell, M., Campbell, M., Dahota, A., Giraudeau, B., Higgins, J., ... & Siegfried, N. (2016). Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0): additional considerations for cluster-randomized trials. *Cochrane Methods Cochrane Database Syst Rev*, 10(suppl 1). Disponível em: https://www.unisa.edu.au/contentassets/72bf75606a2b4abcaf7f17404af374ad/rob2-0_cluster_parallel_guidance.pdf

48. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf

49. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10–31. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301521017952>

50. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci*. 2020 May 20;21(10):3608. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3608>

51. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):869–75. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/37/5/869/6129107?login=false>

52. Freitas A, Giacomitti I, Almeida V, Coelho J. LIVER RETRANSPLANTATION: PROGNOSTIC SCORES AND RESULTS IN THE STATE OF PARANÁ. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. 2024;37:e1802. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/d9xTr8BHCmQ3vv9rbwGQzQD/>

53. Bicalho PR, Requião-Moura LR, Arruda ÉF, Chinen R, Mello L, Bertocchi APF, et al. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 2;2019:1–10. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2019/7105084>

54. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, et al. Genotype–phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. 2010 Mar;77(5):443–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815542658>

55. Jamieson N V. A 20-Year Experience of Combined Liver/Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience 1984–2004. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):282–9. Disponível em: <https://karger.com/ajn/article-abstract/25/3/282/26111/A-20-Year-Experience-of-Combined-Liver-Kidney>

56. PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 05 DE JANEIRO DE 2021 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/imunossupressao-em-transplante-renal-pcdt.pdf/view>

57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de181>

mortalidade.html?=&t=resultados

58. Poyah P, Bergman J, Geldenhuys L, Wright G, Walsh NM, Hull P, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1) Presenting With End-Stage Kidney Disease and Cutaneous Manifestations in Adulthood: A Case Report. *Can J Kidney Heal Dis*. 2021 Jan 22;8:205435812110589. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20543581211058931>

59. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Evaluation consultation document Lumasiran for

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

- treating primary hyperoxaluria type 1. 2022;(November 2022):1–32. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/documents/129>
60. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Reimbursement Reviews - Lumasiran [Internet]. Ottawa, ON: CADTH; 2023 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.cadth.ca/lumasiran>
61. Haute Autorité de Santé (HAS). OXLUMO 94,5 mg/0,5 ml (lumasirana) [Internet]. Saint-Denis, FR: HAS; 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266578/en/oxlumo-94-5-mg/0-5-ml-lumasiran
62. Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana. Reimbursement regime and price of the medicinal product for human use Oxlumo. (Resolution No.237/2022) [Internet]. 2022. Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL). Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Lumasiran (Hyperoxaluria). Berlin, DE: G-BA; 2021. Disponível em: <https://www.iqwig.de/projekte/g21-02.html>
64. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta ensaios clínicos. [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/?cid10=A90&fasesEstudo=3&situacoesEstudo=3&tiposMedicamento=2>
65. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
66. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
67. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos>
68. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
69. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
70. CDA-AMC | Canada's Drug Agency [Internet]. [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
71. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 5 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
72. SMC | Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/>
73. Cortellis | Clarivate. Drug Report: nedosiran [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/102659>
74. FDA | Approved Drugs: nedosiran [Internet]. [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
75. Dicerna Pharmaceuticals, Inc., a Novo Nordisk company. A Phase 2 Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Nedosiran in Pediatric Patients From Birth to 11 Years of Age With Primary Hyperoxaluria and Relatively Intact Renal Function [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 nov [citado 23 de fevereiro de 2025]. Report No.: NCT05001269. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001269>
76. Dicerna Pharmaceuticals, Inc., a Novo Nordisk company. A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DCR-PHXC in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 and Severe Renal Impairment, With or Without Dialysis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 nov [citado 23 de fevereiro de 2025]. Report No.: NCT04580420. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04580420>
77. CDA-AMC: search "nedosiran" [Internet]. [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/search?s=nedosiran>
78. NICE | Project information | Nedosiran treating primary hyperoxaluria type 1 in people 6 years and over [TSID11777] | Guidance [Internet]. NICE; [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em:

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

<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11292>

79. SMC | Scottish Medicines Consortium: search “nedosiran” [Internet]. [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=nedosiran>

80. Biocodex. Evaluation of the Efficacy and Safety of Stiripentol in Patients 6 Years and Older With Primary Hyperoxaluria Type 1, 2 or 3 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 jun [citado 23 de fevereiro de 2025]. Report No.: NCT06465472. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465472>

81. Cortellis | Clarivate. Drug Report: stiripentol [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/67855>

82. FDA | Approved Drugs: stiripentol [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206709>

83. EMA | Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Stiripentol [Internet]. 2009 [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/diacomit>

84. FDA | Orphan Drug Designations and Approvals: stiripentol [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=800820>

85. EMA | Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Union Register of medicinal products. Orphan drug: stiripentol [Internet]. [citado 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2290.htm>

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

APÊNDICE 1 - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataforma de busca	Estratégia de busca Janeiro de 2025	Resultados
Pubmed (via Medline)	((("Primary hyperoxaluria type 1" [Supplementary Concept] OR "Primary hyperoxaluria type 1" OR "Oxalosis 1" OR "Glycolic aciduria" OR "Alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase deficiency" OR "Hyperoxaluria, Primary, Type I" OR "Peroxisomal Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Deficiency" OR "Serine:Pyruvate AminotransferaseDeficiency" OR "Oxalosis I" OR "Hepatic AGT Deficiency") AND ("lumasiran" [Supplementary Concept] OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"))	55
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Hyperoxaluria, Primary] explode all trees #2 "Primary Oxaloses" OR "Primary Oxalosis" OR "Oxalosis, Primary" OR "Oxaloses, Primary" OR "Primary Hyperoxalurias" OR "Primary Hyperoxaluria" OR "Primary Oxalurias" OR "Oxaluria, Primary" OR "Oxalurias, Primary" OR "Hyperoxalurias, Primary" OR "Primary Oxaluria" OR "Primary hyperoxaluria type 1" #3 #1 OR #2 #4 "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo" #5 #3 AND #4	0
EMBASE	('oxalosis 1'/exp OR 'mckusick 25990' OR 'alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'glycolic aciduria' OR 'hyperoxaluria type 1' OR 'hyperoxaluria type i' OR 'oxalosis 1' OR 'oxalosis i' OR 'peroxisomal alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency' OR 'primary hyperoxaluria type 1' OR 'primary hyperoxaluria type i' OR 'primary type 1 hyperoxaluria' OR 'type 1 primary hyperoxaluria' OR 'type i primary hyperoxaluria') AND ('lumasiran'/exp OR 'ad 65585' OR 'ad65585' OR 'aln 65585' OR 'aln g01' OR 'aln go1' OR 'aln65585' OR 'alng01' OR 'alngo1' OR 'lumasiran' OR 'lumasiran sodium' OR 'oxlumo')	186
LILACS	((("Hiperoxalúria Primária" OR "Hyperoxaluria, Primary" OR "Hiperoxaluria Primaria") AND ("lumasirana" OR "lumasiran" OR "AD-65585" OR "ALN-65585" OR "ALN-G01" OR "oxlumo"))	0

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136