

Brasília, DF | dezembro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Ravulizumabe**  
para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com  
síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

2024 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do Relatório**

**CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG**

Álex Bruno Martins

Francisco de Assis Acurcio

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Juliana Alvares-Teodoro

Luila Clícia Moura Henriques

Augusto Afonso Guerra Júnior

Ludmila Peres Gargano

### **Monitoramento do horizonte tecnológico**

**COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS**

Aline do Nascimento 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**

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão**

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

## Lista de Figuras

Figura 1. Diferença entre o mecanismo de ação ravulizumabe e eculizumabe.....	17
Figura 2. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO.....	22
Figura 3. Fluxograma prisma.....	24
Figura 4. Risco de viés dos estudos de braço único incluídos.....	42
Figura 5. Esquema do modelo de Markov .....	55
Figura 6. Característica da linha de base de pacientes adultos e pediátricos ao entrar no modelo.....	56
Figura 7. Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): estudos agrupados – adultos.....	56
Figura 8. Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): estudos agrupados – crianças .....	57
Figura 9. Matriz de Markov final para plasmaferese – crianças.....	58
Figura 10. Matriz de Markov final para plasmaferese – adultos.....	58
Figura 11. Fórmula para cálculo do estádio da DRC em um dado momento de interesse.....	59
Figura 12. Fórmula para cálculo do estádio da DRC em um dado momento de interesse.....	60
Figura 13. Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo Rondeau et al. (2020) – adultos.....	60
Figura 14. Matriz de covariância de ravulizumabe: estudo Ariceta et al. (2021) – crianças .....	60
Figura 15. Curva de descontinuação com tratamento - registro SHUa .....	62
Figura 16. Curvas paramétricas de descontinuação – registro global de SHUa: população adulta (demandante) .....	62
Figura 17. Curvas paramétricas de descontinuação – registro global de SHUa: população pediátrica (demandante) .....	63
Figura 18. Descontinuação de ravulizumabe: AIC e BIC – Registro Global de SHUa .....	63
Figura 19. Curvas paramétricas de descontinuação utilizadas no modelo.....	64
Figura 20. Utilidades aplicadas aos estados de saúde - modelo demandante .....	65
Figura 21. Custo com doença renal crônica e doença renal terminal .....	67
Figura 22. Custos do primeiro ano de hemodiálise e transplante renal.....	68
Figura 23. Custos dos estados de saúde por ciclo (demandante) .....	68
Figura 24. Acompanhamento em até três meses após o diagnóstico .....	69
Figura 26. Acompanhamento entre três e doze meses após o diagnóstico .....	69
Figura 27. Acompanhamento 12 meses após o diagnóstico.....	70
Figura 28. Acompanhamento de transplantados .....	70
Figura 29. acompanhamento de pacientes descontinuados no grupo ravulizumabe .....	70
Figura 29. Custos levantados pelo painel de especialistas .....	71
Figura 30. Resultados da avaliação econômica na população adulta conduzida pelo demandante .....	74
Figura 31. Resultados da avaliação econômica na população pediátrica (análise conduzida pelo demandante).....	74
Figura 32. Análise de sensibilidade - modelo adulto .....	75
Figura 33. Análise de sensibilidade modelo pediátrico .....	75
Figura 34. Análise probabilística - população adulta.....	76
Figura 35. Análise de sensibilidade probabilística - crianças .....	76
Figura 36. Nova análise de sensibilidade para a população adulta .....	77
Figura 38. Projeção de indivíduos com SHUa.....	79
Figura 38.Taxas de descontinuação aplicada ao modelo de impacto orçamentário conforme análise de econômica .....	79
Figura 39. Faixa posológica conforme o peso na população pediátrica .....	80
Figura 40. Modelo com e sem ajuste de peso para população pediátrica .....	81
Figura 41. <i>Market share</i> proposto pelo demandante .....	81
Figura 42. Cenário base proposto no <i>market share</i> .....	82
Figura 43. Cenário de difusão lenta proposto no <i>market share</i> .....	82
Figura 44. Resultado impacto orçamentário no cenário base elaborado pelo demandante .....	83
Figura 45. Resultado impacto orçamentário no cenário de difusão lenta elaborado pelo demandante.....	84
Figura 46. Análise de sensibilidade determinística no impacto orçamentário .....	85

## Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 2. Preço proposto para incorporação .....	20
Quadro 3. Custo estimado do tratamento.....	20
Quadro 4. Custo do tratamento com plasmaferese pelo Sistema Único de Saúde .....	21
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	23
Quadro 6. Estudos incluídos por meio da atualização da busca .....	25
Quadro 7. Principais achados para resposta completa à MAT e contagem de plaquetas .....	31
Quadro 8. Principais achados para LDH, hemoglobina e creatinina .....	33
Quadro 9. Principais achados para diálise .....	36
Quadro 10. Principais achados para tempo para avaliação qualidade de vida (FACIT-Fatigue).....	37
Quadro 11. Principais achados para avaliação e mudança da TFGe. ....	38
Quadro 12. Principais achados para tempo para completar resposta MAT .....	39
Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	53
Quadro 14. Mortalidade excessiva em pessoas após transplante renal .....	72
Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento da SHUa. ....	89

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista....	23
Tabela 2. Características dos estudos incluídos neste parecer .....	25
Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta grade (parecerista) – população adulta.....	44
Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta grade (parecerista) – população pediátrica. ....	48
Tabela 5. Utilidades reajustadas pelo parecerista .....	73
Tabela 6. Resultados da avaliação econômica na população adulta revisada pelo parecerista .....	77
Tabela 7. Resultados da avaliação econômica na população pediátrica revisada pelo parecerista .....	78
Tabela 8. Novo impacto orçamentário - cenário base (valores em milhões) .....	85
Tabela 9. Novo impacto orçamentário no cenário de difusão lenta (valores em milhões) .....	86

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES .....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	13
4.2	Tratamento recomendado .....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
5.1	Preço proposto para incorporação .....	20
5.2	Custo do tratamento .....	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante .....	21
6.2	Nova busca de evidências.....	23
6.3	Evidências clínicas .....	25
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos.....	27
6.3.2	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	29
6.3.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	39
6.4	Análise de risco de viés.....	42
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE).....	42
6.6	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	52
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	53
7.1	Avaliação econômica .....	53
7.1.1	Descrição do modelo .....	54
7.1.2	Parâmetros clínicos e de efetividade .....	55
7.1.2.1	Ravulizumabe .....	59
7.1.2.2	Utilidade.....	65
7.1.2.3	Custos .....	65
7.1.3	Considerações sobre a análise de custo-utilidade .....	71
7.1.4	Resultados.....	73
7.2	Impacto orçamentário.....	78
7.2.1	Estimativa de população elegível .....	78
7.2.2	Premissas .....	79
7.2.3	Descontinuação e recidiva .....	79
7.2.4	Custos .....	80
7.2.5	Market share .....	81
7.2.6	Resultados .....	83
7.2.7	Considerações sobre o impacto orçamentário apresentado .....	85
7.3	Proposta adicional de Compartilhamento de Risco por Volume entre AstraZeneca e Ministério da Saúde .....	86

8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	88
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	89
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	92
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	93
	REFERÊNCIAS.....	95
	APÊNDICES .....	100

Relatório preliminar

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa AstraZeneca sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário do ravulizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa) visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## **2. CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ravulizumabe frasco ampola para administração intravenosa

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

**Demandante:** AstraZeneca.

**Introdução:** A SHUa é uma desordem rara e grave, pertencente a um grupo de condições conhecidas como microangiopatias trombóticas (MATs). Essas condições são caracterizadas por hemólise microangiopática, trombocitopenia e trombos em pequenos vasos, resultando em danos a órgãos vitais. A principal causa da SHUa é a desregulação da via alternativa do complemento, que leva a uma ativação descontrolada desse sistema. Essa disfunção, frequentemente associada a mutações genéticas ou fatores autoimunes, provoca inflamação e ativação das células endoteliais, causando danos ao endotélio vascular. De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa, liderado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia entre 2017 e 2020, 75 casos de SHUa foram registrados. A incidência da SHUa é mais alta em crianças menores de 5 anos e em adultos acima de 65 anos, grupos mais vulneráveis a infecções que podem desencadear a doença. Estima-se que a SHUa tenha uma incidência rara, variando entre 0,2 e 2 casos por milhão de pessoas ao ano. O diagnóstico da SHUa baseia-se em análises bioquímicas e hematológicas que confirmam uma MAT, focando na determinação da etiologia subjacente e na exclusão de outros diagnósticos, especialmente na ausência de histórico familiar. Atualmente, não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico do Ministério da Saúde para a SHUa. No entanto, diretrizes internacionais recomendam que o tratamento siga duas abordagens principais: medidas de suporte para controlar as complicações e intervenções específicas para interromper e reverter os efeitos da MAT. As medidas de suporte incluem abordagens como a terapia plasmática, que visa remover os fatores responsáveis pela desregulação do sistema complemento, e transplantes renais ou hepáticos em casos de comprometimento grave dos órgãos. Além disso, corticosteroides, imunossupressores e diálise podem ser utilizados, dependendo do quadro clínico do paciente.

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

**Evidências clínicas:** Foram incluídos quatro ensaios clínicos não randomizados de braço único na síntese de evidências do Dossiê. Inicialmente, o demandante baseou sua pergunta de pesquisa e o acrônimo PICOS no tratamento com eculizumabe. No entanto, o comparador não foi considerado adequado, já que o eculizumabe não está disponível para o tratamento de SHUa no SUS. Dessa forma, foi elaborada uma nova pergunta de pesquisa. Um novo PICOS, e uma nova busca sistematizada foi realizada em 03/09/2024. Após a atualização, foram identificadas 273 publicações, das quais, após leitura completa, oito artigos foram incluídos, sendo seis apresentados no Dossiê do demandante e dois estudos observacionais publicados recentemente. Dentre os desfechos considerados na nova pergunta PICOS, a resposta completa à MAT é o mais relevante para o tratamento de pessoas com SHUa. Em geral, os estudos indicaram taxas de resposta completa à MAT entre 26 e 52 semanas de acompanhamento, tanto na população adulta quanto na pediátrica, variando de 54% em 26 semanas a 94% ao final de 52 semanas. Este resultado foi mantido em após dois anos de tratamento com ravulizumabe. Os estudos observacionais demonstraram que, após o início do tratamento com ravulizumabe, 100% dos pacientes apresentaram resposta completa à MAT. Parâmetros como contagem de plaquetas, níveis de LDH, hemoglobina e creatinina mostraram normalização para a maioria dos participantes, com variação de 70% a 94%. O tempo de resposta à MAT variou entre 30 e 86 dias nos estudos avaliados. A interrupção da diálise foi observada em aproximadamente 78% a 100% dos pacientes. A qualidade de vida foi avaliada pela ferramenta FACIT-Fatigue, uma escala que abrange fadiga física, funcional, emocional e suas implicações sociais. Os estudos relataram um aumento mediano de 20 pontos na escala, refletindo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Quanto aos desfechos de

segurança, os eventos adversos graves mais recorrentes foram hipertensão, pneumonia e infecções. No estudo pivotal (Rondeau et al., 2020), foram relatados eventos adversos fatais associados ao uso do medicamento, incluindo dois casos de choque séptico e uma hemorragia cerebral. Todos os estudos apresentaram muito baixa certeza da evidência, devido à ausência de um braço comparador e ao alto risco de viés.

**Avaliação econômica:** Uma avaliação de custo-utilidade (ACU) foi realizada com objetivo de avaliar os custos e benefícios do medicamento ravulizumabe, em comparação a plasmaferese, no tratamento de pacientes com SHUa. O demandante apresentou um modelo de Markov e foram adotados dez diferentes estados de saúde dos quais quatro estão relacionados aos estágios de doença renal crônica (0-2, 3a-3b, 4 e 5/doença renal em estágio terminal), dois referentes ao transplante renal, um referente ao excesso de mortalidade (mortalidade por falha ao transplante, mortalidade inerente à doença renal crônica e mortalidade inerente à SHUa) e três relacionados à interrupção da terapia com ravulizumabe pelo paciente (o estado de descontinuação terapêutica, o de recidiva e o de retomada ao tratamento após recidiva). Os ciclos foram realizados com duração de 14 dias baseando-se no período de monitoramento clínico do paciente. A análise foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal *lifetime* para a população pediátrica e adulta. Os custos assumidos no modelo consideraram o custo da terapia com ravulizumabe e plasmaferese, bem como os custos associados aos respectivos tratamentos. O modelo apresentado pelo demandante foi considerado adequado, entretanto, sugere-se adaptações acerca de parâmetros de utilidade e sobrevida de pessoas com doença renal, levando em consideração os estudos conduzidos na população brasileira. Diante disso, após a realização dos ajustes, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) na população adulta foi R\$ 1.230.658,00 por QALY e um QALY incremental de 4,44. Na população pediátrica, após os mesmos ajustes acerca da utilidade nos estados de saúde de doença renal e transplante, o RCUI final foi R\$ 896.345,00 por QALY e QALY incremental de 8,46. Os resultados indicam que a RCUI excede o limiar de custo-efetividade proposto pelo Ministério da Saúde para tratamentos em doenças raras (até três vezes o limiar de R\$ 40.000). A menor RCUI apresentada (modelo de aquisição por importação direta) supera em cerca de 8,5 vezes o limiar de custo-efetividade proposto.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário (AIO) proposta pelo demandante estimou o impacto da incorporação do ravulizumabe para o tratamento de SHUa em pacientes adultos e pediátricos na perspectiva do SUS. A análise comparou o cenário atual, sem ravulizumabe, e considerou como comparador o tratamento com plasmaferese. O impacto orçamentário foi adotado com horizonte temporal de cinco anos e o modelo incluiu os custos totais associados aos estados de saúde da ACU. Os dados populacionais foram extraídos das projeções do IBGE para os anos de 2024 a 2028. A análise de impacto orçamentário incluiu pacientes adultos e pediátricos. Segundo a estimativa de pessoas com SHUa apresentado nos relatórios do NICE e no Relatório de Recomendação da incorporação do eculizumabe em 2019, foi considerada a prevalência média de 2,7 a 5,5 casos por milhão de habitantes e incidência de cerca de 0,4 casos a cada um milhão de habitantes. A premissa de descontinuação terapêutica e recidiva apresentada no modelo de ACU também foi aplicada nesta análise. Para a descontinuação, foram utilizados os dados do Registro Global de SHUa, Registro Brasileiro de SHUa e Painel de Especialistas. A descontinuação foi aplicada apenas aos participantes que fizeram uso do tratamento por pelo menos um ano. Para recidiva, foi considerado que 25,4% dos pacientes apresentaram recaídas ao tratamento em 26,5 meses, conforme estudo clínico do medicamento eculizumabe. A recidiva foi aplicada somente aos pacientes que descontinuaram no ano anterior. Os custos com o tratamento com ravulizumabe, plasmaferese e dos estados de saúde do ACU foram considerados. Para os custos do ravulizumabe, foi considerado que no primeiro ano de tratamento, o paciente irá utilizar uma dose maior, o que compreende o período de indução. Nos anos seguintes, foram considerados apenas os custos da manutenção de dose com ravulizumabe. Para o *market share*, o demandante considerou dois cenários possíveis: cenário base (50,0% para ravulizumabe e 50,0% para plasmaferese no primeiro ano, seguido pelo aumento de 7,5% ao ano no consumo de ravulizumabe) e cenário lento (ravulizumabe teria 45,0% do mercado, enquanto na plasmaferese 55,0%, e seria evidenciado o aumento de 5,0% ao ano no consumo de ravulizumabe). O modelo apresentado pelo demandante não apresenta problemas metodológicos que requerem

correções. No entanto, para alinhar a análise de impacto orçamentário às necessidades do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS), o impacto orçamentário foi recalculado, considerando apenas os custos diretos dos tratamentos, com o ravulizumabe e a plasmaférese. Além disso, a descontinuação foi ajustada de acordo com os dados do Registro Brasileiro de SHUa e com as orientações do painel de especialistas, visto que este cenário reflete uma realidade mais plausível. No Cenário base e com descontinuação, segundo o Registro Brasileiro de SHUa e Painel de especialistas, o impacto orçamentário incremental apresentou uma variação de R\$ 348.534.609,00 no primeiro ano e R\$ 356.037.887,00 ao final do quinto ano. O acumulado em cinco anos neste Cenário foi de R\$ 1.651.356.071,00. No Cenário de difusão lenta, o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 313.681.148,00 no primeiro ano, a R\$ 307.947.278,00 ao final do quinto ano, e o acumulado em cinco anos foi de R\$ 1.448.907.082,00.

**Experiências internacionais:** O NICE (Reino Unido) reconheceu a utilidade clínica do ravulizumabe e emitiu parecer favorável para a incorporação como opção de tratamento para a SHUa em pacientes que não tenham recebido inibidores do componente 5 do complemento (C5) anteriormente ou que tenham respondido ao eculizumabe após pelo menos três meses de tratamento. O NICE destacou a vantagem da posologia do ravulizumabe em comparação com o eculizumabe, embora ressalte as incertezas relacionadas à falta de estudos comparativos diretos e ao modelo econômico apresentado. O SMC (Escócia) apresentou recomendação positiva para o uso do ravulizumabe no tratamento de pacientes com SHUa que tenham peso corporal  $\geq$  10 kg e que não tenham recebido inibidores do complemento anteriormente ou que tenham evidência de resposta ao eculizumabe. A decisão foi tomada com base nas evidências de eficácia e segurança disponíveis. A CDA-AMC (Canadá) emitiu parecer favorável ao reembolso do ravulizumabe para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos com SHUa, com evidência de MAT progressiva e dano ou disfunção em pelo menos um órgão. O reembolso está condicionado a critérios de prescrição específicos e ao alinhamento de custos com o inibidor de complemento com menor custo disponível. O PBS (Austrália) recomendou o uso do ravulizumabe para a SHUa, com prescrição adequada por especialistas e monitoramento contínuo dos custos, além de um acordo de compartilhamento de riscos para garantir o controle financeiro. A recomendação não abrange pacientes hospitalizados em instituições públicas.

**Compartilhamento de Risco:** A AstraZeneca apresentou uma proposta de Compartilhamento de Risco por Volume para o fornecimento do medicamento ravulizumabe destinado ao tratamento do SHUa. No acordo, a empresa se compromete a fornecer, sem custo, frascos excedentes ao limite previsto para os primeiros 12 e 24 meses após a incorporação. Estimativas baseadas em prevalência de SHUa indicam o consumo inicial de 26.284 frascos no primeiro ano e 23.712 no segundo, com um fornecimento adicional de até 16% caso esse limite seja ultrapassado. Esse acompanhamento de volume será realizado via Datasus, com ajustes nos contratos subsequentes, garantindo previsibilidade de custos para o Ministério da Saúde. A proposta é inspirada em modelos de compartilhamento de risco aplicados em enfermidades raras e busca assegurar acesso ao tratamento enquanto controla o impacto orçamentário. Contudo, por se tratar de uma doença rara, há incertezas na estimativa de pacientes, o que exige cautela para evitar desvios no consumo e na remuneração do medicamento.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas quatro tecnologias no horizonte para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) que são virgens de tratamento com inibidores de C5 ou que já tenham recebido tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe. São eles: crovalimab, iptacopan, ruxopruart e ruxopruart, todos inibidores do sistema complemento. Todos ainda estão em desenvolvimento e não possuem registro sanitário nas agências Anvisa, EMA e FDA; nem recomendação por agências de ATS para a indicação deste Relatório.

**Considerações finais:** O uso do ravulizumabe em pacientes com SHUa demonstrou eficácia e efetividade na melhora dos parâmetros hematológicos, da função renal e da resposta à MAT, apesar de as evidências serem limitadas a estudos não randomizados e coortes retrospectivas. A maioria dos eventos adversos foi leve a grave, sem casos de infecção meningocócica relatados, mas houve relatos de eventos adversos associados ao medicamento. Em geral, a certeza da

evidência para os desfechos avaliados foi de muito baixa, entretanto, ressalta-se que a ferramenta GRADE não possui adaptações específicas para estudos realizados em populações raras, o que exige ponderação das limitações inerentes a esse tipo de delineamento. A ACU mostrou uma RCUI de R\$ 1.353.816,00 por QALY na população adulta (com 4,04 QALYs incrementais) e de R\$ 1.004.365,00 por QALY na população pediátrica (7,55 QALYs incrementais). A AIO, considerando dois cenários de participação de mercado, projetou um impacto de R\$ 348,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 1,6 bilhão no acumulado de cinco anos, no Cenário base, e de R\$ 307,9 milhões no primeiro ano e de R\$ 1,4 bilhão no acumulado de cinco anos, no Cenário de difusão lenta.

**Perspectiva do paciente:** Foi aberta a Chamada Pública nº 64/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024, e 23 pessoas se inscreveram. Durante seu relato, a representante, que foi diagnosticada com SHUa após dez meses dos primeiros sintomas, relatou como é conviver com essa condição de saúde e o impacto do uso do ravulizumabe no seu tratamento, que impactou positivamente na qualidade de vida, melhora clínica e permitiu que ela retomasse sua rotina com qualidade.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Comitê de Medicamentos, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05/12/2024, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ravulizumabe para o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). Considerou-se que a razão de custo-utilidade incremental do medicamento excede o limiar de custo-efetividade adotado e que os valores estimados no impacto orçamentário estão elevados, além do modesto percentual de unidades do ravulizumabe repassados ao SUS em caso de extração da quantidade prevista no impacto orçamentário, conforme acordo de compartilhamento de risco proposto.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma desordem rara e grave que faz parte de um grupo de condições conhecidas como microangiopatias trombóticas (MATs), caracterizadas por hemólise microangiopática, trombocitopenia e trombos em pequenos vasos, resultando em danos a órgãos terminais<sup>1</sup>. Entre as MATs mais frequentemente encontradas na prática clínica estão a SHU associada à infecção por Escherichia coli produtora de toxina Shiga (STEC-SHU), a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a SHU atípica (SHUa) e a SHU secundária, associada a outras condições coexistentes<sup>2,3</sup>. A SHUa, por sua vez, é uma forma ultrarrara que se manifesta de forma aguda, com episódios súbitos e progressivos de MAT, sendo caracterizada pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e falência renal aguda<sup>3,4</sup>.

A causa principal da SHUa ocorre pela desregulação da via alternativa do complemento, resultando em uma ativação descontrolada desse sistema. Essa disfunção, muitas vezes associada a mutações genéticas ou fatores autoimunes, leva à inflamação e ativação das células endoteliais, provocando danos ao endotélio vascular. Um dos mecanismos agravantes dessa desregulação é a presença de anticorpos anti-fator H (anti-FH), que inibem a função reguladora do fator H (FH), uma proteína crucial para evitar a ativação excessiva do complemento nas células do hospedeiro. Sem essa regulação, o complemento ataca o endotélio, resultando na formação de trombos microvasculares e oclusão dos capilares glomerulares, culminando em trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e comprometimento renal progressivo. A presença dos anticorpos anti-FH está fortemente associada a um pior prognóstico clínico, incluindo maior risco de recidiva, danos graves aos rins e outros órgãos<sup>5-7</sup>.

De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa, liderado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, entre 2017 e 2020 havia 75 casos de SHUa registrados<sup>8</sup>. A incidência da SHUa é mais elevada em crianças menores de 5 anos e em adultos acima de 65 anos. Estes grupos são mais vulneráveis às infecções que podem desencadear a doença<sup>4,5</sup>. Estima-se que a SHUa tenha uma incidência rara, variando entre 0,2 e 2 casos por milhão de pessoas por ano<sup>4,5,9</sup>.

A SHUa é classificada em duas formas principais: familiar e esporádica. A SHUa familiar está relacionada a mutações genéticas em proteínas do sistema do complemento que desregulam a via alternativa do complemento, resultando em episódios de MAT. Já a SHUa esporádica ocorre em indivíduos sem histórico familiar e pode ser idiopática ou desencadeada por fatores como infecções (incluindo HIV), febre, câncer, transplantes e uso de medicamentos quimioterápicos ou antiplaquetários. A gravidez também é um gatilho importante, especialmente no período pós-parto<sup>6</sup>.

O diagnóstico da SHUa parte de análises bioquímicas e hematológicas que demonstrem uma MAT, concentrando-se na determinação etiológica subjacente e exclusão de outros diagnósticos, principalmente na ausência de histórico familiar. Pacientes com MAT devem ser investigados para PTT, sendo descartada se a atividade sérica da desintegrina e metaloproteinase com motivo de trombospondina tipo 1, membro13 (ADAMTS13) for normal ( $>10\%$ ). Em adultos, antes de iniciar a terapia com inibidores do componente 5 do complemento (C5), recomenda-se realizar a determinação de ADAMTS13 e evitar a plasmaferese. Em crianças, o tratamento deve ser iniciado de forma imediata, com monitoramento contínuo para identificar sinais de falta de resposta. Além disso, para diferenciação da SHU e SHUa, é preciso realizar a investigação de SHU associada à STEC-SHU, já que até 5% dos casos não apresentam diarreia, e cerca de 30% dos casos de SHUa podem ter sintomas gastrointestinais. Na ausência de causas infecciosas, os pacientes são avaliados para outros possíveis gatilhos de MAT, como transplantes, hipertensão maligna, medicamentos, tumores, gravidez, infecções e doenças autoimunes, que podem precipitar SHUa em indivíduos com predisposição genética. Os níveis de proteínas do complemento, como o C3, devem ser medidos antes da terapia plasmática, pois eles podem estar reduzidos em 30% a 50% dos casos de SHUa e em até 75% dos casos de glomerulopatia C3 (C3G). Níveis baixos de C3 também podem ser observados na fase aguda de STEC-SHU e SHUa pneumocócica. Além disso, a expressão de CD46 pode ser avaliada por citometria de fluxo, e outros ensaios funcionais do complemento e marcadores de ativação podem ser utilizados, embora sua interpretação clínica exija estudos adicionais<sup>4,10</sup>. Testes genéticos possuem relevância no prognóstico<sup>8</sup>.

## 4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico do Ministério da Saúde para a SHUa. No entanto, diretrizes internacionais orientam que o tratamento dessa condição deve seguir duas abordagens principais: medidas de suporte para o controle das complicações e intervenções específicas para interromper e reverter os efeitos da MAT. Essas intervenções são fundamentais para melhorar o prognóstico dos pacientes, sobretudo em casos mais graves, como os pediátricos<sup>6,7,11,12</sup>.

### Terapias de suporte

As medidas de suporte incluem terapias como a terapia plasmática, que visa remover os fatores responsáveis pela desregulação do sistema do complemento, e o transplante renal ou hepático em casos de comprometimento grave dos órgãos<sup>6,7</sup>. Além disso, quando apropriado, corticosteroides, imunossupressores e diálise também podem ser utilizados, conforme o quadro clínico do paciente<sup>6,7</sup>. Essas intervenções são essenciais para reduzir a morbidade e mortalidade, dado o alto índice de comprometimento renal, que frequentemente demanda terapia de substituição renal, como a diálise, para manter a função excretora<sup>6</sup>.

Embora a trombocitopenia seja uma característica central da SHUa, a transfusão de plaquetas é contraindicada, exceto em casos de sangramento ativo ou quando há necessidade de procedimentos cirúrgicos de risco. Além disso, é necessário proteger as veias periféricas e centrais, principalmente em pacientes que necessitam de acesso vascular

prolongado para hemodiálise ou plasmaferese. As infecções também são um fator desencadeante de recidivas, sendo imprescindível o tratamento adequado dessas condições para evitar o agravamento da doença e outras complicações<sup>13</sup>.

### Terapia plasmática

A terapia plasmática pode ser realizada por meio de plasmaferese (troca de plasma) ou infusão de plasma e tem como objetivo remover proteínas reguladoras anormais e anticorpos anti-FH e realizar a suplementação com proteínas reguladoras normais. Esse tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível após o surgimento de sintomas, como insuficiência renal, trombocitopenia inexplicada e anemia hemolítica microangiopática, pois os resultados laboratoriais, incluindo a análise de complemento e ADAMTS13, podem não estar imediatamente disponíveis. No entanto, antes de proceder com a intervenção, é fundamental confirmar a exclusão de outras condições por meio da realização de exames diagnósticos completos<sup>7,11</sup>.

A plasmaferese é uma intervenção de emergência para casos graves de MAT até confirmação do diagnóstico, consistindo em trocas diárias de plasma fresco congelado com reguladores funcionais do complemento, até que os níveis de plaquetas, hemoglobina e a função renal apresentem melhora<sup>7,11</sup>. Conforme a atividade da doença se estabiliza, a frequência da plasmaferese pode ser gradualmente reduzida, passando de sessões diárias para intervalos semanais ou quinzenais<sup>11</sup>. Entretanto, a plasmaferese pode causar complicações, como obstrução venosa, hipotensão e alergias, especialmente em pacientes pediátricos, onde essas complicações são mais frequentes<sup>12</sup>. Entretanto, apresenta limitações como risco de hipervolemia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, hiperproteinemia e reações anafiláticas<sup>7</sup>.

Nos casos em que o paciente apresenta anticorpos anti-FH, o uso de imunossupressores juntamente com a terapia plasmática pode resultar em melhores desfechos clínicos. Altos níveis de anticorpos anti-FH estão associados a um maior risco de recidivas e de comprometimento renal, o que torna o manejo desses pacientes mais complexo. Dessa forma, um acompanhamento rigoroso e uma abordagem terapêutica integrada são essenciais para prevenir a progressão da SHUa e proporcionar aos pacientes a melhor qualidade de vida possível<sup>7</sup>.

### Transplante renal

O transplante renal é uma opção recomendada para pacientes com SHUa e doença renal terminal. No entanto, o alto risco de rejeição do enxerto e de recidiva da doença após o transplante é uma preocupação significativa. A taxa de falência do enxerto em pacientes com doença recorrente varia de 80% a 90%, especialmente entre aqueles com anormalidades genéticas nos reguladores do complemento, como fator de complemento H (CFH) e fator I do complemento (CFI), onde a taxa de recidiva pode chegar de 70% a 90%<sup>6</sup>. É essencial que pacientes com mutações no gene CD46, sem outras mutações adicionais no fator CFH, CFI, fator B do complemento (CFB) ou C3, sejam informados sobre o baixo risco de recorrência pós-transplante. Em contrapartida, aqueles com mutações em C3 ou CFB devem ser alertados sobre o risco significativo de recidiva. Pacientes que possuem anticorpos anti-FH devem ser tratados com terapia

plasmática em combinação com rituximabe para minimizar os títulos de anticorpos antes do transplante. Aqueles que apresentam recidivas de SHUa possuem uma sobrevida do enxerto reduzida em comparação àqueles que não tiveram recidiva. O transplante isolado deve ser evitado em pacientes com SHUa, devido à persistência das proteínas alteradas no sangue que mantém a ativação descontrolada do complemento<sup>6,11,14</sup>.

### Transplante hepático

O transplante hepático é uma opção para pacientes que tiveram a SHUa desencadeada por proteínas produzidas no fígado (FH, FB, C3, FI). Essa intervenção pode ser considerada em indivíduos que mantêm uma taxa estimada de filtração glomerular (TFGe) preservada, mesmo diante de casos graves ou recorrentes da doença. O transplante pode ser realizado de forma isolada ou em combinação com o transplante renal, particularmente em pacientes que possuem mutações nos genes CFH, CFI, CFB ou C3. Essa estratégia é pertinente, especialmente quando os pacientes apresentam complicações ou não se beneficiam das terapias convencionais, como a plasmaferese ou a terapia plasmática, e não têm acesso aos inibidores de C5<sup>11,14</sup>.

### Bloqueio do complemento terminal – inibidores de C5

Apesar de os inibidores de C5, eculizumabe e ravulizumabe, não estarem disponíveis no SUS, os anticorpos anti-C5 representam uma alternativa para o tratamento da SHUa. Esses inibidores impedem a clivagem da molécula de C5 e, consequentemente, a formação de C5a e do complexo C5b-9. O bloqueio realizado evita as consequências pró-inflamatórias mediadas por C5a e propriedades pró-trombóticas associadas ao complexo C5b-9, ambos envolvidos na ativação descontrolada do sistema complemento. Com isso, a terapia com inibidores de C5 reduz a inflamação, os danos endoteliais, a trombose e as lesões renais, resultando em uma diminuição significativa no risco de desenvolvimento de MAT e na progressão dos danos sistêmicos<sup>15-18</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O Ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor de complemento C5 de ação prolongada<sup>19</sup>. O anticorpo foi projetado por meio de modificações seletivas no eculizumabe e tais modificações promoveram a inclusão de dois aminoácidos com finalidade de preservar a alta afinidade de ligação ao C5, desta forma prolongando o tempo de meia-vida. Outras duas substituições na porção da ligação Fc neonatal foram realizadas com objetivo de aumentar a reciclagem do medicamento do endossomo para o espaço intravascular<sup>20</sup>. As substituições realizadas promoveram a duração da inibição do complemento terminal e aumento do tempo de meia-vida do medicamento<sup>19,20</sup>.

A produção do ravulizumabe utiliza células de ovário de hamster chinês (CHO). Esse anticorpo monoclonal é constituído por duas cadeias pesadas, cada uma com 448 aminoácidos, e duas cadeias leves, que têm 214 aminoácidos cada, resultando em um peso molecular que gira em torno de 148 kDa. As partes constantes do ravulizumabe incluem a

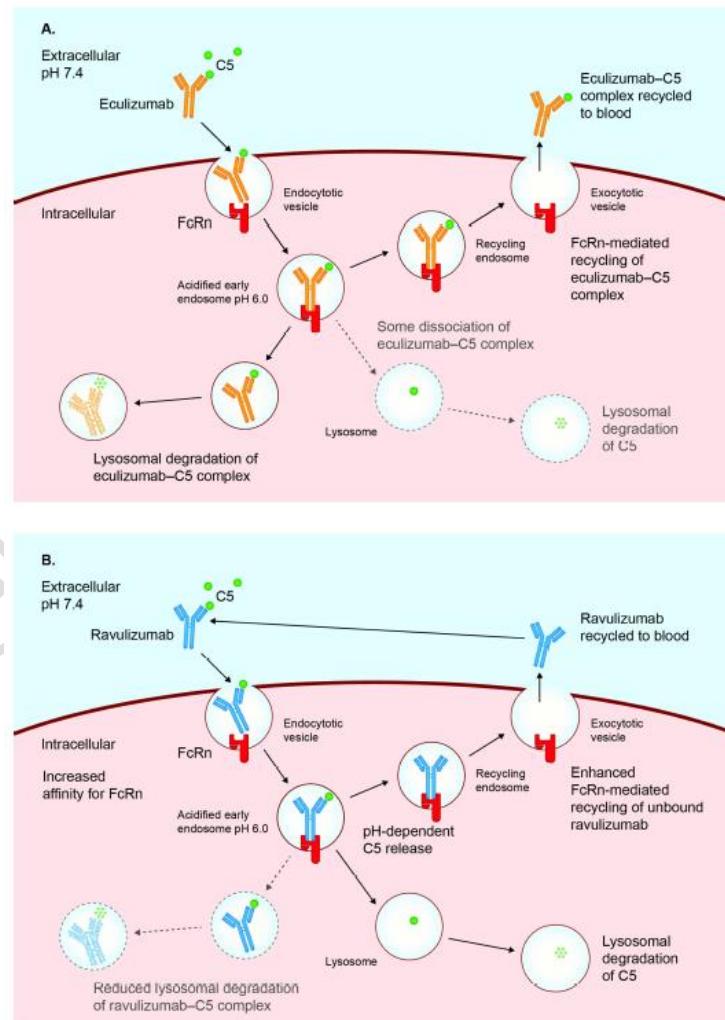
região constante da cadeia leve kappa humana e uma cadeia pesada que foi projetada por engenharia proteica, conhecida como IgG2/4<sup>21</sup>.

Em termos de estrutura, o domínio CH1 da cadeia pesada, a região de dobradiça e os primeiros cinco aminoácidos do domínio CH2 estão alinhados com a sequência de aminoácidos da IgG2 humana. Além disso, os resíduos de 6 a 36 na região CH2 são comuns tanto à IgG2 quanto à IgG4 humanas, enquanto o restante do domínio CH2 e o domínio CH3 correspondem à sequência de IgG4<sup>21</sup>.

As regiões variáveis das cadeias pesada e leve, que formam o sítio de ligação ao C5, são compostas por sequências derivadas de estrutura humana, que foram integradas em regiões de complementaridade de origem murina. Essa configuração molecular é crucial para a capacidade do ravulizumabe de se ligar especificamente ao C5, inibindo sua ativação e, assim, influenciando a resposta do sistema complemento<sup>21</sup>.

As diferenças entre os mecanismos de depuração do ravulizumabe e eculizumabe estão representadas na Figura 1.

**Figura 1.** Diferença entre o mecanismo de ação ravulizumabe e eculizumabe



**Fonte:** Vu et al., (2023)

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Ravulizumabe
<b>Nome comercial</b>	Ultomiris®
<b>Apresentação</b>	frasco de solução estéril para diluição para infusão intravenosa
<b>Detentor do registro</b>	Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda
<b>Fabricante</b>	Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p><i>Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)</i>            O ravulizumabe é indicado no tratamento de pacientes com peso corporal de 10 kg ou acima com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou que receberam eculizumabe por no mínimo 3 meses e possuem evidência de resposta a eculizumabe.</p>
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de pacientes com peso corporal $\geq 10$ kg com SHUa não tratados anteriormente com inibidor do complemento inibidores de C5 ou que receberam eculizumabe por no mínimo 3 meses e possuem evidência de resposta
<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>A administração e manutenção recomendada de ravulizumabe em pacientes adultos e pediátrico com SHUa com peso corporal superior ou igual a 10 kg se baseia no peso corporal do paciente, com doses de manutenção administradas a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque.</p> <p><b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>\geq 10</math> a <math>\leq 20</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 600 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 600 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 4 semanas.  <b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>\geq 20</math> a <math>&lt; 30</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 900 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 2100 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 8 semanas.  <b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>\geq 30</math> a <math>&lt; 40</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 1200 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 2700 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 8 semanas.  <b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>\geq 40</math> a <math>&lt; 60</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 2400 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 3000 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 8 semanas.  <b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>\geq 60</math> a <math>&lt; 100</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 2700 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 3300 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 8 semanas.  <b>Variação de peso corporal (kg):</b> <math>&gt; 100</math>;  <b>Dose de ataque:</b> 3000 mg;  <b>Dose de manutenção:</b> 3600 mg;  <b>Intervalo de administração:</b> A cada 8 semanas.</p>

Fonte: bula do fabricante<sup>22</sup>

## **Contraindicações:**

O uso de ravulizumabe é contraindicado em casos de infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida.<sup>22</sup>

## **Cuidados e Precauções:**

**Infecção Meningocócica Grave:** infecções meningocócicas/sepsis com risco à vida, ocorreram em pacientes tratados com ravulizumabe e podem se tornar rapidamente fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente<sup>22</sup>. O ravulizumabe aumenta a susceptibilidade à infecção ou sepse por *Neisseria meningitidis*. Recomenda-se que todos os indivíduos com indicação ao uso de ravulizumabe sejam vacinados contra infecção meningocócica pelo menos duas semanas antes do tratamento. Além disso, após a vacinação, recomenda-se que os indivíduos recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas depois da vacinação<sup>22</sup>.

**Imunização:** O uso de vacinas pode ativar o sistema complemento. Pacientes com doenças mediadas pelo complemento, podem apresentar aumento nos sinais e sintomas de sua doença subjacente, como a hemólise. Desta forma, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sintomas da doença após vacinação<sup>22</sup>.

**Outras infecções sistêmicas:** Em pacientes com infecções sistêmicas ativas o ravulizumabe deve ser utilizado com cautela. O ravulizumabe bloqueia a ativação do complemento terminal, assim os indivíduos podem apresentar uma suscetibilidade maior a infecções, especialmente infecções causadas por *Neisseria*<sup>22</sup>. Infecções graves por espécies de *Neisseria*, incluindo infecções gonocócicas disseminadas, foram relatadas em pacientes tratamento. Os pacientes devem ser orientados quanto à possibilidade de ocorrência de gonorreia. Pacientes com idade menor que 18 anos devem ser vacinados contra *Haemophilus influenzae* e infecções pneumocócicas e devem seguir estritamente as recomendações nacionais de vacinação para sua faixa etária<sup>22</sup>.

**Reações à Infusão:** A administração de ravulizumabe pode resultar em reações relacionadas à infusão que causam reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Em caso de reação relacionada à infusão, se sinais de instabilidade cardiovascular ou comprometimento respiratório ocorrer, a administração de ravulizumabe deve ser interrompida e medidas de suporte adequadas devem ser instituídas<sup>22</sup>.

## **Eventos adversos:**

Os eventos adversos (EAs) mais comuns relacionados ao uso de ravulizumabe (>10%) foram cefaleia, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, diarreia, febre, náuseas, artralgias, fadiga, dorsalgia, dor abdominal e tontura<sup>22</sup>. O EA grave associado ao medicamento foi a ocorrência de infecção meningocócica (0,6%), sua ocorrência foi considerada como incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$  pessoas). Em geral, as infecções meningocócicas manifestaram em pessoas tratadas com ravulizumabe com sinais e sintomas de sepse meningocócica<sup>22</sup>.

## 5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante propôs a incorporação do ravulizumabe, apresentação de 100 mg/mL solução para diluição para infusão de 3 mL em R\$ 13.688,73/frasco. Este valor é referente a um desconto de 46,8% em relação ao PMVG 18% de R\$ 25.739,05.

**Quadro 2.** Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PMVG 18% <sup>a</sup>	Preço proposto para incorporação <sup>b</sup>	Desconto do preço proposto sobre o PMVG 18%
Ravulizumabe	100 mg/mL solução para diluição e infusão IV (FA) 3 mL	R\$ 25.739,05	R\$ 13.688,73	46,8%

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

## 5.2 Custo do tratamento

O custo do tratamento apresentado a seguir, foi baseado no peso médio da população adulta e pediátrica, conforme especificações dos estudos clínicos conduzidos na população adulta e pediátrica com SHUa<sup>23,24</sup>. Para o cálculo, foi considerado 300 mg por frasco de medicamento e a dose de ataque e manutenção recomendada (Quadro 3). No primeiro ano de tratamento, contempla-se a administração da dose de ataque seguida pela dose de manutenção. Após a administração da dose de ataque, há um intervalo de duas semanas antes do início da manutenção e este tempo foi considerado<sup>22</sup>. Nas semanas subsequentes, realiza-se apenas a manutenção<sup>22</sup>. O cálculo foi elaborado considerando um período anual de 52 semanas. Considerando o preço proposto para a incorporação do medicamento, R\$ 13.688,73 por frasco, o custo do tratamento no primeiro ano na população pediátrica foi estimado em aproximadamente R\$ 824.745,98, enquanto na população adulta é de R\$ 1.064.298,76. Para o segundo ano, os custos estimados são de R\$ 800.790,71 e R\$ 978.744,20 para as populações pediátrica e adulta, respectivamente. Os custos mensais do tratamento não foram considerados, visto o esquema posológico do medicamento.

Deve-se considerar que o medicamento pode ter dose compartilhada considerando as recomendações do fabricante de estabilidade por até 24 horas a 2-8°C e até 4 horas em temperatura ambiente<sup>22</sup>. Essa possibilidade não foi considerada no cálculo de dose Quadro 3.

**Quadro 3.** Custo estimado do tratamento

População	Peso médio (kg)	Dose ataque	Custo dose de ataque <sup>a</sup>	Dose manutenção	Custo por dose de manutenção	Frequência	Custo 1º ano tratamento	Custo 2º ano tratamento
Pediátrica	32,25 <sup>a</sup>	1200 mg	R\$ 41.066,19	2700 mg	R\$ 95.821,11	A cada 8 semanas	R\$ 824.745,98	R\$ 800.790,71
Adulta	70,00	2700 mg	R\$123.198,57	3300 mg	R\$ 150.576,03	A cada 8 semanas	R\$ 1.064.298,76	R\$ 978.744,20

a. peso médio dos estudos conduzidos em pacientes pediátricos com SHUa<sup>23,24</sup>

- b. Dose de ataque administrada uma vez, no início do tratamento, conforme orientação da bula<sup>22</sup>

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Para a terapia com plasmaferese, foi considerado o custo disponível no relatório anteriormente avaliado para eculizumabe para o tratamento de Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica<sup>25</sup>. A partir de uma consulta com médico especialista, considerou-se a frequência de cinco ciclos semanais para o procedimento. Foi considerado o valor médio entre os procedimentos hospitalares e ambulatoriais, totalizando o custo anual de R\$ 25.615,20 por paciente (Quadro 4).

**Quadro 4.** Custo do tratamento com plasmaferese pelo Sistema Único de Saúde

Procedimento aferese	Código SIGTAP	Custo por procedimento	Sessões por semana	Custo anual
Aférese terapêutica (ambulatorial)	03.06.02.001-7	R\$ 180,00	5	R\$ 25.615,20
Aférese terapêutica (hospitalar)	03.06.02.001-7	R\$ 17,04		

a. relatório eculizumabe para o tratamento de SHUa<sup>25</sup>

**Fonte:** Elaboração própria.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, efetividade e segurança do ravulizumabe para pacientes adultos e pediátricos diagnosticados com SHUa, que são virgens de tratamento, já receberam tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na

**Figura 2.**

**Figura 2.** Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO

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

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

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

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICOs estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas das publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de inclusão consideraram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise que satisfizessem a pergunta PICOs. A revisão da literatura realizada pelo demandante identificou cinco publicações que atenderam aos critérios de inclusão propostos. Além das cinco publicações principais, outras quatro foram incluídas como evidências adicionais. Entre as publicações inicialmente consideradas pelo demandante, três foram excluídas devido ao delineamento inadequado dos estudos (Quadro 5).

**Quadro 5.** Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante		Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
Autor, ano	Incluídos	Excluídos - Motivos	
Rondeau et al., 2020	X		
Barbour et al., 2021	X		
Gackler et al., 2021	X		
Ariceta et al., 2021	X		
Tanaka et al., 2021	X		
Dixon et al., 2024	X		
Bernuy-Guevara et al., 2020		Meta-análise em rede – tipo de estudo incorreto	
Dan Pugh et al., 2021		Revisão sistemática com resultados apenas do Rondeau et al., 2020. Sem evidências adicionais.	
Tomazos et al., 2022		Estudo da eficácia de ravulizumabe e eculizumabe, por meio de uma comparação indireta. Não segue a PICOs proposta. Sem evidências adicionais.	

**Fonte:** Dossiê do demandante.

## 6.2 Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema que possam ter surgido. A nova PICOs proposta também considerou como comparador os tratamentos disponíveis no SUS (plasmaferese) e foram considerados apenas EAs graves como desfecho segurança<sup>26</sup>.

**Tabela 1.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.

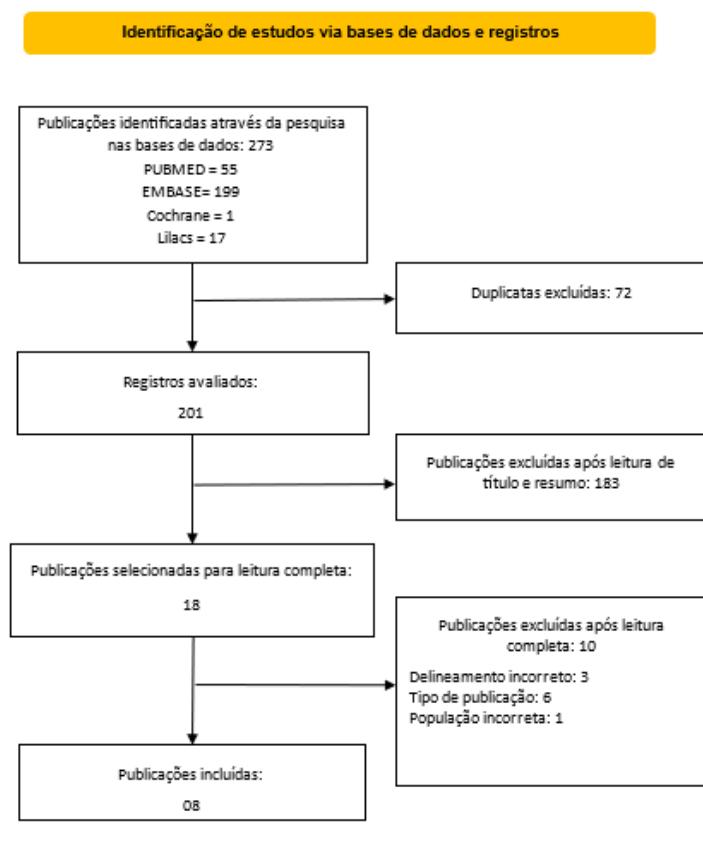
População	Pacientes adultos e pediátricos com SHUa.
Intervenção (tecnologia)	Ravulizumabe
Comparador	Ausência de tratamento ou tratamentos disponíveis do SUS (plasmaferese, corticosteroides, e transplante de fígado)
Desfechos (Outcomes)	<p><b>Eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resposta completa à MAT (desfechos conjuntos de normalização da contagem de plaquetas, dos níveis de LDH e melhora ≥ 25% da creatinina sérica em relação ao basal) e seus desfechos individuais.</li> <li>Interrupção da diálise.</li> <li>Qualidade de vida.</li> <li>Categoria, avaliação e mudança do TFG.</li> <li>Tempo de resposta completa à MAT.</li> </ul> <p><b>Segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento.</li> </ul>
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos e estudos observacionais.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Pergunta:** “O uso de ravulizumabe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), que são virgens de tratamento, já receberam tratamento prévio ou estão em tratamento para SHUa?”

A partir da pergunta PICOs foi realizada uma busca sistematizada, em 03 de setembro de 2024, nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, The Cochrane Library e LILACS. Considerou-se a estratégia de busca elaborada pelo demandante adequada, portanto, foi utilizada e atualizada (Apêndice 1). Foram encontradas 273 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas, de acordo com os critérios de seleção, dois revisores independentes selecionaram 18 artigos para leitura completa. Em caso de divergências na seleção, um terceiro revisor determinou a inclusão ou a exclusão da publicação.

**Figura 3.** Fluxograma prisma



**Fonte:** Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

DOI: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

### 6.3 Evidências clínicas

Ao todo, foram incluídos na atualização da busca de evidências oito artigos, sendo seis apresentados no Dossiê apresentado pelo demandante, abrangendo tanto evidências clínicas quanto evidências adicionais. A lista de estudos incluídos encontra-se no quadro abaixo.

**Quadro 6.** Estudos incluídos por meio da atualização da busca

Autor	Tipo de estudo
Rondeau et al, 2020	Ensaio clínico <sup>a</sup>
Tanaka et al, 2021	Ensaio clínico <sup>a</sup>
Ariceta et al, 2021	Ensaio clínico <sup>a</sup>
Gäckler et al, 2021	Ensaio clínico <sup>a</sup>
Barbour et al, 2021	Ensaio clínico <sup>a</sup>
Schönfelder et al, 2024	Observacional
Schaefer et al, 2024	Observacional
Dixon et al, 2024	Análise <i>post hoc</i> <sup>a</sup>

a. Estudos incluídos na avaliação do demandante.

NOTA: busca realizada em 03 de setembro de 2024.

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 2.** Características dos estudos incluídos neste parecer

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Características clínicas	Nº de participantes	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento
Rondeau et al, 2020	Ensaio clínico não randomizado, braço único e multicêntrico (pivotal)	- Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) - MAT ativa - Sexo: feminino 66% - Idade*: 40 anos (20 – 77)	48 (83%) pacientes haviam recebido troca/infusão de plasma antes do tratamento com ravulizumabe;  8 (14%) pacientes tinham histórico de transplante renal.	58	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	26 semanas
Ariceta et al., 2021	Ensaio clínico não randomizado, braço único e multicêntrico	- Pacientes pediátricos $<18$ anos de idade - Lesão renal positiva e MAT ativa. - Sexo: feminino 56% - Idade*: 5,2 anos (1 – 17) - Peso*: 16,7 kg (8 – 69)	6 (33%) pacientes haviam recebido troca de plasma/infusão de plasma antes do tratamento com ravulizumabe;  1 (6%) paciente tinha histórico de transplante renal.	21	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	82,6* (3,0 – 110,6) semanas

Barbour et al., 2021	Análise da fase de extensão de Rondeau et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes adultos (<math>\geq 18</math> anos)</li> <li>- MAT ativa</li> <li>- Sexo: feminino 66%</li> <li>- Idade*: 40 anos (20 – 77)</li> </ul>	<p>48 (83%) pacientes estavam tiveram troca/infusão de plasma antes do tratamento com ravulizumabe;</p> <p>8 (14%) paciente tinham histórico de transplante renal.</p>	58	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	76,7* (0,6 – 118,3) semanas
Gäckler et al., 2021	Análise de subgrupo gestantes de Rondeau et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes do sexo feminino adultas (<math>\geq 18</math> anos)</li> <li>- MAT ativa no pós-parto</li> <li>- Idade*: 37,7 anos (22 – 45)</li> </ul>	<p>5 (63%) pacientes estavam em diálise no início do estudo</p>	8	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	26 semanas
Tanaka et al., 2021	Ensaio clínico não randomizado, braço único e multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes pediátricos (<math>&lt;18</math> anos de idade)</li> <li>- Tratados previamente com eculizumabe</li> <li>- Sexo: masculino 90%</li> <li>- Idade*: 12,5 anos (1 – 16)</li> <li>- Peso*: 47,8 kg (9 – 69)</li> </ul>	<p>Nenhum paciente estava em diálise ou havia recebido troca/infusão de plasma antes do tratamento com ravulizumabe;</p> <p>1 (10%) paciente tinha histórico de transplante renal</p>	10	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	50,3* (49,4 – 58,7) semanas
Schaefer et al., 2024	Coorte retrospectiva e prospectiva multicêntrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes adultos e pediátricos</li> <li>- Previamente tratados com eculizumabe (<math>&gt;3</math> meses)</li> <li>- Sexo feminino 73%</li> <li>- Idade*: 35 anos (2 – 72)</li> </ul>	<p>28 (57%) pacientes estavam em diálise antes ou no início do ravulizumabe; 4 (8%) pacientes estavam em diálise no início do tratamento;</p> <p>15 (31%) pacientes tinham histórico de transplante renal</p>	49 Pediátricos: 9 Adultos: 40	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	23 meses
Schönfelder et al., 2024	Coorte retrospectiva multicêntrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes adultos;</li> <li>- Tratados (<math>\geq 3</math> meses) previamente com eculizumabe</li> <li>- Sexo: masculino</li> </ul>	10 (31%) pacientes tinham histórico de transplante renal	32	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	3 meses antes e até 12 meses após a troca para ravulizumabe

		41% - Idade*: 41,4 anos (19 – 78)					
Dixon et al., 2024	Análise <i>post hoc</i>	- Pacientes dos estudos Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; Barbour et al., 2021; Tanaka et al., 2021	92	Ravulizumabe	Sem grupo comparador	2 anos	

\*Mediana e amplitude. Legenda: MAT: microangiopatia trombótica.

Fonte: Elaboração própria.

### 6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> conduziram um ensaio clínico de fase III, braço único, com pacientes adultos e sem experiência prévia ao tratamento com inibidores C5 para SHUa (NCT02949128). Cinquenta e oito participantes foram acompanhados por pelo menos 26 semanas, aproximadamente 183 dias. O desfecho primário avaliado foi resposta completa à MAT. O desfecho secundário incluiu mudanças nos parâmetros hematológicos e função renal. A segurança foi avaliada por meio da frequência de EAs. A qualidade de vida dos participantes foi avaliada por meio da ferramenta *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* na linha de base e ao final da 26ª semana de acompanhamento.

Barbour et al., 2021<sup>28</sup> realizaram uma análise exploratória dos participantes do estudo conduzido anteriormente por Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>. O estudo teve como objetivo analisar eficácia e segurança do tratamento com ravulizumabe após as 26 semanas de acompanhamento do estudo anterior e os resultados foram reportados considerando o tempo mediano de seguimento de 76,7 semanas. Na análise, foram acompanhados 49 participantes a partir dos desfechos primários e secundários, previsto no estudo de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, resposta completa à MAT e mudanças nos parâmetros hematológicos e função renal. O parâmetro de segurança analisado foi a ocorrência de EAs relacionados ao medicamento.

Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> conduziram um ensaio clínico de fase III e braço único, com pacientes pediátricos (<18 anos) com SHUa. Ao todo, foram acompanhados 18 pacientes com tempo mediano de seguimento de 83 semanas. O desfecho primário avaliado foi a resposta completa à MAT, considerada como normalização da contagem de plaquetas, LDH e melhora de 25% ou mais sobre a creatinina sérica. O desfecho secundário incluiu a mudança dos parâmetros hematológicos e função renal.

Gackler et al., 2021<sup>29</sup> realizaram a análise de subgrupo do estudo anteriormente conduzido por Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> sobre a eficácia e segurança do uso do ravulizumabe em mulheres no pós-parto. Ao todo, foram acompanhadas oito participantes, das quais apresentavam evidências de MAT com duração ≥3 dias. O desfecho primário avaliado foi resposta completa à MAT em um período de 183 dias. Os critérios para avaliação completa da MAT foram normalização da contagem de plaquetas, normalização LDH e melhora em pelo menos 25% na creatinina sérica da linha de base. Caso a paciente apresente-se em diálise na linha de base, o valor usado para avaliação da creatinina sérica foi o valor em seis ou mais dias após a diálise. O desfecho secundário incluiu o tempo de resposta completa à MAT, mudança na taxa de

filtração glomerular e necessidade de diálise. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas por meio de frequência de EAs.

Tanaka et al., 2021<sup>24</sup> realizaram um ensaio clínico de fase III e braço único, para avaliar a eficácia e segurança do ravulizumabe em pacientes pediátricos (<18 anos) (NCT03131219). A população do estudo foi dividida em dois grupos: Coorte 1, caracterizada por pacientes sem experiência prévia ao tratamento com inibidores C5 e; Coorte 2, pacientes com tratamento prévio com eculizumabe. O estudo consistiu em um período de triagem de 28 dias, seguido pelo período de avaliação inicial em 26 semanas e análise final em 59 semanas de acompanhamento. Os desfechos avaliados foram mudança na taxa de filtração glomerular, mudança nos parâmetros hematológicos considerando a linha de base, mudança na qualidade de vida, medida pela ferramenta *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* e os parâmetros de MAT. O desfecho de segurança foi avaliado por meio de notificações de EAs e descontinuação do tratamento devido a tolerabilidade ao ravulizumabe.

Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> conduziram um estudo observacional, multicêntrico e do tipo coorte. O estudo teve como objetivo avaliar as características e desfechos de pacientes com SHUa que realizaram uso prévio de eculizumabe por pelo menos três meses e realizaram a troca para ravulizumabe. Ao todo, foram acompanhados 60 pacientes, dos quais 43 eram adultos e 17 pediátricos. A taxa de filtração glomerular, os níveis de LDH, creatinina, hemoglobina, ocorrência de transplante renal, diálise e sintomas de MAT, medidos antes e depois do uso de ravulizumabe, foram os desfechos de efetividade avaliados. Os desfechos de segurança incluíram EAs, infecção meningocócica e morte.

Shonfelder et al., 2024<sup>31</sup>, por meio de um estudo observacional, multicêntrico e do tipo coorte, realizaram a análise de efetividade e segurança da troca do eculizumabe para ravulizumabe em pacientes adultos com SHUa. Cerca de 32 pacientes que fizeram uso de eculizumabe por pelo menos três meses, com posterior troca para ravulizumabe, foram acompanhados durante 12 meses neste estudo. O desfecho primário de efetividade foi a estabilização da doença por meio dos parâmetros hematológicos (contagem de plaquetas, hemoglobina, níveis de LDH e haptoglobina), a manutenção da função renal e a medida de creatinina sérica. Ademais, os parâmetros de segurança consideraram a necessidade de hospitalização e EAs relacionados ao tratamento. Análises de subgrupos foram realizadas para os pacientes com mais e menos de seis meses de diagnóstico e para pacientes com e sem transplante renal.

Por meio de uma análise *post hoc*, Dixon et al., 2024<sup>32</sup> avaliaram os pacientes dos estudos conduzidos por Barbour et al., 2021, Ariceta et al., 2021 e Tanaka et al., 2021 após dois anos de tratamento com ravulizumabe. No acompanhamento de dois anos, 13 participantes pediátricos descontinuaram com o tratamento e seus dados não foram considerados para a análise dos desfechos de eficácia. Os desfechos primários avaliados foram resposta completa à MAT em duas avaliações consecutivas com intervalo de mais de quatro semanas. Também foram avaliados os parâmetros contagem de plaquetas, LDH, creatinina e a interrupção da diálise. A proporção de eventos adversos foi o desfecho de segurança avaliado. Para os desfechos de eficácia, foram considerados apenas os pacientes virgens de tratamento incluídos nos estudos avaliados (56 pacientes adultos; 20 pacientes pediátricos virgens de tratamento). Para o desfecho

de segurança, foram considerados 95 participantes (58 adultos virgens de tratamento; 24 pediátricos virgens de tratamento; e 10 pediátricos com experiência prévia ao tratamento com eculizumabe).

### 6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Resposta completa à MAT

A resposta completa à MAT é o desfecho de maior importância no tratamento de pessoas com SHUa. Os estudos primários Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup> e Gackler et al., 2021<sup>29</sup> demonstraram resposta completa à MAT em 54%, 88% e 61% dos pacientes adultos acompanhados entre 26 e 77 semanas, respectivamente (Quadro 7). Na população pediátrica, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> demonstrou que em 26 semanas, 78% dos pacientes alcançaram o desfecho e, em 50 semanas, 94% dos pacientes. Os estudos observacionais Shonfelder et al., 2024<sup>31</sup> e Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> relataram que não foram identificadas ocorrências de MAT após o uso de ravulizumabe. Na análise *post hoc*, em dois anos de acompanhamento, 34 pacientes adultos (61%) e 18 pacientes pediátricos (90%) alcançaram a resposta completa à MAT<sup>32</sup>.

Na população adulta, o aumento na contagem de plaquetas foi evidenciado em relação à linha de base nos estudos de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup>, Gackler et al., 2021<sup>29</sup>, Shonfelder et al., 2024<sup>31</sup> e Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> e Dixon et al., 2024<sup>32</sup> (Quadro 7). Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> indicou aumento mediano em relação à linha de base de  $125 \times 10^9/L$ . Na população pediátrica, em Ariceta et al., 2021<sup>23</sup>, a mudança média em relação à linha de base foi de  $246,0 \times 10^9/L$ .

Os níveis de LDH foram analisados pelos estudos Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup>, Gackler et al., 2021<sup>29</sup>, Shonfelder et al., 2024<sup>31</sup> e Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> (Quadro 8). Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> relataram a normalização dos níveis de LDH ( $\leq 246 \text{ U/L}$ ) em 76,8% dos pacientes em 26 semanas. Em 52 semanas de acompanhamento, Barbour et al., 2021<sup>28</sup> relataram que 83,9% dos participantes estavam com os níveis de LDH dentro da referência. Gackler et al., 2021<sup>29</sup> descreveram que 100% dos participantes alcançaram a normalização, enquanto Schonfelder et al., 2024<sup>31</sup> descreveram que não foram identificadas mudanças estatisticamente significantes para o LDH (Quadro 8). Na população pediátrica, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> relataram que, 88,9% e 94,4% dos participantes apresentavam LDH normal em 26 e 50 semanas de acompanhamento, respectivamente. A análise *post hoc* demonstrou que 88% dos participantes adultos e 95% dos participantes pediátricos alcançaram o valor de referência do LDH<sup>32</sup>.

Os estudos de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup>, Gackler et al., 2021<sup>29</sup>, Shonfelder et al., 2024<sup>31</sup> e Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> avaliaram a mudança mediana da hemoglobina em relação a linha de base na 26ª semana de tratamento. Em geral, a alteração mediana dos níveis hemoglobina variou entre 3,5 g/L e 46 g/L. Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> ressaltaram que 71,4% dos pacientes apresentaram aumento maior que 20 g/L ou mais em relação à linha de base. Barbour et al., 2021<sup>28</sup> relataram que os níveis de hemoglobina se mantiveram dentro dos valores de referência ao final do

período de acompanhamento, em 52 semanas. Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> demonstrou que os níveis de hemoglobina foram mantidos na referência laboratorial após a mudança de eculizumabe para ravulizumabe.

A creatinina sérica foi considerada adequada quando observado aumento de pelo menos 25% no parâmetro em relação à linha de base nos estudos de Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> e Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>. Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> e Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> indicaram que 59% e 88,9% dos pacientes alcançaram melhora na creatinina em 26 semanas. Em 52 semanas de tratamento, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> demonstraram que 94% dos pacientes alcançaram melhora na creatinina sérica. Na análise *post hoc*, em dois anos de acompanhamento, 65% dos pacientes adultos e 90% da população pediátrica apresentaram melhora nas concentrações de creatinina sérica<sup>32</sup>. No estudo de Shaefer et al., 2024<sup>30</sup>, o nível de creatinina permaneceu estável após a mudança de eculizumabe para ravulizumabe.

**Quadro 7.** Principais achados para resposta completa à MAT e contagem de plaquetas

Autor, ano	Resposta completa para MAT				Contagem de plaquetas		
	26 semanas	~50 semanas	>1 ano	Linha de base	26 semanas	~52 semanas	>1 ano
Rondeau et al., 2020	30/56 (54%) (IC 95%: 39,6-67,5)	Não avaliado	Não avaliado	$95,3 \times 10^9/L$ (18 - 473) *	$125 \times 10^9/L$ (-126 - 338) **	Não avaliado	Não avaliado
Ariceta et al., 2021	14/18 (78%) pacientes	50 semanas 17/18 (94%) pacientes	Não avaliado	$51,3 \times 10^9/L$ (14 – 125) *	$246,0 \times 10^9/L$ (57,5 – 368,5) **	50 semanas $213,0 \times 10^9/L$ (19,5 – 471,5) **	Não avaliado
Barbour et al., 2021	-	Não avaliado	~ 77 semanas: 34/56 (61%) pacientes	$95,3 \times 10^9/L$ (18 – 473) *	-	Não avaliado	48/56 (85,7%) ~ $240 \times 10^9/L$ (155-290)
Gäckler et al., 2021	7/8 (88%) pacientes	Não avaliado	Não avaliado	$180 \times 10^9/L$ (64 – 296) *	$296 \times 10^9/L$ (260 – 333) *	Não avaliado	Não avaliado
Tanaka et al., 2021	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	$281,8 \times 10^9/L$ (207 – 415,5) *	$2,3 \times 10^9/L$ (-74,5 – 123,5) **	$34,8 \times 10^9/L$ (-109,0 – 109,0) **	Não avaliado
Shaefer et al., 2024	100%	100%	100%	Pediátricos $323 \times 10^9/L$ (221,0 - 334,0) *	Não avaliado	Não avaliado	Pediátricos $323 \times 10^9/L$ (279,0 - 331,0)*
				Adultos $220 \times 10^9/L$ (192,5 – 284,0)*	Não avaliado	Não avaliado	Adultos $228,5 \times 10^9/L$ (194,0 – 282,0)*

Schönfelder et al., 2024	Não foram evidenciadas ocorrências de MAT após a inicialização do ravulizumabe	Não foram evidenciadas ocorrências de MAT após a inicialização do ravulizumabe	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 219,9/nl  <b>Pop. Não transplantada:</b> 221,8/nl  <b>Pop. Com transplante:</b> 210,6/nl  <b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 239,9 n/l  <b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 178,1 n/l	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 244,27/nl  <b>Pop. Não transplantada:</b> 256,2/nl  <b>Pop. Com transplante:</b> 226,9/nl  <b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 252,4 n/l  <b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 233,4 n/l	Não avaliado
Dixon et al., 2024	-	-	Pacientes adultos virgens de tratamento: 61% (IC 95%, 47%-74%) Pacientes pediátricos virgens de tratamento: 90% (IC 95%, 68%-99%)	-	-	-	Pacientes adultos virgens de tratamento: 86% Pacientes pediátricos virgens de tratamento: 95%

**Nota:** O estudo de Barbour et al., 2021 apresenta os resultados de extensão do estudo pivotal Rondeau et al., 2020. O estudo de Dixon et al., 2024 apresenta análise *post hoc* em dois anos dos estudos de Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; e Tanaka et al., 2021. Os resultados da linha de base e em 26 semanas devem ser considerados conforme apresentado em Rondeau et al., 2020. **Legenda:** IC: Intervalo de confiança; L: litro; nl: nanolitro; MAT: microangiopatia trombótica; \*Mediana e amplitude; \*\*Alteração mediana em relação à linha de base.

**Fonte:** Elaboração própria.

**Quadro 8.** Principais achados para LDH, hemoglobina e creatinina

Autor, ano	LDH				Hemoglobina				Creatinina			
	Linha de base	26 semanas	~52 semanas	>1 ano	Linha de base	26 semanas	~52 semanas	>1 ano	Linha de base	26 semanas	~52 semanas	>1 ano
Rondeau et al., 2020	508,0 U/L (IC 95%: 230 – 3249) *	-311 U/L (IC 95%: -3072 – 9) **	Não avaliado	Não avaliado	85 g/L (61 – 140) *	35 g/L (-9 – 69) **	Não avaliado	Não avaliado	284 µmol/L (51-1027) *	33 (59%) pacientes aumentaram >25%	Não avaliado	Não avaliado
Ariceta et al., 2021	1963,0 U/L (772 – 4985) *	-1851,5 U/L (-4713 – -513) **	50 semanas -1825,5 U/L (-4724 – -579) **	Não avaliado	74,3 g/L (32 – 106) *	46,5 g/L (26,5 – 86,0) **	50 semanas 51,5 g/L (-19,0 – 80,0) **	Não avaliado	133,0 µmol/L (35 – 264) *	15/18 (83%) pacientes aumentaram ≥25%	17/18 (94%) para pacientes que aumentaram ≥25%	Não avaliado
Barbour et al., 2021	-	-	-294 U/L (-3107 – 81) **	Não avaliado	-	-	~125 g/L (100-150) **	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Gäckler et al., 2021	561 U/L (401 – 718) *	178 U/L (155 – 206) *	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Tanaka et al., 2021	206,5 U/L (138,5 – 356) *	8,5 U/L (-50,5 – 50,5) **	-17,5 U/L (138, (-34,5 – 9,5) **	Não avaliado	132,0 g/L (114,5 – 148) *	3,5 g/L (-19,5 – 8,0) **	5,5 g/L (-7,5 – 13,5) **	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Shaefer et al., 2024	Pediátricos 290,0 U/L (244,0, 309,0) *	Não avaliado	Não avaliado	Pediátricos 259,5 U/L (240,5, 290,0) *	Pediátricos 124,0 g/L (115,0 – 127,3) *	Não avaliado	Não avaliado	Pediátricos 125,0 g/L (119,0 – 129,0) *	Pediátricos 32,7 µmol/L (27,4 – 46,9) *	Não avaliado	Não avaliado	Pediátricos 43,3 µmol/L (34,5 – 53,0) *
	Adultos 192,0 U/L (168,0, 233,0) *	Não avaliado	Não avaliado	Adultos 188,0 U/L (156,0, 213,0) *	Adultos 130,5 g/L (117,0 – 142,5) *	Não avaliado	Não avaliado	Adultos 127,5 g/L (114,0 – 138,6) *	Adultos 133,8 µmol/L (89,7 – 167,9) *	Não avaliado	Não avaliado	Adultos 126,4 µmol/L (88,4 – 173,0) *

Schönenfelder et al., 2024	<b>Pop. Total:</b> 349,5 U/L	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 217,0 U/L	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 12,00 g/dl	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 12,9 g/dl	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 2,35 mg/dl	Não avaliado	<b>Pop. Total:</b> 1,74 mg/dl	Não avaliado
	<b>Pop. Não transplantada:</b> 406,9 U/L		<b>Pop. Não transplantada:</b> 193,9 U/L		<b>Pop. Não transplantada:</b> 11,6 g/dl		<b>Pop. Não transplantada:</b> 12,9 g/dl		<b>Pop. Não transplantada:</b> 2,42 mg/dl		<b>Pop. Não transplantada:</b> 2,01 mg/dl	
	<b>Pop. Com transplante:</b> 230,3 U/L		<b>Pop. Com transplante:</b> 193,9 U/L		<b>Pop. Com transplante:</b> 12,4 g/dl		<b>Pop. Com transplante:</b> 12,6 g/dl		<b>Pop. Com transplante:</b> 2,71 mg/dl		<b>Pop. Com transplante:</b> 2,01 mg/dl	
	<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 213,1 U/L		<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 219,4 U/L		<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 12,5 g/dl		<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 12,6 g/dl		<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 1,85 mg/dl		<b>Pop. Com diagnóstico &gt;6 meses:</b> 1,94 mg/dl	
	<b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 721,83 U/L		<b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 229,42 U/L		<b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 10,4 g/dl		<b>Pop. Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 13,7 g/dl		<b>Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 4,08 mg/dl		<b>Com diagnóstico &lt;6 meses:</b> 1,14 mg/dl	
	-		-		Pacientes adultos virgens de tratamento: 88% alcançaram os níveis de referência		-		-		-	
	-		-		Pacientes pediátricos virgens de tratamento:		-		-		-	
	-		-		-		-		-		-	
	-		-		-		-		-		-	
	-		-		-		-		-		-	
Dixon et al., 2024	-	-	-	-	Pacientes adultos virgens de tratamento: 63% alcançaram os níveis de referência	-	-	-	-	-	-	Pacientes pediátricos virgens de tratamento:

				95% alcançaram os níveis de referência							90% alcançaram os níveis de referência
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Nota:** O estudo de Barbour et al., 2021 apresenta os resultados de extensão do estudo pivotal Rondeau et al., 2020. O estudo de Dixon et al., 2024 apresenta análise post hoc em dois anos dos estudos de Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; e Tanaka et al., 2021. Os resultados da linha de base e em 26 semanas devem ser considerados conforme apresentado em Rondeau et al., 2020. **Legenda:** g/dL: grama/ decilitro; LDH: Desidrogenase láctica; mg/dL: miligramas por decilitro; µmol/L: micromol por litro; U/L: unidades internacionais/ litro; \*Mediana; \*\*Alteração mediana em relação a linha de base.

**Fonte:** Elaboração própria.

## Interrupção da diálise

No estudo de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, 29/56 pacientes realizavam diálise na linha de base. Cerca de 30 dias após o início do tratamento, a diálise foi descontinuada em 17/29 pacientes (58,6%). Dos 27 pacientes que não estavam em diálise no início do estudo, 21 (77,8%) permaneceram da diálise na última avaliação (183 dias). Em aproximadamente 52 semanas de acompanhamento, Barbour et al., 2021<sup>28</sup> observaram que 10/44 pacientes necessitaram de diálise (22,7%) e, 77,3% dos pacientes não necessitaram do procedimento. Em pacientes pediátricos, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> e Gackler et al., 2021<sup>29</sup> demonstraram que 33,0% e 63,0% dos pacientes, respectivamente, estavam em diálise na linha de base. Ariceta et al., 2021<sup>23</sup>, em 26 semanas, relataram que 5/6 (83,3%) dos pacientes em diálise na linha de base não necessitavam do procedimento e, ao final de 50 semanas, nenhum dos seis pacientes em diálise na linha de base necessitaram de procedimento. Gackler et al., 2021<sup>29</sup> apresentaram que após 21 dias de tratamento nenhum paciente necessitou de diálise (Quadro 9).

Em dois anos de acompanhamento, Dixon et al., 2024<sup>32</sup> descreveram que 12 pacientes interromperam a diálise (67%) e que nenhum paciente pediátrico estava em diálise em dois anos de acompanhamento.

**Quadro 9.** Principais achados para diálise

Diálise				
Autor, ano	Linha de base – em diálise	Interrupção da diálise - 26 semanas	Interrupção da diálise ~52 semanas	Interrupção da diálise 2 anos
Rondeau et al., 2020	29/56 (52%)	21/27 (78%)	Não avaliado	-
Ariceta et al., 2021	6/18 (33%)	5/6 (83%)	6/6 (100%)	-
Barbour et al., 2021	-	-	34/44 (77%)	-
Gäckler et al., 2021	5/8 (63%)	8/8 (100%)	Não avaliado	-
Dixon et al., 2024	-	-		Pacientes adultos: 67% Pacientes pediátricos: 100%

**Nota:** O estudo de Barbour et al., 2021 apresenta os resultados de extensão do estudo pivotal Rondeau et al., 2020. O estudo de Dixon et al., 2024 apresenta análise *post hoc* em dois anos dos estudos de Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; e Tanaka et al., 2021. Os resultados da linha de base e em 26 semanas devem ser considerados conforme apresentado em Rondeau et al., 2020.

**Fonte:** Elaboração própria.

## Qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes com SHUa foi mensurada pela ferramenta FACIT-Fatigue, uma escala que avalia a fadiga física, funcional e emocional, assim como suas implicações sociais. Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> observaram que 44 pacientes tiveram seus dados de qualidade de vida mensurados pela ferramenta FACIT-Fatigue na linha de base

e ao final de 26 semanas. Ao final de 26 semanas, foi observado o aumento mediano de 20,0 pontos (amplitude: -16,0 – 48,0) em relação à linha de base. Barbour et al., 2021<sup>28</sup> verificaram que a melhora foi sustentada em 52 semanas com 16,5 pontos (amplitude: - 17,0 – 50,0) (Quadro 10).

Na população pediátrica, em Ariceta et al., 2021<sup>23</sup>, nove de 18 pacientes tiveram a coleta de informações de qualidade de vida na linha de base. Em 26 semanas, os nove pacientes apresentaram aumento de pelo menos 3 pontos. Na semana 26 e 50, a mediana foi de 10,0 (amplitude: 4,0 - 48,0) e 9,0 (amplitude: 3,0 – 47,0), respectivamente. Tanaka et al., 2021<sup>24</sup> relataram que na linha de base a mediana foi 50,0 pontos (amplitude: 42,0 – 50,0) e, em 26 semanas, não foi identificada alteração em relação à linha de base e houve redução de 1,0 ponto (amplitude: -7,0 – 2,0) em um ano de acompanhamento (Quadro 10).

O estudo de Dixon et al., 2024<sup>32</sup> relataram que, após dois anos de acompanhamento, as melhorias observadas nos desfechos em 26 semanas foram mantidas. As pontuações entre os diferentes grupos de pacientes se mantiveram semelhantes, com médias variando entre 40 e 50 pontos.

**Quadro 10.** Principais achados para tempo para avaliação qualidade de vida (FACIT-Fatigue)

FACIT-Fatigue			
Autor, ano	Linha de base	26 semanas	~52 semanas
Rondeau et al, 2020	24 (20 - 28) *	20,0 (-16 – 48) **	Não avaliado
Ariceta et al., 2021	32 (21 - 42) *	10,0 (4,0 – 48,0) **	9,0 (3,0 – 47,0) **
Barbour et al, 2021	-	-	16,5 (-17 – 50) **
Tanaka et al., 2021	50,0 (42,0 – 52,0) *	0,0 (-5,0 – 3,0) **	-1,0 (-7,0 – 2,0) **
Dixon et al., 2024	-	-	40-50 ***

**Nota:** O estudo de Barbour et al., 2021 apresenta os resultados de extensão do estudo pivotal Rondeau et al., 2020. O estudo de Dixon et al., 2024 apresenta análise post hoc, dividida em subgrupos, de dois anos dos estudos de Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; e Tanaka et al., 2021. Os resultados da linha de base e em 26 semanas devem ser considerados conforme apresentado em Rondeau et al., 2020. **Legenda:** FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; \*Mediana; \*\*Alteração mediana em relação à linha de base; \*\*\*Pontuações médias observadas..

**Fonte:** Elaboração própria.

## Avaliação e mudança do TFGe.

Em relação à linha de base, a TFGe na população adulta foi avaliada pelos estudos de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup>, Gackler et al., 2021<sup>29</sup>, Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> e Schönfelder et al., 2024<sup>31</sup> (Quadro 11). Em 26 semanas, os estudos de Rondeau et al., 2021<sup>27</sup> e Gacker et al., 2021<sup>29</sup> demonstraram aumento mediano em relação à linha de base de 29,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 79 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente. Após 52 semanas, Barbour et al., 2021<sup>28</sup>

e Shaefer et al., 2024<sup>30</sup> demonstraram aumento mediano de 23 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 62,7 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente.

Na população pediátrica, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> relataram um aumento mediano na semana 26 de 80,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em relação à linha de base. Após 52 semanas de acompanhamento, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> demonstraram aumento mediano de 94,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Quadro 11). Tanaka et al., 2021<sup>24</sup> apresentaram valores estáveis em relação à linha de base para a função renal de 93,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 104 mL/min/1,73m<sup>2</sup> nas semanas 26 e 52, respectivamente.

O estudo de Dixon et al., 2024<sup>32</sup> relataram, em dois anos de acompanhamento, uma alteração mediana de 35 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 82,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para o grupo da população adulta e população virgem de tratamento, respectivamente. O grupo pediátrico com troca de eculizumabe para ravulizumabe apresentou uma alteração mediana de -13,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Quadro 11.** Principais achados para avaliação e mudança da TFGe.

TFGe					
Autor, ano	Linha de base	26 semanas	~52 semanas	>1 ano	2 anos
Rondeau et al., 2020	10,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (4 – 80)*	29,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (-13 – 108)**	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Ariceta et al., 2021	22,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (10 – 84)*	80,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (0 – 222,0) **	94,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (10 – 230)**	Não avaliado	Não avaliado
Barbour et al., 2021	-	-	23 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (-13 – 95)**	Não avaliado	Não avaliado
Gäckler et al., 2021	14 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (11 – 17)*	79 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (50 – 109)*	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Tanaka et al., 2021	99,8 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (54,0 – 136,5)*	93,5 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (40,0 – 139,0)*	104 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (51,0 – 135,0)*	Não avaliado	Não avaliado
Shaefer et al., 2024	Pediatria 127,7 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (110,2 – 134,3)*	Não avaliado	Não avaliado	Pediatria 123,9 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (99,4 – 131,6)*	Não avaliado
	Adultos 47,4 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (33,3 – 74,7)*			Adultos 50,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> (32,4 – 69,0)*	
Dixon et al., 2024	-	Não avaliado	Não avaliado	Pop. Adulta 35,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> **	Pop. Pediátrica virgem de tratamento 82,5 mL/min/1,73m <sup>2</sup> **
	-				

	-			<b>Pop. pediátrica com tratamento prévio</b> -13,0 mL/min/1,73m <sup>2</sup> **
--	---	--	--	---

**Nota:** O estudo de Barbour et al., 2021 apresenta os resultados de extensão do estudo pivotal Rondeau et al., 2020. O estudo de Dixon et al., 2024 apresenta análise post hoc em dois anos dos estudos de Rondeau et al., 2020; Ariceta et al., 2021; e Tanaka et al., 2021. Os resultados da linha de base e em 26 semanas devem ser considerados conforme apresentado em Rondeau et al., 2020.

**Legenda:** m: metros; min: minutos; mL: mililitro; TFG: Taxa de filtração glomerular estimada; \*Mediana; \*\*Alteração mediana.

**Fonte:** Elaboração própria.

### Tempo de resposta completa à MAT.

O tempo de resposta completa à MAT foi avaliado por Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> e Gackler et al., 2021<sup>29</sup>. A mediana de tempo para resposta completa à MAT variou de 30 a 86 dias (Quadro 12).

**Quadro 12.** Principais achados para tempo para completar resposta MAT

Autor, ano	Tempo para completar a resposta MAT*
Rondeau et al, 2020	86 (IC 95%: 42 – indeterminado) dias
Ariceta et al., 2021	30 (IC 95%: 22 – 88) dias
Gäckler et al, 2021	31,5 (IC 95%: 9 – 46) dias

\*Mediana

**Fonte:** Elaboração própria.

### 6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos (EAs) graves

Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em 58 participantes. Foram relatados um total de 58 EAs decorrentes do tratamento em 20 (34%) participantes. Os EAs graves, decorrentes do tratamento, mais frequentes: hipertensão, pneumonia, hipertensão maligna, infecção do trato urinário, choque séptico e SHUa. Um (2%) paciente apresentou título positivo de anticorpo antidroga emergente durante o tratamento, mas sem impacto aparente na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança. Não houve relatos de infecção meningocócica. Três (5%) participantes tiveram EAs fatais (sendo dois choques sépticos e um caso de hemorragia cerebral) associados ao tratamento emergente. Nestas ocorrências, dois participantes com choque séptico já apresentavam quadro de infecção bacteriana com elevação de leucócitos e PCR, e ambos estavam em ventilação mecânica. O óbito associado a hemorragia cerebral foi associado ao quadro prévio de trombose arterial cerebral antes da primeira dose do medicamento.

Ariceta et al., 2021<sup>23</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em um estudo com 21 participantes. Dentre os participantes, 33 EAs foram considerados relacionados ao ravulizumabe, afetando 47% dos participantes. No total, 14

(67%) participantes apresentaram EAs graves, totalizando 31 ocorrências. Os EAs graves mais frequentes incluíram gastroenterite viral (9,5%) e dor abdominal (9,5%). Um paciente (5%), com 21,6 meses de idade, apresentou um EAs de grau 3 emergente ao tratamento, caracterizado por piora da anemia e uma crise hipertensiva que levou à descontinuação do uso do medicamento.

Barbour et al., 2021<sup>28</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em um estudo de extensão do Rondeau et al., 2020. No período de extensão, um total oito EAs adicionais foram associados ao tratamento, totalizando 66 EAs em 20 (34%) participantes. Além disso, foram notificados 84 EAs graves em 33 (57%) participantes, com maior prevalência de hipertensão e pneumonia.

Gäckler et al., 2021<sup>29</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em oito participantes após o início do tratamento. Entre os participantes, dois (25%) apresentaram um total de três EAs relacionados ao tratamento, incluindo artralgia e nasofaringite (classificados como não graves), além de uma infecção urinária. Não foram relatados EAs graves relacionados ao medicamento.

Tanaka et al., 2021<sup>24</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em dez participantes do estudo. Dois (20%) dos participantes apresentam EAs graves durante a infusão do medicamento, sem suspensão ou alteração do tratamento. Os EA relacionados ao tratamento mais frequentes foram infecção do trato respiratório superior (40%) e dor orofaríngea (30%).

Schönfelder et al., 2024<sup>31</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em 32 participantes do estudo. Dos participantes, 18 (57%) apresentaram EAs relacionados ao tratamento, sendo as infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório superior e cefaleia/tontura os mais frequentes. Não houve EA graves relacionados ao tratamento.

Schaefer et al., 2024<sup>30</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em 60 participantes do estudo. Os EAs relacionados ao tratamento ocorreram em dois (3%) dos participantes, sendo eles reação à infusão, dores de cabeça e fadiga. Devido aos EAs de dor de cabeça e fadiga, relatados anteriormente, um participante do estudo retornou para o uso de eculizumabe.

Dixon et al., 2024<sup>32</sup> avaliaram a segurança do ravulizumabe em extensão dos estudos Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>, Ariceta et al., 2021<sup>23</sup>, Barbour et al., 2021<sup>28</sup> e Tanaka et al., 2021<sup>24</sup> ao longo de dois anos de acompanhamento. Foram incluídos 92 participantes (58 adultos, 24 pacientes pediátricos virgens de tratamento e 10 pacientes pediátricos com troca de tratamento). No grupo da população adulta, 36 (62%) apresentaram 120 EAs graves e 21 (36%) tiveram 74 EAs relacionados ao tratamento, com descontinuação em três (5%) dos participantes devido a EAs; EAs fatais ocorreram em três (5%) participantes associados ao tratamento emergente, conforme relatado no estudo de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup>. No grupo pediátrico virgem de tratamento, 16 (67%) dos participantes apresentaram 42 EAs graves e 12 (50%) tiveram 47 EAs relacionados ao tratamento; a descontinuação ocorreu em dois (8%) participantes devido a EAs. No grupo pediátrico com troca de eculizumabe para ravulizumabe, um (10%) participante apresentou cinco EAs graves

e dois (20%) apresentaram cinco EAs relacionados ao tratamento. Durante a análise de dois anos, três (5%) adultos apresentaram um EA de sepse e 26 (28%) participantes apresentaram um EA grave relacionado a infecções e infestações em todos os grupos avaliados. A maioria dos EAs ocorreram durante o período inicial de avaliação (26 semanas).

Relatório preliminar

## 6.4 Análise de risco de viés

O demandante apresentou uma análise do risco de viés dos estudos de braço único por meio da ferramenta *Risk of Bias in Single Arm Studies assessment tool* (Figura 4).

**Figura 4.** Risco de viés dos estudos de braço único incluídos

Domínios	Questões sinalizadoras	Sim/Não/Não é possível dizer/Não relatado/Não aplicável				
		Rondeau et al., 2020	Arieta et al., 2021	Babour et al., 2021	Gackler et al., 2021	Tanaka et al., 2021
Viés de seleção	1. A seleção dos participantes foi consecutiva ou selecionada aleatoriamente da população?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	2a. Os critérios de elegibilidade foram claramente descritos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	2b. Se sim, os critérios de elegibilidade foram semelhantes aos de outros estudos na revisão que tinham um grupo de controle?	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de lead time / viés de tempo imortal	3. O tempo entre o início do acompanhamento dos resultados (recrutamento) e o início da intervenção foi adequadamente curto?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	4. Foi semelhante a outros estudos na revisão que tinha um grupo de controle?	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Confundimento por indicação	5. Os participantes do estudo estão em um estágio/gravidez semelhante de sua doença e têm fatores prognósticos semelhantes a outros estudos na revisão que tiveram um grupo de controle?	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer	Não é possível dizer
	Julgamento	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto
Viés de classificação incorreta / viés de informação	6. A dose (ou outros detalhes) da intervenção, tanto planejada quanto administrada, foi claramente descrita?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	7. A medição do resultado foi feita por um método confiável e válido (por exemplo, medida objetiva)?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés da recuperação natural/regressão à média	8. As variáveis de resultado foram medidas antes da intervenção (ou seja, desenho de série temporal interrompida com medições múltiplas, de desenho antes-depois)?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés devido a terapias adjuvantes	9. Há relatos adequados de terapias adjuvantes antes e durante o período do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de atrito	Perda desigual de participantes nos grupos em um estudo.	Não	Não	Não	Não	Não
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Relatos seletivos de resultados	Ocorre quando o resultado relatado é selecionado (com base na direção ou na magnitude do efeito, ou na significância estatística) entre as múltiplas estimativas de efeito de intervenção que foram calculadas pelos autores do estudo.	Não	Não	Não	Não	Não
	Julgamento	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

**Fonte:** Dossiê do demandante.

No entanto, trata-se de uma ferramenta nova, que não consta nas recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos<sup>33</sup>. Portanto, neste Relatório, os estudos de braço único não foram analisados, uma vez que não há ferramenta oficial para esta finalidade.

## 6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>34</sup>. Na análise do demandante, os desfechos apresentaram baixa certeza da evidência, principalmente devido avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, segundo a ferramenta "*Risk of Bias in Single Arm Studies assessment tool*".

A análise realizada pelo parecerista demonstrou que todos os desfechos apresentaram muito baixa certeza, uma vez que se tratava de estudos de braço-único, portanto, sem comparador. Segundo as premissas de análise para metodologia GRADE, sugere-se que estudos com esse delineamento devem ser avaliados como estudos observacionais, o que já implica em estudos com baixa certeza da evidência<sup>35</sup>. A impossibilidade de utilizar as ferramentas recomendadas pelo GRADE, na análise de viés, ROBINS-I ou ROB 2.0, contribuem para a redução da certeza da evidência e limita a análise em risco de viés grave.

Os resultados foram apresentados separadamente para as populações adulta e pediátrica (Tabela 3 e Tabela 4).

**Tabela 3.** Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta grade (parecerista) – população adulta.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza Geral das evidências	Taxas de eventos do estudo (%)		Impacto	
							Com sem comparador	Com Ravulizumabe		
<b>Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)</b>										
185 (5 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p><b>Barbour et al., 2021:</b> 61% dos participantes apresentaram resposta completa à MAT.</p> <p>Os estudos de <b>Rondeau et al., 2020</b> e <b>Gackler et al., 2021</b> demonstraram que 54% e 88% dos pacientes alcançaram a resposta completa à MAT. Nos estudos de <b>Schönfelder et al., 2024</b> e <b>Shaefer et al., 2024</b> não foram evidenciadas ocorrências de MAT após a inicialização do ravulizumabe.</p>			
<b>Interrupção da diálise</b>										
113 (3 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p><b>Barbour et al., 2021:</b> 77,3% dos pacientes não necessitaram de diálise ao final de 52 semanas de acompanhamento.</p> <p>No estudo de <b>Rondeau et al., 2020</b>, 78% participantes interromperam a diálise, e 100% dos participantes no estudo de <b>Gackler et al., 2021</b>.</p>			
<b>Qualidade de vida: avaliação da fadiga, utilizando o questionário do FACIT-F</b>										
105 (2 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p><b>Babour et al., 2021:</b> em relação a linha de base, ao final de 52 semanas os pacientes mantiveram aumento da qualidade de vida em 16,5 pontos (-17,0 – 50,0).</p> <p>No estudo de <b>Rondeau et al., 2020</b>, 44 pacientes apresentaram aumento mediano de 20,0 pontos (-16,0 – 48,0) em relação à linha de base.</p>			
<b>Avaliação e mudança da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)</b>										

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados
153 (4 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>Os estudos de Rondeau et al., 2021, Barbour et al., 2024 e Gacker et al., 2021 demonstraram aumento mediano em relação à linha de base.</p> <p>Shaefer et al., 2024 identificou um leve aumento da TFGe ao comparar o uso de eculizumabe com o acompanhamento após a transição para o ravulizumabe.</p>

#### Tempo de resposta completa à MAT

64 (2 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	O tempo mediano de resposta completa à MAT variou de 31,5 a 86 dias nos estudos de Rondeau et al., 2020 e Gackler et al., 2021 respectivamente
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	--

#### Normalização da contagem de plaquetas

185 (5 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>Os estudos de Rondeau et al., 2020, Shaefer et al., 2024, Barbour et al., 2024, Gackler et al., 2021 e Schönfelder et al., 2024 apresentaram aumento na contagem de plaquetas em relação a linha de base, para os períodos avaliados.</p>
--------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	--

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

185 (5 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>Os estudos de Rondeau et al., 2020, Barbour et al., 2024 e Gackler et al., 2021 apresentaram redução significativa dos níveis de LDH em relação à linha de base nos períodos avaliados.</p> <p>O estudo de Schaefer et al., 2024 demonstra uma baixa alteração em relação a linha de base nos níveis de LDH nos períodos avaliados.</p> <p>Schönfelder et al., 2024 para a população total do estudo apresenta alteração mediana considerável para os níveis de LDH, quando comparado o período avaliado em relação a linha de base. Entretanto, para 2 populações analisadas especificamente, não foi demonstrado mudanças estatisticamente significativas para o nível de LDH.</p>
--------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	---

#### Avaliação dos níveis da creatinina sérica em relação ao basal

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados
128 (3 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>59% dos pacientes apresentaram aumento de creatinina sérica em relação à linha de base no estudo de <b>Rondeau et al., 2020</b>.</p> <p>O estudo de <b>Schaefer et al., 2024</b> e <b>Schönfelder et al., 2024</b> não demonstraram mudanças estatisticamente significativas para o nível de creatina quando comparado o período avaliado em relação a linha de base.</p>
<b>Normalização dos níveis de hemoglobina</b>							
177 (4 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p><b>Rondeau et al., 2020</b> e <b>Barbour et al., 2024</b> demonstraram um aumento dos níveis de hemoglobina em relação à linha de base nos períodos avaliados.</p> <p>Os estudos de <b>Schaefer et al., 2024</b> e <b>Schönfelder et al., 2024</b> não demonstraram mudanças estatisticamente significativas para o nível de LDH quando comparado o período avaliado em relação a linha de base.</p>

#### Ocorrência de eventos adversos (EAs) graves relacionados ao tratamento

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados
185 (5 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○ Muito baixa	<p><b>Barbour et al., 2021:</b> um total 16 EAs adicionais foram associados ao tratamento, totalizando 66 EAs em 20 (34,5%) dos participantes. Além disso, teve-se 24 novos EAs graves, totalizando 24 EAs graves em 33 (56,9%) participantes, com maior prevalência de hipertensão e pneumonia.</p> <p><b>Gäckler et al., 2021:</b> 2 (25%) participantes apresentaram um total de 3 EAs relacionados ao tratamento, incluindo artralgia e nasofaringite (classificados como não graves), além de uma infecção urinária. Não foram relatados EAs graves relacionados ao medicamento. Não houve relatos de infecção meningocócica ou óbitos associados ao tratamento.</p> <p><b>Rondeau et al., 2020:</b> Foram relatados um total de 21 (36%) EAs graves decorrentes do tratamento, sendo os mais frequentes: hipertensão, pneumonia, hipertensão maligna, infecção do trato urinário, choque séptico e SHUa. 1 (1,7%) paciente apresentou título positivo de anticorpo antidroga emergente durante o tratamento, mas sem impacto aparente na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia ou segurança. Não houve relatos de infecção meningocócica. No primeiro mês de tratamento, 3 (5,2%) participantes tiveram EAs fatais emergentes do tratamento, sendo 2 choques sépticos e 1 hemorragia cerebral.</p> <p><b>Schönfelder et al., 2024:</b> 18 (57%) apresentaram EAs relacionados ao tratamento, sendo as infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório superior e cefaleia/tontura os mais frequentes.</p> <p><b>Schaefer et al., 2024:</b> os EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 2 (3,0%) dos participantes, sendo eles reação à infusão, dores de cabeça e fadiga. A troca do ravulizumabe pelo eculizumabe aconteceu por 1 (1,7%) participante, devido aos EAs de dores de cabeça e fadiga relatados anteriormente.</p>

Legenda: IC: intervalo de confiança; LDH: Desidrogenase láctica; EA: eventos adversos; MAT: microangiopatia trombótica.

#### Explicações

a. Estudo sem braço comparador.

**Tabela 4.** Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta grade (parecerista) – população pediátrica.

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados			
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral das evidências	Taxas de eventos do estudo (%)		Impacto	
							Com sem comparador	Com Ravulizumabe		
<b>Resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT)</b>										
27 (2 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	O estudo de Ariceta et al., 2021 apresenta resposta completa para MAT em quase todos os participantes do estudo. Shaefer et al., 2024 não evidencia ocorrências de MAT após a inicialização de ravulizumabe.			
<b>Interrupção da diálise</b>										
18 (1 estudo)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	No estudo de Ariceta et al., 2021 a interrupção da diálise ocorreu em 83% dos participantes no primeiro período relatado e em 100% no segundo período avaliado.			
<b>Qualidade de vida: avaliação da fadiga, utilizando o questionário do FACIT-F</b>										
28 (2 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<b>Ariceta et al., 2021:</b> demonstrou uma alteração considerável na qualidade de vida em relação à linha de base, nos dois tempos analisados.  <b>Tanaka et al., 2021:</b> apresentou mudança mínima de qualidade de vida em relação a linha de base, nos dois tempos avaliados.			
<b>Ocorrência de eventos adversos (EAs) graves relacionados ao tratamento</b>										

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados
	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	
37 (3 estudos)							<p><b>Ariceta et al., 2021:</b> 33 EAs relacionados ao ravulizumabe em 10 (47,6%) participantes. No total, 14 (66,7%) participantes apresentaram 31 EAs graves. Os EAs graves mais frequentes incluíram gastroenterite viral (2/21 (9,5%)) e dor abdominal (2/21 (9,5%)). Um paciente (4,8%) apresentou um EAs de grau 3 emergente do tratamento (piora da anemia e uma crise hipertensiva), que levou à descontinuação do medicamento. Não houve relatos de infecção meningocócica ou óbitos associados ao tratamento.</p> <p><b>Tanaka et al., 2021:</b> 2 (20%) dos participantes apresentam EAs grave durante a infusão do medicamento, sem suspensão ou alteração do tratamento para essas pessoas. Os EAs relacionados ao tratamento mais frequentes foram infecção do trato respiratório superior (4/10 (40%)) e dor orofaríngea (3/10 (30%)). Não houve relatos de infecção meningocócica ou óbitos associados ao tratamento.</p> <p><b>Schaefer et al., 2024:</b> EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 2 (3,0%) dos participantes, sendo eles reação à infusão, dores de cabeça e fadiga. 1 (1,7%) participante retornou para eculizumabe, devido aos EAs de dores de cabeça e fadiga. Não houve relatos de infecção meningocócica ou óbitos associados ao tratamento no período analisado.</p>

#### Avaliação e mudança da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	
37 (3 estudos)							<p><b>Ariceta et al., 2021</b> demonstrou um aumento da TFGe em relação à linha de base em todos os períodos avaliados.</p> <p>Os estudos de <b>Schaefer et al., 2024</b> e <b>Tanaka et al., 2021</b> não demonstraram alteração estatística significante em relação a linha de base.</p>

#### Tempo de resposta completa à MAT

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados
	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	
18 (1 estudo)							O tempo mediano de resposta completa à MAT foi de 30 dias (22 – 88) no estudo de <b>Ariceta et al. (2021)</b> .

#### Normalização da contagem de plaquetas

37 (3 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<b>Ariceta et al., 2021</b> e <b>Tanaka et al., 2021</b> demonstraram um aumento da contagem de plaquetas em relação à linha de base em todos os períodos avaliados.  <b>Schaefer et al., 2024</b> não identificou alterações da contagem mediana de plaquetas ao comparar o uso de eculizumabe com o acompanhamento após a transição para o ravulizumabe.
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	--

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

37 (3 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	O estudo de <b>Ariceta et al., 2021</b> demonstrou redução significativa dos níveis de LDH em relação à linha de base em todos os períodos avaliados. Já os estudos de <b>Tanaka et al., 2021</b> e <b>Schaefer et al., 2024</b> não demonstraram alteração estatística significante em relação a linha de base nos níveis de LDH nos períodos avaliados.
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	---

#### Avaliação dos níveis da creatinina sérica em relação ao basal

27 (2 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<b>Ariceta et al., 2021</b> demonstrou um aumento em ≥25% nos níveis de creatinina em grande parte dos pacientes, nos dois períodos avaliados.  <b>Schaefer et al., 2024</b> também apresentou aumento mediano no nível de creatinina ao comparar o uso de eculizumabe com o acompanhamento após a transição para o ravulizumabe.
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	---

## Avaliação da Certeza

## Sumário de Resultados

### Normalização dos níveis de hemoglobina

37 (3 estudos)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p><b>Ariceta et al., 2021 e Tanaka et al., 2021</b> demonstraram um aumento dos níveis de hemoglobina em relação à linha de base em todos os períodos avaliados.</p> <p>O estudo de <b>Schaefer et al., 2024</b> não demonstrou alteração estatística significante do nível de hemoglobina ao comparar o uso de eculizumabe com o acompanhamento após a transição para o ravulizumabe.</p>
-------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	---

Legenda: IC: intervalo de confiança; LDH: Desidrogenase láctica; EA: eventos adversos; MAT: microangiopatia trombótica.

### Explicações

a. Estudo sem braço comparador.

## **6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis**

O uso do ravulizumabe foi avaliado por oito estudos, incluindo ensaios clínicos não randomizados de braço único e estudos de coorte sem grupo comparador. As evidências demonstraram de forma geral, aumento significativo na resposta completa à MAT, além de melhorias nos parâmetros hematológicos e na função renal em comparação aos valores de base, nos períodos avaliados, tanto para a população adulta quanto pediátrica. O desfecho de qualidade de vida foi avaliado em alguns estudos e demonstrou melhora em relação à linha de base. Dentre as publicações incluídas, o estudo observacional de Schaefer et al., 2024<sup>30</sup> avaliou pacientes com SHUa que utilizaram eculizumabe por mais de três meses e posteriormente trocaram para ravulizumabe. Neste estudo, não foram relatados novos episódios de MAT ou mudanças significativas nos parâmetros hematológicos e na função renal.

Os EAs variaram de leves a graves, com três EAs fatais relatados nos estudos de Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> e Dixon et al., 2024<sup>32</sup> onde foram associados aos tratamentos emergentes, nestes casos associados ao quadro séptico prévio e hemorragia cerebral. No estudo de Schaefer et al., 2024<sup>30</sup>, um participante retornou ao uso de eculizumabe devido a EAs, como dores de cabeça e fadiga.

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo de estados transicionais de Markov para análise de custo-utilidade (ACU), com o objetivo de avaliar os custos e benefícios do medicamento ravulizumabe, em comparação com plasmaferese, no tratamento de pacientes com SHUa. A análise foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal *lifetime* para as populações pediátrica e adulta. Conforme recomendação do Ministério da Saúde, foram aplicadas taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos<sup>36</sup>.

O Quadro 13 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde<sup>36</sup>.

**Quadro 13.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-utilidade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Ravulizumabe versus plasmaferese	Adequado. O eculizumabe não está disponível no SUS para tratamento da SHUa <sup>25</sup> . Apesar de inexistir PCDT para orientar o tratamento da doença no SUS, as diretrizes recomendam a plasmaferese como opção de tratamento na ausência de eculizumabe.
<b>População em estudo e subgrupos</b>	[1] Pacientes adultos com SHUa e idade média de 29,7 anos  [2] Pacientes pediátricos com SHUa e idade média de 4,9 anos	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Os desfechos primários considerados para esta análise foram os custos diretos totais e a efetividade, medida em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e em anos de vida ganhos (AVG).	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Lifetime</i>	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e benefícios	Adequado
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde	Adequado
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• O custo de ravulizumabe foi definido pelo demandante e o custo da plasmaferese foi calculado.</li><li>• O custo de administração dos medicamentos foi retirado do SIGTAP, enquanto o custo da vacina meningocócica ACWY foi calculado pelo preço ponderado proveniente do Painel de Preços de compras federais.</li></ul>	Adequado

	<ul style="list-style-type: none"> <li>O custo do transplante renal e hemodiálise foram baseados no estudo de Silvia et al. (2016) e o custo do paciente com doença renal crônica por estágio foi baseado no estudo de Junior et al. (2021). Ambos na perspectiva do SUS</li> <li>A recidiva foi custeada como um evento de injúria aguda renal e o custo médio foi extraído do DATASUS reportando os valores médios das internações (AIHS) para os CIDs N17, N171, N172, N178, N179.</li> </ul>	
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Markov	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O horizonte de tempo foi ajustado para 70 anos na população adulta e 95 anos para a população pediátrica, a fim de capturar o custo e efetividade ao longo da vida (<i>lifetime</i>).</li> <li>A escolha da idade de entrada no modelo do caso-base é proveniente do Registro Brasileiro de SHUa e corresponde às idades médias dos pacientes incluídos no registro.</li> </ul>	Adequado
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise determinística e probabilística	Adequado

**Fonte:** elaboração própria.

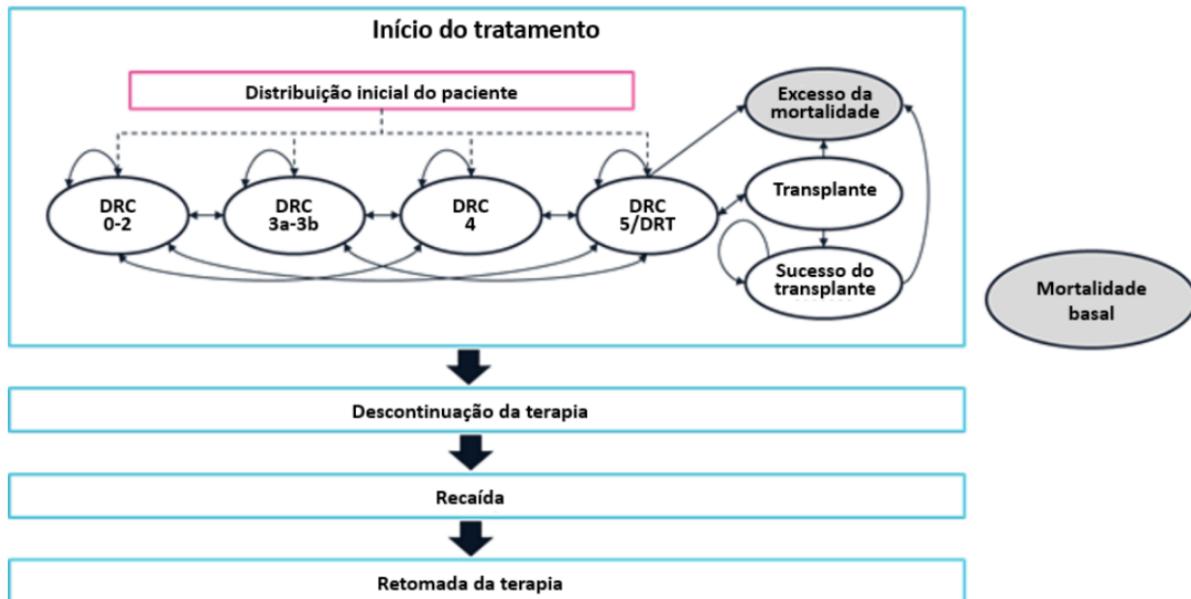
### 7.1.1 Descrição do modelo

O modelo de custo-utilidade proposto baseou-se em dez diferentes estados de saúde, quatro compreendendo a distribuição inicial dos pacientes segundo seu estágio de doença renal crônica (0-2, 3a-3b, 4 e 5/doença renal em estágio terminal), dois referentes ao transplante renal (ao ser transplantado e após o sucesso do transplante) um referente ao excesso de mortalidade (mortalidade por falha ao transplante, mortalidade inerente à doença renal crônica (DRC) e mortalidade inerente à SHUa [simplificado como em razão de dano renal progressivo]) e três relacionados à interrupção da terapia com ravulizumabe pelo paciente (o estado de descontinuação, o de recidiva e o de retomada do tratamento após recidiva) (

Figura 5).

O modelo foi elaborado com ciclos de 14 dias de duração, considerando os eventos significativos para o curso clínico dos pacientes e o período de monitoramento de pacientes com SHUa.

**Figura 5.** Esquema do modelo de Markov



**Nota:** Segundo o demandante, a mortalidade basal se refere à idade e o excesso de mortalidade se refere ao aumento do risco de morte devido à SHUa, DRC terminal, cirurgia de transplante e pós-transplante. Pacientes com recidivas retomam o tratamento, com doses de indução de ravulizumabe.

**Fonte:** Dossiê do demandante

### 7.1.2 Parâmetros clínicos e de efetividade

A população-alvo do estudo é composta por pacientes pediátricos e adultos com SHUa, os quais foram organizados em duas coortes distintas (pediátrica e adulta) devido às diferenças clínicas observadas entre esses grupos<sup>23,24,27</sup> (

Figura 6). A coorte pediátrica, por sua vez, foi subdividida em duas faixas etárias, levando em consideração que as fontes de evidências apresentam resultados variados entre essas faixas<sup>23,24</sup>. Os dados basais utilizados para o estudo foram extraídos do Registro Brasileiro de SHUa<sup>37</sup>.

Os pesos corporais utilizados foram baseados nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a população geral, divididos por sexo. Foram considerados os dados de idade informados para as coortes pediátrica e adulta. Para a coorte pediátrica, foi realizada uma ponderação de acordo com o número de pacientes, devido à divisão do grupo em duas faixas etárias<sup>38</sup>. A idade média dos pacientes pediátricos foi de 4,9 anos, com 45,7% do sexo feminino,

resultando em um peso médio ponderado de 18,1 kg. Já na coorte adulta, a idade média foi de 29,7 anos, com 65,0% dos participantes do sexo feminino, o que levou a um peso ponderado por sexo de 61,9kg<sup>38</sup>.

Os estágios da doença renal crônica foram definidos segundo a classificação da US National Kidney Foundation<sup>39</sup>.

**Figura 6.** Característica da linha de base de pacientes adultos e pediátricos ao entrar no modelo

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram estimadas com base nos dados agregados de pacientes no pré-tratamento com eculizumabe, obtidos dos estudos C08-003 e C10-004 (dados não publicados, mas disponibilizados no modelo econômico). Isso se deve ao fato de que as evidências clínicas sobre o ravulizumabe incluíam apenas o acompanhamento dos pacientes a partir do início da terapia, sem dados prévios ao tratamento.

Segundo o demandante, os dados individuais dos pacientes foram aplicados em um modelo estatístico de múltiplos estados, ajustados pelo tempo de acompanhamento até a coleta das informações, através do pacote “msm” do software R<sup>40</sup>. Dessa forma, as probabilidades foram consideradas tempo-dependentes durante o primeiro ano e, após esse período inicial, assumiu-se que as probabilidades se tornariam constantes (Figura 7 e Figura 8).

**Figura 7.** Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): estudos agrupados – adultos

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

**Figura 8.** Matriz de transição da plasmaferese para um ciclo (2 semanas): estudos agrupados – crianças

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

O demandante informa que foi considerado no modelo o excesso de mortalidade relacionado à SHUa. Este parâmetro está relacionado ao número de óbitos superior ao esperado. O demandante considerou como premissa o estudo de Coppo et al., (2010), que demonstrou que 47 dos 54 pacientes com SHUa sobreviveram ao final de 17,8 meses de acompanhamento, resultando em uma sobrevida de aproximadamente 87,0%. Outro estudo considerado, Noris et al., (2010), demonstrou uma sobrevida de 89,0% dos pacientes com SHUa ao final de três anos de acompanhamento <sup>6,12</sup>. A partir dos dados apresentados, o demandante realizou um ajuste da taxa de sobrevida conforme o tempo de acompanhamento, seis meses. A probabilidade de sobrevida foi recalculada e um valor médio entre as publicações foi considerado, 0,033 a cada seis meses. Ao final, após a conversão do valor para o ciclo (14 dias), o valor de 0,3% foi aplicado ao modelo em ambas as coortes, plasmaferese e ravulizumabe, para os indivíduos no estágio de 3-4 da DRC. Para os demais estágios de DRC (0-2 e 5) foi considerada a mortalidade geral.

De acordo com a análise do demandante, para a doença renal terminal (DRT), devido aos diversos fatores de risco e complicações da doença, os pacientes com DRT apresentam um risco significativamente maior de mortalidade em comparação com os estágios anteriores da doença<sup>41</sup>. Para modelar esse aumento de risco, foram utilizados dados da *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) sobre terapia renal substitutiva (TRS) na Europa e nos países do Mediterrâneo<sup>42</sup>. A probabilidade de sobrevida foi estimada por modalidade de tratamento, a partir do primeiro dia da terapia renal substitutiva, ou a partir do dia do transplante. O risco de mortalidade para DRT foi calculado a partir das estimativas ajustadas de sobrevida da coorte de 2008-2012, ao longo de cinco anos. A sobrevida média dos pacientes em TRS foi de 52,4% em cinco anos, o que, ao ser convertido para intervalos de duas semanas, resultou em uma taxa de mortalidade de 0,50%. O demandante assumiu que essa taxa de excesso de mortalidade se manteve constante após o primeiro ano no horizonte temporal analisado.

A partir de um painel DELPHI com especialistas em SHUa, conduzido pela AstraZeneca, o demandante considerou que pacientes não manejados com inibidores de C5 não são considerados candidatos ao transplante renal, devido a elevada chance de perda do enxerto. Essas informações são confirmadas por meio dos estudos de Noris et al. (2009)<sup>43</sup> e Nester et al. (2015)<sup>44</sup>. Neste contexto, foi considerado que para os indivíduos em tratamento com plasmaferese, caso atinja a DRC no estágio 5/DRT, deve ser realizada a terapia renal substitutiva até o óbito.

A matriz de Markov final para plasmaferese é retratada nas

Figura 9 e

Figura 10, representando a matriz de transição completa para a coorte pediátrica e adulta.

**Figura 9.** Matriz de Markov final para plasmaferese – crianças

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

**Figura 10.** Matriz de Markov final para plasmaferese – adultos

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

### 7.1.2.1 Ravulizumabe

#### Estágios de transição na DRC

Segundo o demandante, para a progressão da DRC em pacientes tratados com ravulizumabe foram utilizados dados dos estudos de Rondeau et al. (2020)<sup>27</sup>, Ariceta et al. (2021)<sup>23</sup> e Tanaka et a. (2021)<sup>24</sup> para crianças virgens de tratamento ou pré-tratadas<sup>23,24,26</sup>. O cálculo das matrizes de transição no estágio da DRC foi tratado como um fator ordenado, sendo modelado por meio de regressões ordinais, utilizando uma função de ligação probit. As funções de ligação probit são aplicadas quando a variável dependente é qualitativa binária, enquanto as variáveis independentes podem ser contínuas ou categóricas. Essa função transforma a probabilidade de um evento ocorrer dentro do intervalo de 0 a 1 e é modelada usando uma distribuição normal padrão. No modelo, o demandante empregou a função de ligação probit (modelo de regressão) para estimar a progressão da DRC de estágios menos graves para o mais avançado.

As covariáveis incluídas no modelo foram tempo (em dias) e uma variável lag, ou variável defasada para DRC. A variável lag tem como objetivo capturar os efeitos passados do estágio da doença renal e o seu comportamento atual. Isso é especialmente importante em modelos de séries temporais, onde o valor de uma variável em um período pode ser influenciado por seus valores em períodos anteriores. No modelo, a variável lag corresponde ao estágio da DRC de cada paciente na medição anterior (não definido para a primeira medição), permitindo acompanhar o histórico dos paciente conforme eles progredem do tempo t-1 para o tempo t. Além disso, essa estrutura possibilita a estimativa de probabilidades de transição que são dependentes do tempo entre os diferentes estágio de DRC em qualquer ponto do acompanhamento (Figura 11).

**Figura 11.** Fórmula para cálculo do estágio da DRC em um dado momento de interesse

$$\text{Estágio}_\text{DRC} \sim \text{Tempo} + \text{lag}_\text{DRC}$$

**Fonte:** Dossiê do demandante

De acordo com o demandante, essas análises de regressão foram limitadas às primeiras 52 semanas, devido aos dados de acompanhamento disponíveis. Após esse tempo, as matrizes de transição foram tratadas como independentes do tempo (consideradas constantes) ao longo do horizonte temporal. No cenário base, o mesmo ponto temporal foi aplicado como ponto de corte em ambos os braços (1 ano). A fórmula para aplicação da função probit e variável lag encontra-se na Figura 12.

**Figura 12.** Fórmula para cálculo do estádio da DRC em um dado momento de interesse

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

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

O demandante relata que nenhum pressuposto foi adotado sobre quais estágios de DRC os pacientes eram elegíveis, desta forma, os pacientes poderiam fazer a transição entre qualquer estágio a qualquer momento.

A matriz de covariância de ravulizumabe é retratada nas Figura 13 e Figura 14.

**Figura 13.** Matriz de covariância de ravulizumabe: Estudo Rondeau et al. (2020) – adultos

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

**Figura 14.** Matriz de covariância de ravulizumabe: estudo Ariceta et al. (2021) – crianças

Rótulo	Coeficiente	Erro padrão	Tempo	DRC_lag_3	DRC_lag_4	DRC_lag_5	2 3	3 4	4 5
time	0,0015	0,0013	0,0000	0,0001	0,0001	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
avalc_la_g3	2,2534	0,4873	0,0001	0,2374	0,2131	0,2140	0,2040	0,2193	0,2177
avalc_la_g4	3,5056	0,5210	0,0001	0,2131	0,2714	0,2464	0,2129	0,2500	0,2581
avalc_la_g5	5,1989	0,5601	0,0002	0,2140	0,2464	0,3137	0,2174	0,2541	0,2832
0-2 3	2,0313	0,4745	0,0002	0,2040	0,2129	0,2174	0,2252	0,2280	0,2283
3 4	3,4911	0,5239	0,0002	0,2193	0,2500	0,2541	0,2280	0,2745	0,2694
4 5	4,7254	0,5553	0,0002	0,2177	0,2581	0,2832	0,2283	0,2694	0,3083

**Fonte:** Dossiê do demandante

Além do excesso de mortalidade na DRC, o demandante apresentou probabilidades sobre o excesso de mortalidade por SHUa. A premissa considerou os estudos conduzidos por Rondeau et al., 2020<sup>27</sup> e Ariceta et al., 2021<sup>23</sup>, onde foram relatadas quatro mortes na população adulta e nenhuma na pediátrica. Diante disso, o demandante se baseou na avaliação do ravulizumabe pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>45</sup>, onde foi utilizado um coeficiente de 0,204% por ciclo, representando a probabilidade de ir para o estado de excesso de mortalidade a partir da DRC em estágio 5<sup>45</sup>. Uma vez que não foram relatados óbitos na população pediátrica, o excesso de mortalidade por SHUa não foi considerado no ACU desta população.

Conforme abordado anteriormente neste Relatório, o transplante renal é indicado apenas para pacientes em estágio 5 da DRC ou com DRT que estejam em tratamento com inibidores do complemento. O tempo médio de espera para o transplante foi considerado como 34 meses, com uma taxa de sucesso de 84,6% após a terapia com o inibidor<sup>18</sup>. Desta forma, o demandante assumiu que caso o transplante não seja bem-sucedido, o paciente retorna ao estágio 5 da DRC/DRT ou pode evoluir para óbito em decorrência do procedimento, sendo a mortalidade nesses casos estimada em 0,05% a cada duas semanas<sup>42</sup>. Para pacientes com transplante bem-sucedido, a probabilidade de morte foi considerada como 0,032% no mesmo período<sup>18</sup>.

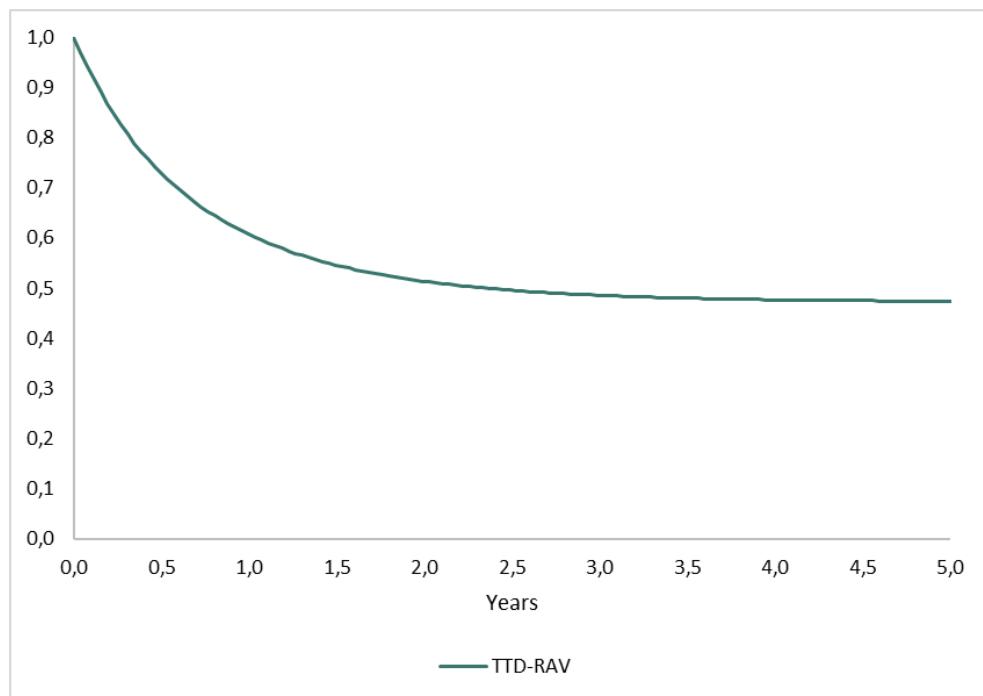
### Descontinuação do tratamento

A descontinuação do tratamento foi considerada no modelo apresentado. Segundo o demandante, utilizou-se duas estratégias para modelar a possibilidade de descontinuação do tratamento: dados do Registro Global de SHUa (ambas as coortes: adulta e pediátrica) e o Registro Brasileiro de SHUa cruzado com recomendações de especialistas consultados pela AstraZeneca (somente adultos)<sup>46</sup>.

Para estimar as probabilidades de descontinuação do tratamento a partir do Registro Global de SHUa foi realizada a extrapolação de curvas de descontinuação terapêutica a partir de distribuições paramétricas. Foram testadas as curvas de sobrevida nos modelos gama generalizada, exponencial, Gompertz, log-normal, log-logística e Weibull. A seleção da curva mais adequada foi realizada de acordo com as recomendações do NICE TSD 14.91<sup>45</sup>. Para escolha, o demandante

associou à inspeção visual à comparação conforme os critérios Akaike (AIC) e critérios de informação Bayesiano (BIC) para determinar o modelo que melhor se ajusta ao Kaplan-Meier dos dados de descontinuação obtidos.

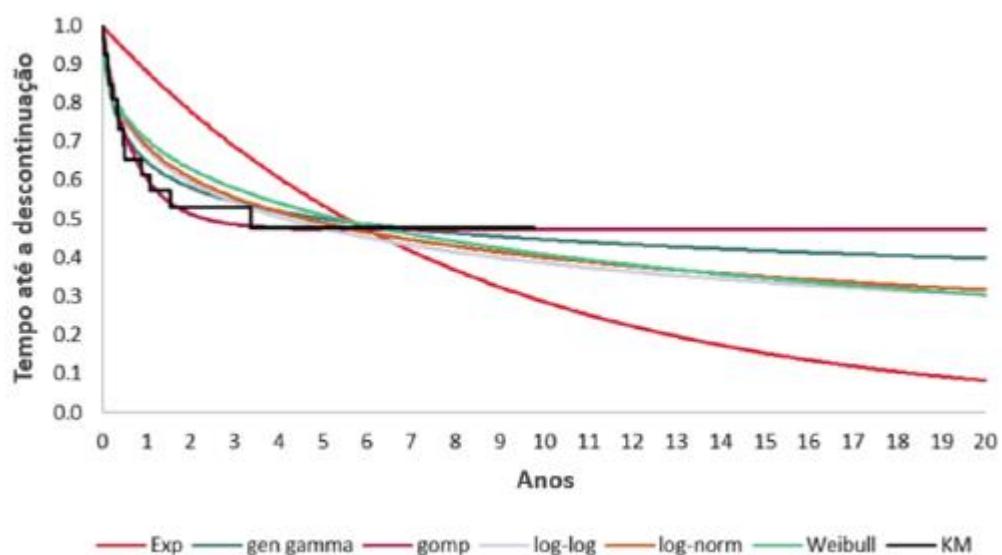
**Figura 15.** Curva de descontinuação com tratamento - registro SHUa



**Legenda:** TTD-RAV: Tempo para descontinuação do tratamento – ravulizumabe.

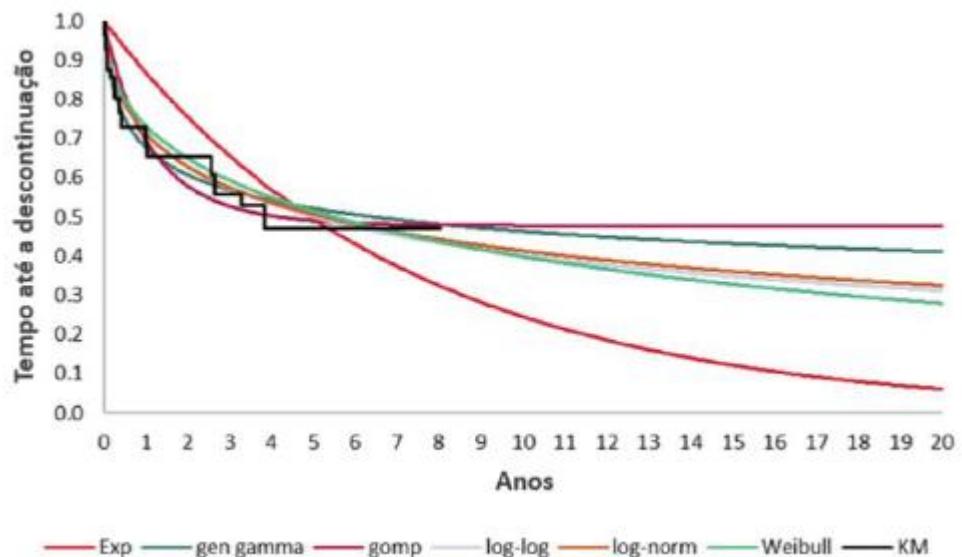
**Fonte:** Modelo econômico – Demandante.

**Figura 16.** Curvas paramétricas de descontinuação – registro global de SHUa: população adulta (demandante)



**Fonte:** Dossiê do demandante

**Figura 17.** Curvas paramétricas de descontinuação – registro global de SHUa: população pediátrica (demandante)



**Fonte:** Dossiê do demandante

Após inspeção visual e parâmetros, a curva de Gompertz foi selecionada (

Figura 18 e Figura 19).

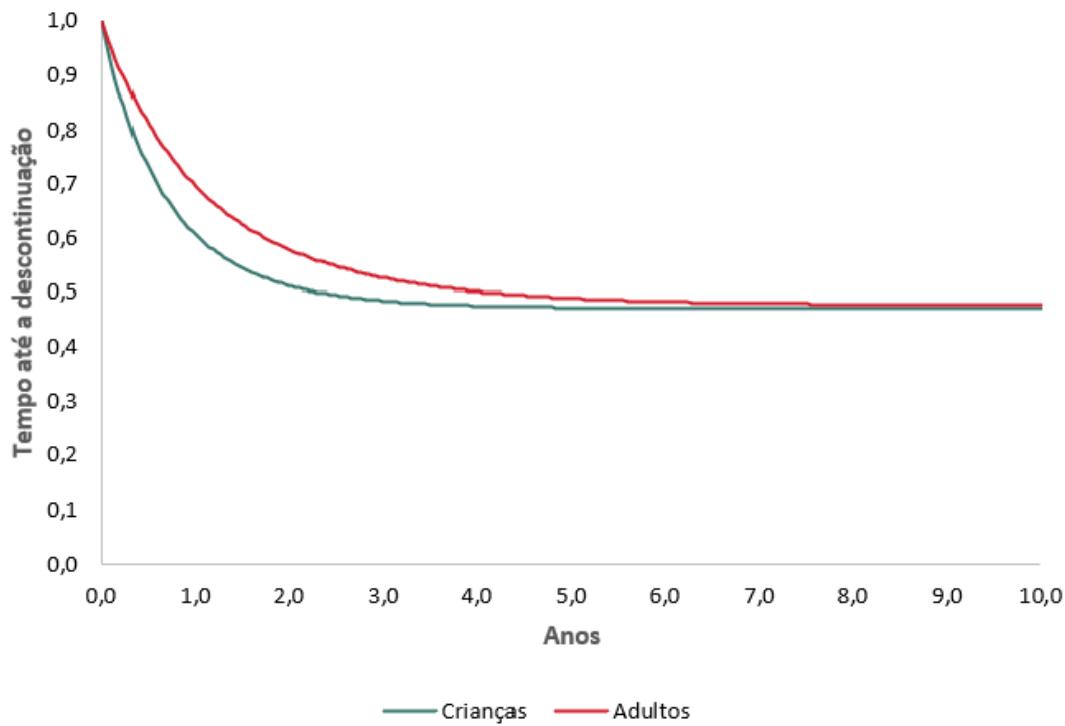
**Figura 18.** Descontinuação de ravulizumabe: AIC e BIC – Registro Global de SHUa

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante

**Figura 19.** Curvas paramétricas de descontinuação utilizadas no modelo



Fonte: Dossiê do demandante.

Apesar de ter sido demonstrada a extrapolação de curva para descontinuação na população pediátrica, o demandante relatou após consulta com painel de especialistas e verificação do Registro Brasileiro de SHUa que a descontinuação em pacientes pediátricos não é recomendada. Por esse motivo, não foi realizada a modelagem para coorte pediátrica.

Na população adulta, a descontinuação só foi considerada caso houvesse tratamento por pelo menos seis meses. Segundo o demandante, 11,2% descontinuariam o tratamento somente após um ano, apresentando taxa mensal de descontinuação constante de 0,93%. Após conversão da taxa para ciclo, obteve-se 0,43%, aplicado somente após seis meses de tratamento e de forma constante até o fim do horizonte de tempo.

### Recidiva do tratamento

O demandante considerou que pessoas em tratamento de SHUa podem apresentar recidiva da doença. Esta recidiva foi descrita em 14 estudos que avaliaram pessoas em uso de eculizumabe. A partir disso, assumiu-se que pessoas em uso de ravulizumabe também podem apresentar recidiva ao tratamento. Por meio de uma meta-análise foi obtido o resultado da estimativa agregada de recidiva de 25,45% pessoas-ano. O demandante relata que foi considerado o peso dos estudos, atribuído pela meta-análise para o cálculo ponderado de tempo médio de acompanhamento dos estudos, resultando em 2,6 anos ou 30 meses. Considerando os dados de taxa de recidiva em 30 meses, foi calculada a probabilidade de recidiva em duas semanas de 0,45%.

## Mortalidade geral

O modelo adotou um horizonte temporal *lifetime*, justificado pelo demandante devido ao fato de a SHUa ser uma doença crônica que afeta pacientes de diferentes faixas etárias, desde a infância até a vida adulta.

Neste modelo, além da mortalidade excessiva associada à SHUa, que pode ocorrer pela progressão para DRT ou por complicações no transplante, foi considerada a mortalidade geral (

Figura 5). A mortalidade geral foi incluída para os demais estágios da doença. Para estes, utilizou-se a tábua de mortalidade mais recente do IBGE, considerando as distribuições etárias dos pacientes incluídos nos ensaios com ravulizumabe, para determinar a sobrevida média da população geral com a mesma faixa etária.

### 7.1.2.2 Utilidade

O demandante apresentou os dados de utilidade para a população adulta a partir de estudos em pessoas com doença renal nos estágios 2, 3a e 3b, 4 e 5 na população do Reino Unido<sup>47</sup>. Uma vez que não estão disponíveis valores de utilidade para população >65 anos, o demandante usou um modelo de regressão linear para estimar os valores de utilidade na população >65 anos. Para a população pediátrica, o mesmo método foi utilizado na população pediátrica para estimar os valores de utilidade na população com idade entre 0 a 17 anos.

Após aplicar o método de regressão, o valor médio na população geral foi 0,859 para adultos e 0,930 para crianças. Na ausência de dados de utilidade na população pediátrica, assumiu-se para os estados DRC 0-2 a utilidade média da população geral pediátrica, e para os demais estados utilizou-se os valores de utilidade para a população adulta para calcular o decremento entre os estágios de DRC (Figura 20). Em pacientes com recidiva da doença, adotou-se a desutilidade de 0,1.

**Figura 20.** Utilidades aplicadas aos estados de saúde - modelo demandante

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.1.2.3 Custos

Os custos assumidos no modelo consideraram o custo da terapia com ravulizumabe e plasmaferese, bem como os custos associados aos respectivos tratamentos.

## Ravulizumabe

O custo do tratamento com ravulizumabe foi considerado com base no ajuste de peso do paciente. O ajuste de peso considerou somente a população pediátrica, uma vez que variações de altura e peso podem acontecer até a idade adulta. Para a população adulta, assumiu-se que o peso dos adultos fica dentro da faixa inicial posológica ao entrar no modelo, nesta análise entre 60 kg e 100 kg (peso médio de 61,8 kg). Neste contexto, foi considerado o custo de R\$ 13.688,73 por frasco de medicamento associado ao custo de infusão de R\$ 0,63.

Pacientes com previsão de uso de ravulizumabe devem ser vacinados duas semanas antes de iniciar o tratamento contra os sorogrupo A, C, Y, W135 e B, que são os sorogrupo meningocócicos patogênicos mais comuns. Entretanto, sabendo que as diretrizes nacionais de imunização são quem determinam o esquema vacinal, o demandante optou por assumir a mesma recomendação do PCDT de hemoglobinúria paroxística noturna, que preconiza o uso de vacina conjugada ACWY e reforço da dose a cada cinco anos. Desta forma, o demandante considerou o custo médio de R\$ 66,61 por vacina conforme Painel de Preços de compras do governo federal em compras realizadas em 2022.

## Plasmaferese

Para o custo de plasmaferese, o demandante considerou o valor do procedimento 03.06.02.001-7 – AFERESE TERAPEUTICA segundo o SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde), no valor de R\$ 197,04, e multiplicado por fator de correção de 2,8 para compor os gastos pelas três esferas da saúde, totalizando um valor de R\$ 551,70. Para o valor das bolsas, o demandante considerou o valor do plasma fresco congelado segundo o trabalho publicado por Costa & Arrais (2018) e os valores obtidos por meio da Portaria 1.469/2006 foram corrigidos pelo IPCA de fevereiro de 2024, no valor de R\$ 345,18<sup>48</sup>. Para modelagem, foi considerado que cada bolsa teria, em média, 200 mL.

## Descontinuação terapêutica

Para a descontinuação terapêutica, o demandante assumiu como premissa as informações encontradas na literatura para o medicamento eculizumabe e assumiu o mesmo comportamento para os pacientes em uso de ravulizumabe. Desta forma, pacientes que descontinuam o tratamento devem ter monitorização da função renal uma vez por semana (ou seja, 24 eventos de monitorização por período de seis meses) utilizando tiras reagentes de urina. O custo da monitorização foi baseado no CATMAT 300560 no período de 2022 até 2023 de R\$ 0,83 por tira. Adicionalmente, foi considerado o custo com hemograma completo SIGTAP 02.02.02.038-0 – hemograma completo, com um valor de R\$ 4,11. Ao todo, foi considerada uma frequência de duas monitorizações com tiras por semana e para o hemograma completo, foi considerado um exame a cada três semanas.

## Recidiva

A recidiva foi prevista pelo demandante no custo do tratamento e foi atribuída ao possível agravamento da função renal. Neste contexto, foi considerado o custo do tratamento de injúria renal a partir dos CIDs N170, N171, N172, N178 e N179 e o valor médio de R\$ 2.461,97 encontrado nas Autorizações de Procedimentos de Alto Custo (APAC) aprovadas em 2022.

### Retomada do tratamento

Pacientes em uso de ravulizumabe que reiniciam o tratamento devido à recidiva necessitam de medicamentos, administração e vacina. No modelo, considerou-se que os pacientes estarão em tratamento por toda a vida. Entretanto, existe a possibilidade de que o paciente descontinue novamente o tratamento. Para esses pacientes, considerou-se que o custo total por paciente envolve alguns fatores, tais como: o momento de reinício do tratamento, o peso do paciente e a taxa de descontos. O tempo médio de duração do tratamento foi calculado com base na sobrevida média específica do tratamento em cada ciclo do modelo. Assim, se na entrada do estado de saúde para reiniciar o tratamento, a sobrevida média para adultos com ravulizumabe for de 28,8 anos, o valor será cruzado com o custo total por paciente do tratamento com ravulizumabe durante 28,8 anos.

O demandante justificou que estes ajustes serão balizados com a mortalidade em excesso para plasmaferese e ravulizumabe, além da mortalidade basal para ambos os braços.

### Estado de Saúde

O demandante também considerou os custos relacionados aos desfechos renais, como o tratamento da DRC, hemodiálise e transplante. Para o cálculo desses custos, foi utilizado o valor da APAC para pacientes com doença renal. Os custos clínicos, laboratoriais e de diálise foram baseados no estudo de Junior et al., 2021, que estimou esses valores ao longo de quatro anos sob a perspectiva do SUS. Os valores reportados foram divididos por quatro para estimar o custo anual, e posteriormente corrigidos pela inflação com base no IPCA (Figura 21).

**Figura 21.** Custo com doença renal crônica e doença renal terminal

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### Diálise e transplante renal

Segundo o demandante, com base em um painel de especialistas conduzido internamente, a diálise e a hemodiálise são realizadas exclusivamente em pessoas com DRC no estágio 5, até que essas recebam um transplante,

caso haja indicação. Nesse cenário, ao custo da DRC estágio 5/DRT soma-se o custo da diálise, e somente após a migração para o estado de transplante, aplica-se o custo correspondente ao transplante.

Para estimar os custos da hemodiálise e do transplante em um horizonte temporal de um ano, foram utilizados os dados do estudo de Silva et al., 2016, que comparou os custos da hemodiálise com os do transplante renal no primeiro ano e nos anos subsequentes. Os valores das terapias renais substitutivas incluem procedimentos médicos, cirúrgicos, acompanhamento e exames laboratoriais, conforme descrito no estudo.

Os custos referentes à hemodiálise e ao transplante, tanto no primeiro ano quanto nos anos subsequentes, foram corrigidos pelo IPCA até fevereiro de 2024 (Figura 22). No cálculo do custo do primeiro ano de hemodiálise, foi incluído o valor da confecção de fístula arteriovenosa, estimado em R\$ 859,20 para o procedimento 04.18.01.003-0 do SIGTAP, com a aplicação de um fator de correção (2,8).

**Figura 22.** Custos do primeiro ano de hemodiálise e transplante renal

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Considerando que o modelo foi planejado em ciclos de 14 dias, o demandante apresentou os custos pra cada ciclo de duas semanas conforme figura abaixo:

**Figura 23.** Custos dos estados de saúde por ciclo (demandante)

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Além dos custos apresentados, o demandante considerou os custos de acompanhamento de pessoas com SHUa, o levantamento dos custos foi feito por meio de uma painel de especialistas. Os custos de acompanhamento foram divididos em cinco momentos:

- Entre três e doze meses do diagnóstico (Figura 24);
- Após 12 meses do diagnóstico (Figura 25);
- Acompanhamento após o transplante (Figura 26);
- Acompanhamento após descontinuar com ravulizumabe (Figura 28).

**Figura 24.** Acompanhamento em até três meses após o diagnóstico

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 25.** Acompanhamento entre três e doze meses após o diagnóstico

Descrição	Plasmaferese			Inibidor do sistema complemento		
	DRC Grau <3	DRC Grau 4-5	Hemodiálise	DRC Grau <3	DRC Grau 4-5	Hemodiálise
Periodicidade das consultas	Trimestral	Mensal	Mensal	Mensal até 6 meses, após a cada 2 a 3 meses	Mensal até 6 meses, após bimensal	Mensal
Periodicidade dos exames	Trimestral	Mensal	1,5	Mensal até 6 meses, após a cada 2 a 3 meses	Mensal até 6 meses, após bimensal	Mensal
Emergência <sup>2</sup>	0,5	60-70%	0,3	10%	10%	10%
Internação hospitalar	Adulto: 2 internações por 14 dias Crianças: 5 internações por 14 dias cada	Adulto: 1 a 2 internações a cada 6 meses por 14 dias Crianças: 5 internações por 14 dias cada	Adultos: 80% internam 1 vez a cada 6 a 12 meses por 14 dias; 20% internam a cada 3 meses por 10 dias Crianças: 5 internações por 14 dias cada	Adulto: 3 dias de internação Pediátrico: 5 dias de internação	Adulto: 5 dias de internação Pediátrico: 10 dias de internação	Adulto: 7 dias de internação Pediátrico: 14 dias de internação

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 26.** Acompanhamento 12 meses após o diagnóstico

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

Legenda: (\*) População pediátrica, nesta faixa etária apenas dois especialistas votaram; 2:0 a 5% dos pacientes que iniciam o tratamento em até 48 h irão dialisar, em média os pacientes adultos dialisam por 2,5 anos (entre 2 e 5 anos) até transplante e as crianças em média aguardam por 6 meses para o transplante renal; Emergência3: % de pacientes que buscam avaliações na emergência no período; \*\*\* Pacientes devem usar profilaxia antibiótica (ciprofloxacin) e vacinação contra meningococo; DRC: Doença Renal Crônica.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 27.** Acompanhamento de transplantados

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 28.** Acompanhamento de pacientes descontinuados no grupo ravulizumabe

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Ao final, foram apresentados todos os custos relacionados ao acompanhamento de pacientes com SHUA estimados pelo painel de especialistas. Os custos advindos da tabela SIGTAP foram ajustados pelo fator de correção de 2,8 (Figura 29).

**Figura 29.** Custos levantados pelo painel de especialistas

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.1.3 Considerações sobre a análise de custo-utilidade

A SHUa é uma doença grave, com acometimento multissistêmico e tornando complexa a condução de modelos econômicos que contemplem todas as manifestações clínicas e estados de saúde possíveis. No modelo proposto pelo demandante, foram priorizados os desfechos renais e custos associados a estes para a composição dos estados de saúde. Os estados de saúde refletem, apesar de suas limitações, as condições clínicas dos pacientes. Assim, o modelo foi considerado adequado frente aos dados disponíveis e tratando-se de uma condição rara.

Considerando a história natural da doença, a expectativa de vida das pessoas afetadas por SHUa pode ser expressivamente afetada. No modelo apresentado pelo demandante, o horizonte temporal da ACU foi definido em *lifetime*, considerando a expectativa de vida da população brasileira por meio da tábua de mortalidade do IBGE para o ano de 2021. Entretanto, a análise dos desfechos clínicos e consequências econômicas do SHUa em um horizonte

temporal longo pode inserir viéses nos resultados, já que os dados disponíveis levam em consideração os estudos pivotais com avaliação em 26 e 52 semanas de acompanhamento<sup>27,28</sup>. Além disso, as probabilidades de transição entre os estados de saúde foram estimadas com base nos dados agregados de pacientes no pré-tratamento com eculizumabe, obtidos dos estudos C08-003 e C10-004 (dados não publicados, mas disponibilizados no modelo econômico).

Outro aspecto que pode inserir incertezas no resultado do modelo está relacionado aos dados de mortalidade da população após o transplante renal. Recomenda-se, sempre que possível, que os dados de mortalidade sejam um reflexo da população local. No modelo, a utilização de dados de mortalidade em pessoas com transplante renal, pode não refletir o comportamento da doença na população brasileira. Para o ajuste do modelo, recomenda-se o uso dos estudos nacionais Gomes et al., 2016<sup>49</sup> para o cálculo de mortalidade (Quadro 14).

**Quadro 14.** Mortalidade excessiva em pessoas após transplante renal

Mortalidade	Pontual	Mínimo	Máximo
Sobrevida após o primeiro transplante em 1 ano	97,6%	97,3%	97,8%
Sobrevida após o primeiro transplante em 5 anos	85,3%	84,6%	86,0%

Fonte: Adaptado de Gomes et al., 2016.

Na ausência de dados específicos sobre a taxa de sucesso pós-transplante e o excesso de mortalidade após o transplante na população em uso de ravulizumabe, o demandante utilizou os dados disponíveis para eculizumabe, um medicamento da mesma classe terapêutica. Embora essa abordagem possa ser considerada um fator limitante, foi avaliada como adequada, porém com ressalvas, devido à ausência de informações mais precisas sobre o ravulizumabe. Outro ponto importante, refere-se aos dados de utilidade considerados no modelo. A seleção de dados de qualidade de vida para ACU deve ser realizada de maneira criteriosa, garantindo a validade dos dados para a população-alvo. Para a população com doença renal em estágio 2 e 3a-3b, o demandante utilizou o estudo de Cooper et al., 2021<sup>47</sup>, que mediou a utilidade na DRC em pacientes do Reino Unido. No estudo, a utilidade média foi superior a utilidade média da população brasileira (0,824) (Figura 20).

Considerando a ausência de informações sobre dados de utilidade em pessoas com doença renal em estágio 2, 3 e 4, foi aplicada a conversão dos valores de utilidade conforme as Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Avaliações Econômicas (2023)<sup>50</sup>. Para conversão dos valores, foram considerados os dados de utilidade média da população geral brasileira (0,824)<sup>51</sup> e Reino Unido (0,84)<sup>52</sup>. O cálculo para conversão dos valores de utilidade para a população brasileira encontra-se representado abaixo:

$$\text{Multiplicador} = \frac{\text{utilidade média da população brasileira}}{\text{utilidade média da população Reino Unido}}$$

$$Multiplicador = \frac{0,824}{0,840}$$

$$Multiplicador = 0,9809$$

A partir do valor de multiplicador e com os valores de utilidade na DRC da população do Reino Unido, foi possível encontrar a estimativa de utilidade para a população brasileira. Para isso, utilizou-se a multiplicação a seguir:

$$Utilidade na DRC pop. brasileira = 0,9809 \times utilidade na DRC no Reino Unido$$

Para os indivíduos com DRC estágio 5 e transplante, foram considerados os valores apresentados no estudo de Alvares et al., 2013<sup>53</sup>.

Os valores de utilidade encontrados e inseridos ao modelo encontram-se dispostos na tabela abaixo:

**Tabela 5.** Utilidades reajustadas pelo parecerista

Estado de saúde	Utilidade	Utilidade	Fonte
	Reino Unido	Brasil	
<b>Estágio 2</b>	0,8590	0,8425	Conversão*
<b>Estágio 3a – 3b</b>	0,8085	0,7930	Conversão*
<b>Estágio 4</b>	0,7478	0,7335	Conversão*
<b>Estágio 5</b>	0,7377	0,6900	Alvares et al., 2013 <sup>53</sup>
<b>Transplante</b>	0,7100	0,7300	Alvares et al., 2013 <sup>53</sup>
<b>Sucesso de transplante</b>	0,8200	0,8043	Conversão*

\*Conversão realizada conforme orientações das Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Avaliações Econômicas (2023).

**Fonte:** Elaboração própria.

Apesar destas limitações e dada a ausência de alguns dados diretos para aplicação ao modelo, considerou-se que a ACU apresentada está adequada à perspectiva do SUS e à proposta de solicitação de incorporação. Ajustes foram realizados conforme as sugestões sobre a mortalidade de pessoas com transplante renal e utilidade nos estágios da DRC e transplante. O novo resultado da ACU encontra-se disponível na Tabela 6 e Tabela 7. Os resultados indicam que a RCUI excede o limiar de custo-efetividade proposto pelo Ministério da Saúde para tratamentos em doenças raras<sup>54</sup> (até três vezes o limiar de R\$ 40.000). A menor RCUI apresentada (modelo de aquisição por importação direta) supera em cerca de 8,5 vezes o limiar de custo-efetividade proposto (Tabela 6).

#### 7.1.4 Resultados

No modelo apresentado pelo demandante na população adulta e em um horizonte temporal de *lifetime* o resultado de RCUI foi de R\$ 1.262.212 por QALY. O custo incremental com a incorporação do ravulizumabe é de R\$ 5.467.446 com um QALY incremental de 4,33 (Figura 30).

**Figura 30.** Resultados da avaliação econômica na população adulta conduzida pelo demandante

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

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

No modelo para população pediátrica, os pacientes entram aos 4,7 anos e são acompanhados *lifetime*. Neste modelo, o custo de incremental com a incorporação do ravulizumabe é R\$ 7.585.435,00 e o RCUI R\$ 824.036 por QALY. O QALY incremental nesta população foi 9,21 (Figura 31).

**Figura 31.** Resultados da avaliação econômica na população pediátrica (análise conduzida pelo demandante)

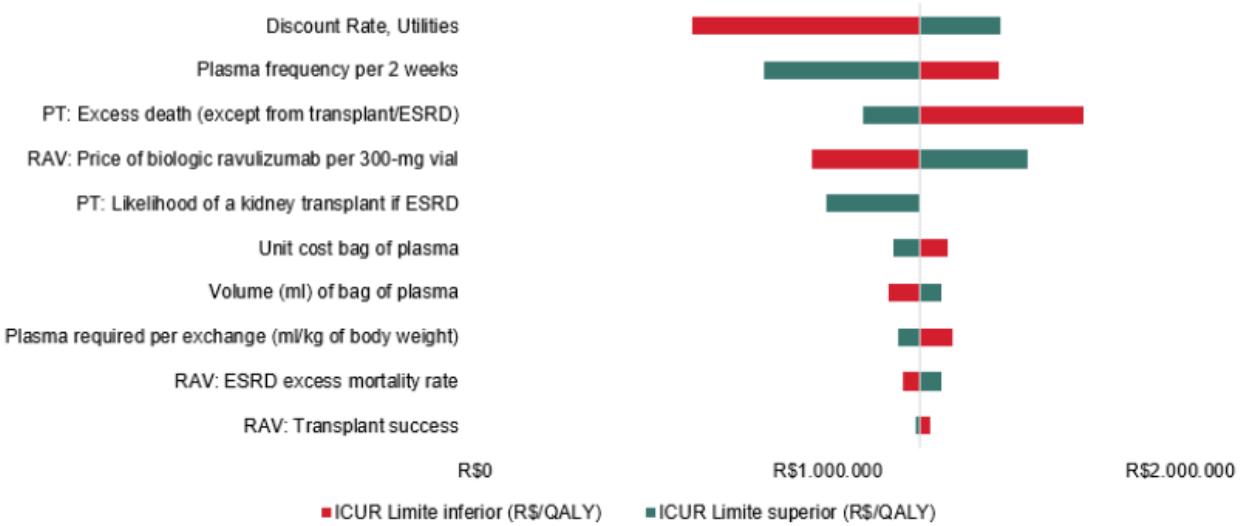
Tratamento	Plasmaferese	Ravulizumabe
Custo total (R\$)	1.882.630	9.468.064
AV totais	8,34	19,32
Total QALY's	7,00	16,21
Custo incremental (R\$)	0	7.585.435
AV incremental	0,0	10,98
QALY incremental	0,0	9,21
ICUR (R\$/QALY)	0	824.036
ICER (R\$/LY)	0	690.740

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

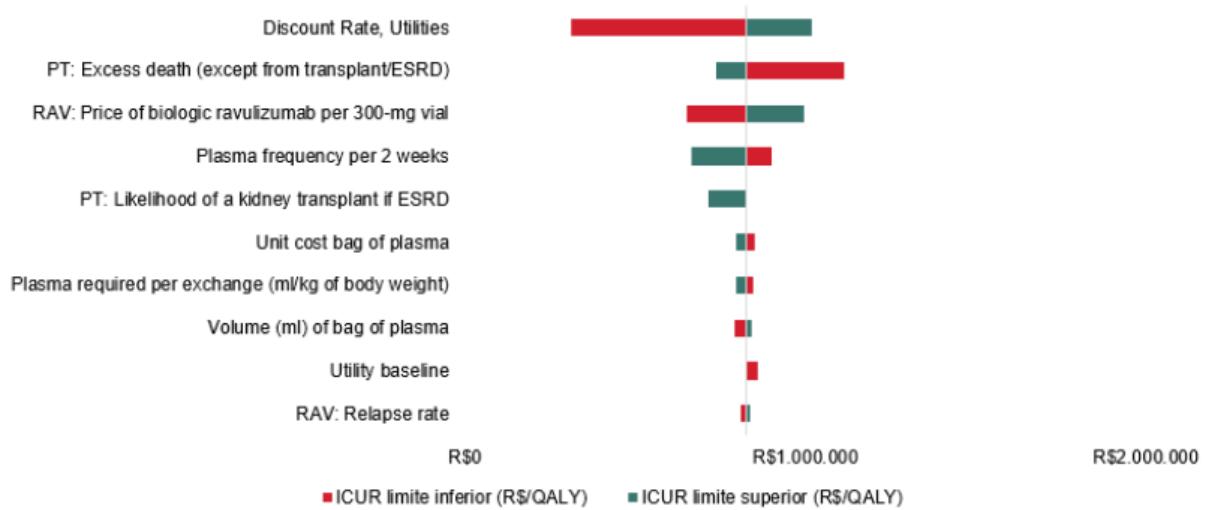
Na análise determinística, em ambos os modelos, as variáveis que mais impactaram o resultado foram a taxa de desconto e a frequência de plasmaferese. Na população adulta, a terceira variável com maior impacto foi o excesso de mortalidade na população transplantada, enquanto na população pediátrica, o preço do ravulizumabe foi terceira variável com maior impacto no RCUI (Figura 32 e Figura 33).

**Figura 32.** Análise de sensibilidade - modelo adulto



**Fonte:** Dossiê do demandante.

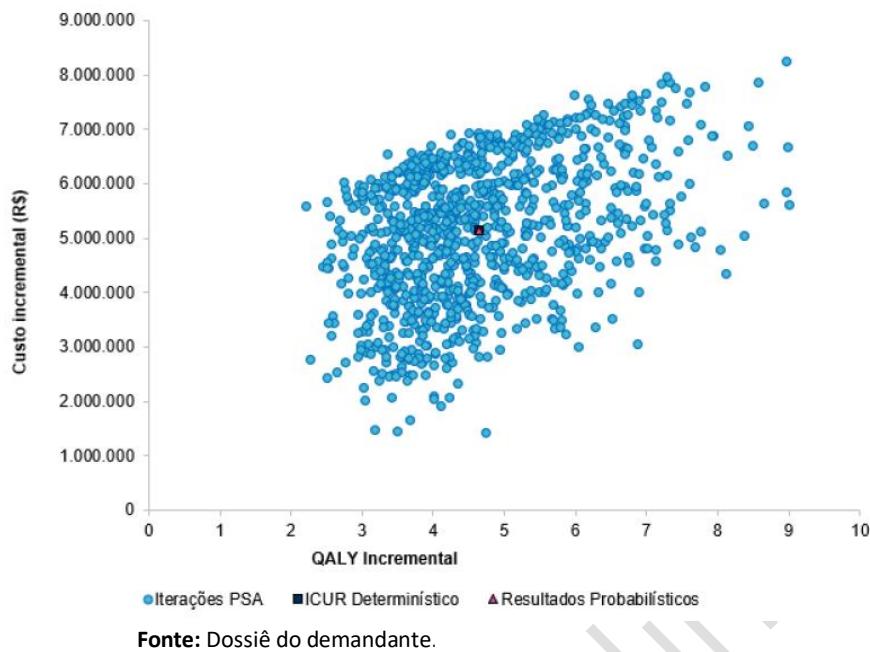
**Figura 33.** Análise de sensibilidade modelo pediátrico



**Fonte:** Dossiê do demandante.

A análise probabilística na população adulta demonstrou que, na maioria dos cenários, foi observado um custo incremental elevado, com benefícios variando entre moderado e alto (Figura 34).

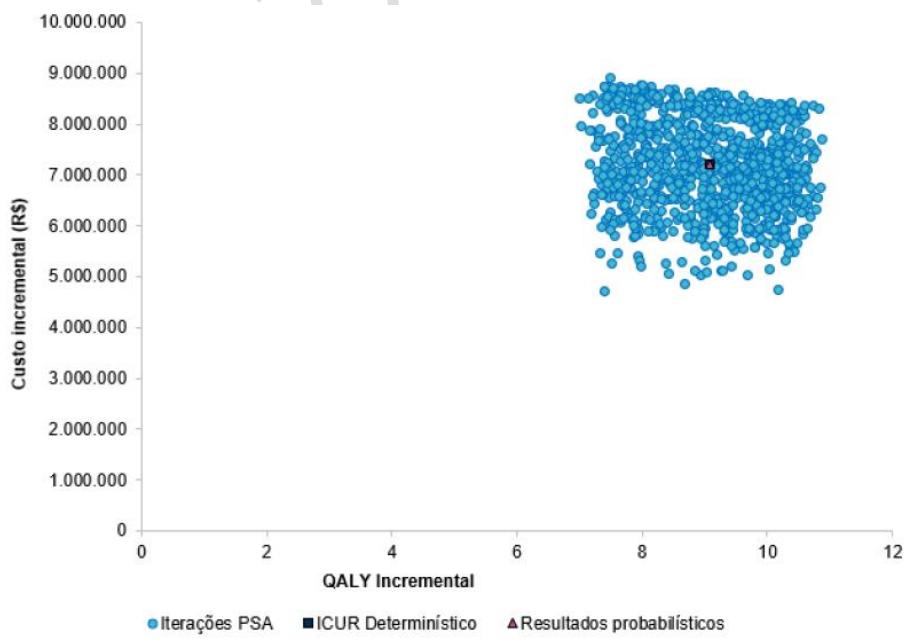
**Figura 34.** Análise probabilística - população adulta



**Fonte:** Dossiê do demandante.

Na população pediátrica, a análise de sensibilidade probabilística revelou que, na maioria dos cenários, o tratamento com ravulizumabe foi associado à maior benefício e custo incremental (Figura 35).

**Figura 35.** Análise de sensibilidade probabilística - crianças



**Fonte:** Dossiê do demandante.

Após a realização dos ajustes sugeridos, conforme disponibilidade de dados na população brasileira, a RCUI na população adulta foi de R\$ 1.230.682,00 por QALY e um QALY incremental de 4,44 (Tabela 6).

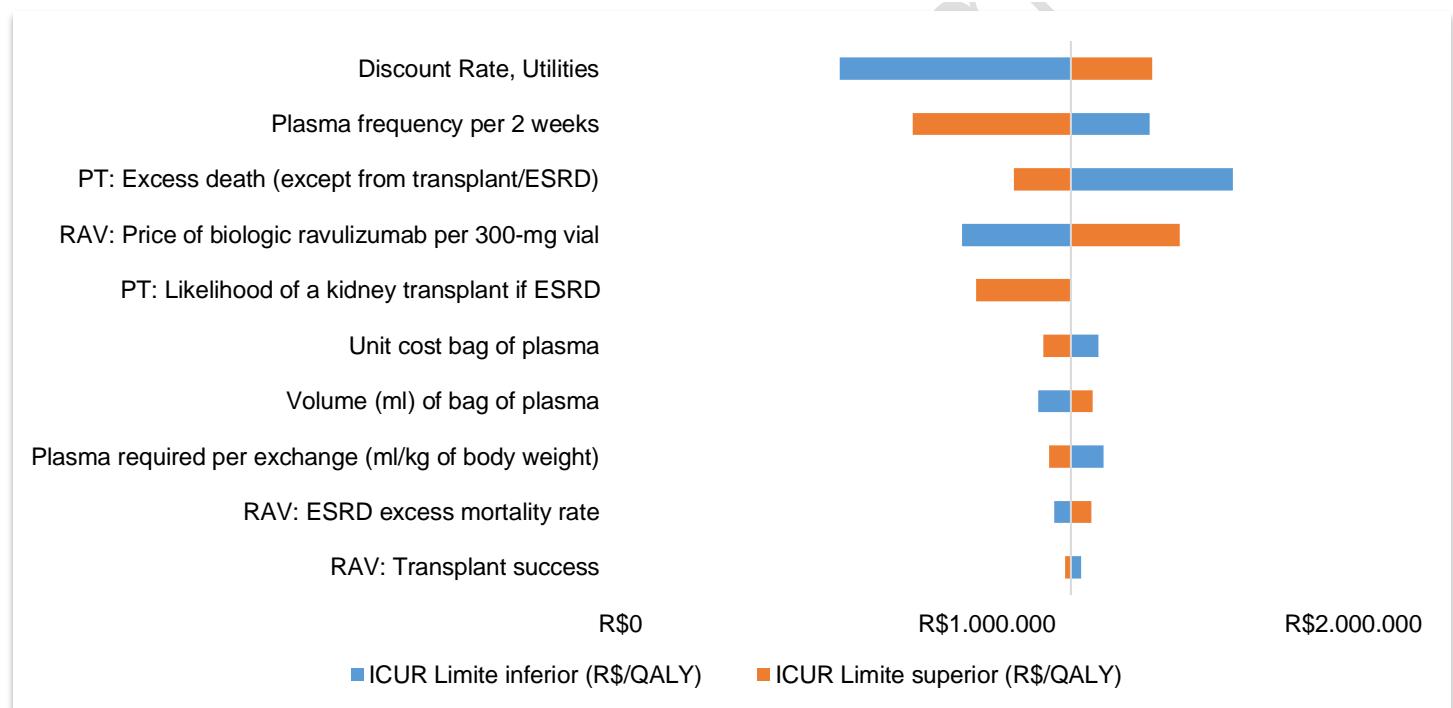
**Tabela 6.** Resultados da avaliação econômica na população adulta revisada pelo parecerista

Tecnologia	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	RCUI	RCEI
Plasmaferese	2.326.884	5,27				
Ravulizumabe	7.793.749	9,71	5.466.865	4,44	1.230.682	936.077

**Fonte:** elaboração própria.

Após os ajustes, uma nova análise de sensibilidade determinística foi realizada, a variável de desconto permaneceu com maior impacto no RCEI seguida pelas variáveis excesso de mortalidade e a frequência de plasmaferese em a cada ciclo (Figura 36). Não foram observadas alterações na análise de sensibilidade probabilística.

**Figura 36.** Nova análise de sensibilidade para a população adulta



**Legenda:** Discount Rate: Taxa de Desconto; Utilities: Utilidades; Plasma frequency per 2 weeks: Frequência de plasma a cada 2 semanas; PT: Excess death (except from transplant/ESRD): PT Morte em excesso (exceto por transplante/DRC em estágio final); RAV: Price of biologic ravulizumab per 300-mg vial: RAV Preço do medicamento biológico ravulizumabe por frasco de 300 mg; PT: Likelihood of a kidney transplant if ESRD: PT Probabilidade de um transplante renal se houver DRC em estágio final; Unit cost bag of plasma: Custo unitário de uma bolsa de plasma; Volume (ml) of bag of plasma: Volume (ml) de uma bolsa de plasma; Plasma required per exchange (ml/kg of body weight): Plasma necessário por troca (ml/kg de peso corporal); RAV: ESRD excess mortality rate: RAV Taxa de mortalidade excessiva em DRC em estágio final; RAV: Transplant success: RAV Sucesso do transplante.

**Fonte:** elaboração própria.

Na população pediátrica, após os mesmos ajustes acerca da utilidade nos estados de saúde de doença renal e transplante, o RCUI final foi R\$ 896.345 por QALY e QALY incremental de 8,46. Não foram identificadas mudanças na análise de sensibilidade determinística e probabilística após as mudanças realizadas (Tabela 7).

**Tabela 7.** Resultados da avaliação econômica na população pediátrica revisada pelo parecerista

Tecnologia	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	RCUI	RCEI
Plasmaferese	1.882.630	6,28				
Ravulizumabe	9.467.565	14,75	7.584.935	8,46	896.345	690.762

**Fonte:** elaboração própria.

## 7.2 Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) proposta pelo demandante estimou o impacto da incorporação do ravulizumabe para o tratamento de SHUa em pacientes adultos e pediátricos na perspectiva do SUS. A análise comparou o cenário atual, sem ravulizumabe, e considerou como comparador o tratamento com plasmaferese. Para o ravulizumabe, considerou-se a posologia prevista em bula.

De acordo com as recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil, foi adotado o horizonte temporal de cinco anos e não foi aplicada taxa de desconto. O modelo incluiu os custos totais associados aos estados de saúde da ACU e os dados populacionais foram extraídos das projeções do IBGE para os anos de 2024 a 2028. Os dados de prevalência e incidência foram extraídos do relatório de avaliação do eculizumabe para SHUa e NICE 2015<sup>25,45</sup>. A análise de impacto orçamentário incluiu pacientes adultos, com idade média de 29,7 anos (idade média dos estudos clínicos) e peso de 61,9 kg, conforme estimativa do IBGE. Para pacientes pediátricos, foi considerada a idade média de 4,9 anos e peso de 18,1 kg (idade e peso médio dos estudos clínicos), também considerando a estimativa do IBGE para esta população.

### 7.2.1 Estimativa de população elegível

Para o Cenário base, os pacientes foram estimados conforme demanda epidemiológica. O demandante utilizou a estimativa de população projetada para 2024 pelo IBGE para o ano de 2024, de 217.684.462 pessoas. Seguindo a estimativa de pessoas com SHUa apresentada nos relatórios do NICE e relatório de incorporação do eculizumabe em 2019, foi considerada a prevalência média de 2,7 a 5,5 casos por milhão de habitantes e incidência de cerca de 0,4 casos a cada um milhão de habitantes<sup>25,45</sup>.

Para o modelo, foi utilizada a prevalência média entre o limite inferior (2,7 casos por milhão) e o limite superior (5,5 casos por milhão), e o impacto dessa variação foi avaliado por meio de uma análise de sensibilidade univariada (Figura 37).

Identificou-se que em 2024 a estimativa de pacientes com SHUa seja de 893 pacientes que estariam em tratamento com plasmaferese.

**Figura 37.** Projeção de indivíduos com SHUa

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.2.2 Premissas

O demandante informa que foram adotadas suposições, dentre as quais uma parcela dos pacientes de plasmaferese que a princípio iniciariam o próximo ano sob plasmaferese, realizam a troca da terapia para ravulizumabe (Figura 37). Assim, a população em uso de ravulizumabe aumentaria tanto por incidência quanto pela troca terapêutica. Além disso, considerou-se que 100% dos novos pacientes iniciariam com ravulizumabe.

O peso dos pacientes foi definido com base no Registro Brasileiro de SHUa. Também foi considerado o número de pacientes adultos e pediátricos reportados no registro, servindo como referência para os percentuais de cada coorte na AIO. A coorte pediátrica incluiu 35 pacientes (46,7%), enquanto a coorte adulta foi composta por 40 pacientes (53,3%).

### 7.2.3 Descontinuação e recidiva

A mesma premissa de descontinuação terapêutica e recidiva anteriormente apresentada no modelo de ACU foi aplicada na AIO. Para a descontinuação, foram utilizados os dados do Registro Global de SHUa, Registro Brasileiro de SHUa e Painel de Especialistas. Isolou-se o efeito em um horizonte de cinco anos para as populações pediátrica (46,7%) e adulta (53,3%) para que pudessem ser estimados de forma adequada na AIO. A descontinuação foi aplicada apenas aos participantes que fizeram uso do tratamento por pelo menos um ano.

Para recidiva, foi considerado que 25,4% dos pacientes apresentaram recaídas ao tratamento em 26,5 meses. O dado foi convertido em taxa anual e resultou em 14,0% de recidiva ao ano. Esse valor foi aplicado em uma constante no horizonte temporal de cinco anos. A recidiva foi aplicada somente aos pacientes que descontinuaram no ano anterior.

**Figura 38.**Taxas de descontinuação aplicada ao modelo de impacto orçamentário conforme análise de econômica

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

**Legenda:** CEM = cost-effectiveness models.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

#### 7.2.4 Custos

Para cálculo dos custos da plasmaferese e dos estados de saúde de cada comparador, o demandante realizou uma extração dos dados, sem aplicação de descontos anuais, e por consequência, sem recidivas para que esta última pudesse ser aplicada diretamente na AIO.

Para os custos do ravulizumabe, foi considerado que no primeiro ano de tratamento o paciente irá utilizar uma dose maior, o que compreende ao período de indução. Nos anos seguintes, serão considerados apenas os custos da manutenção de dose com ravulizumabe. A cada nova entrada de pacientes, sejam com ou sem tratamento prévio com ravulizumabe, este efeito foi aplicado.

Na população adulta, o demandante considerou que os custos são constantes e na população pediátrica, os custos foram atualizados conforme a variação de peso até atingir a idade adulta (Figura 39). Para fins de esclarecimento, o demandante informou ter modelado duas opções de ajuste de dose para a população pediátrica, uma com ajuste de peso de acordo com o crescimento desta população e outra sem o crescimento da população pediátrica (

Figura 40). Com objetivo de trazer um modelo voltado para a realidade da população brasileira, neste Relatório será apresentado somente o modelo com ajuste de peso conforme o crescimento da população pediátrica até a vida adulta.

**Figura 39.** Faixa posológica conforme o peso na população pediátrica

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

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 40.** Modelo com e sem ajuste de peso para população pediátrica

Medicamento	Dose total anual	Quantidade de frascos	Custo anual da droga (R\$)
<b>Ravulizumabe (sem crescimento da população pediátrica)</b>			
Manutenção – Anos Ímpares	15.960	53	728.252,6
Manutenção - Anos Pares	14.200	47	647.944,8
Novos Pacientes	17.680	59	806.802,5
<b>Ravulizumabe (com crescimento da população pediátrica)</b>			
Manutenção – Anos Ímpares	19.320	64	881.570,5
Manutenção - Anos Pares	16.664	56	760.378,4
Novos Pacientes	21.208	71	967.782,0

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.2.5 Market share

Para o *market share*, o demandante considerou dois cenários possíveis: Cenário base e Cenário lento.

O Cenário base considerou a divisão do mercado em 50,0% para ravulizumabe e 50,0% para plasmaferese no primeiro ano, seguido pelo aumento de 7,5% ao ano no consumo de ravulizumabe.

O Cenário de difusão lenta, considerou que no primeiro ano, ravulizumabe teria 45,0% do mercado, enquanto na plasmaferese 55,0%. Nos anos seguintes, seria evidenciado o aumento de 5,0% ao ano no consumo de ravulizumabe.

**Figura 41.** Market share proposto pelo demandante

Cenários	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Cenário base</b>					
Plasmaferese	50,0%	42,5%	35,0%	27,5%	20,0%
Ravulizumabe	50,0%	57,5%	65,0%	72,5%	80,0%
<b>Difusão lenta</b>					
Plasmaferese	55,0%	50,0%	45,0%	40,0%	35,0%
Ravulizumabe	45,0%	50,0%	55,0%	60,0%	65,0%

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Para os novos pacientes, considerou-se que 100% iniciarão o tratamento com ravulizumabe. (Figura 42).

**Figura 42.** Cenário base proposto no *market share*

Cenário com ravulizumabe	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes atuais ou que continuam a terapia	893	893	854	811	775
Pacientes atuais ou que continuam com plasmaferese	893	446	379	312	245
Pacientes atuais ou que continuam com ravulizumabe	0	446	475	498	530
Pacientes que permutam para ravulizumabe	446	67	67	67	67
Novos pacientes	0	88	88	89	89
Novos pacientes sob plasmaferese	0	0	0	0	0
Novos pacientes sob ravulizumabe	0	88	88	89	89
Pacientes que descontinuam ravulizumabe	0	126	150	163	173
Pacientes que, ao descontinuar, têm recidiva e retomam o tratamento com ravulizumabe	0	0	18	39	61
Total de pacientes sob plasmaferese	446	379	312	245	179
Total de pacientes sob ravulizumabe	446	475	498	530	574
<b>Total de pacientes com SHUa</b>	<b>893</b>	<b>854</b>	<b>811</b>	<b>775</b>	<b>752</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Figura 43.** Cenário de difusão lenta proposto no *market share*

Cenário com ravulizumabe	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes atuais ou que continuam a terapia	893	893	867	838	819
Pacientes atuais ou que continuam com plasmaferese	893	491	446	402	357
Pacientes atuais ou que continuam com ravulizumabe	0	402	421	437	462
Pacientes que permutam para ravulizumabe	402	45	45	45	45
Novos pacientes	0	88	88	89	89
Novos pacientes sob plasmaferese	0	0	0	0	0
Novos pacientes sob ravulizumabe	0	88	88	89	89
Pacientes que descontinuam ravulizumabe	0	113	132	143	151
Pacientes que, ao descontinuar, têm recidiva e retomam o tratamento com ravulizumabe	0	0	16	34	55
Total de pacientes sob plasmaferese	491	446	402	357	312
Total de pacientes sob ravulizumabe	402	421	437	462	499
<b>Total de pacientes com SHUa</b>	<b>893</b>	<b>867</b>	<b>838</b>	<b>819</b>	<b>811</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante.

## 7.2.6 Resultados

Ao final, o demandante apresentou quatro cenários de impacto orçamentário, dos quais dois estão associados ao *market share* e dois cenários associados a descontinuação conforme o painel de especialistas e registro global de SHUa.

Diante do exposto anteriormente, o **Cenário base de descontinuação de acordo com o Registro Global de SHUa**, demonstrou uma variação do impacto orçamentário incremental de R\$ 334.046.774,00 no primeiro ano e R\$ 350.282.811,00 ao final do quinto ano. No modelo de **descontinuação segundo o Registro Brasileiro de SHUa e Painel de Especialistas**, o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 334.046.774,00 no primeiro ano, a R\$ 445.875.215,00 no final do quinto ano (Figura 44).

**Figura 44.** Resultado impacto orçamentário no cenário base elaborado pelo demandante

Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028	Total(2024-2028)
<b>Cenário base de descontinuação (Registro Global de SHUa)</b>						
Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)	205.087.096	167.300.553	159.393.905	150.244.370	143.175.211	825.201.135
Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)	537.803.191	458.472.721	474.205.698	474.103.504	493.279.883	2.437.864.997
Impacto orçamentário incremental (R\$)	334.046.774	291.395.811	315.020.454	324.052.365	350.282.811	1.614.798.214
<b>Descontinuação segundo Registro BR de SHUa e painel</b>						
Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)	205.087.096	167.300.553	159.393.905	150.244.370	143.175.211	825.201.135
Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)	537.803.191	502.984.057	548.768.702	564.321.188	588.872.287	2.742.749.425
Impacto orçamentário incremental (R\$)	334.046.774	335.907.147	389.583.458	414.270.048	445.875.215	1.919.682.642

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Para o **Cenário de difusão lenta e com descontinuação de acordo com o Registro Global de SHUa**, o impacto orçamentário incremental demonstrou variações de R\$ 300.642.096,00 no primeiro ano e R\$ 302.904.857,00 ao final do

quinto ano. No modelo de **descontinuação segundo o Registro Brasileiro de SHUa e Painel de Especialistas**, o impacto orçamentário foi de R\$ 300.642.096,00 no primeiro ano e R\$ 386.924.451,00 ao final do quinto ano (Figura 45).

**Figura 45.** Resultado impacto orçamentário no cenário de difusão lenta elaborado pelo demandante

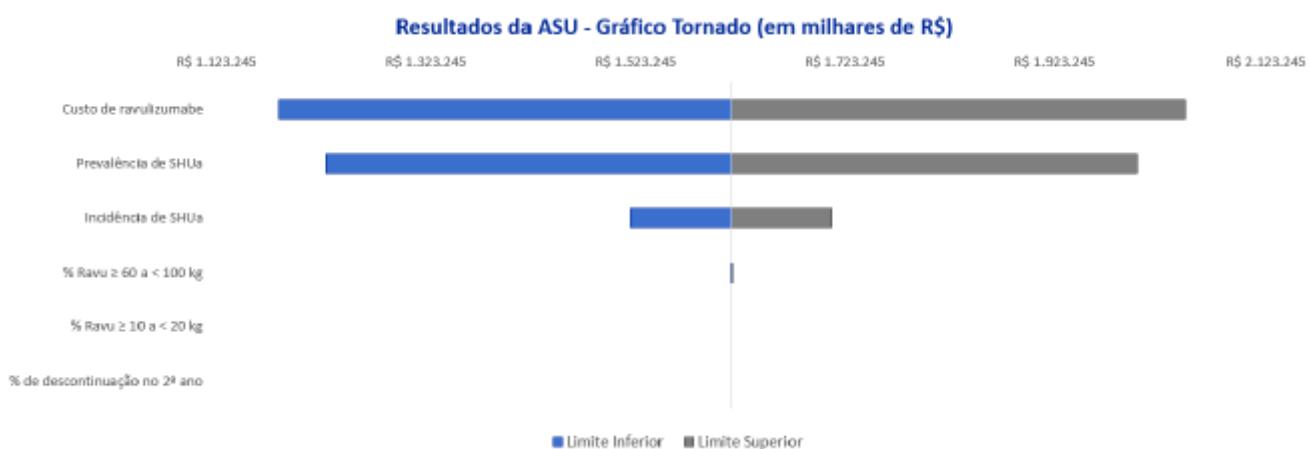
Impacto orçamentário	2024	2025	2026	2027	2028	Total (2024-2028)
<b>Cenário base de descontinuação (Registro Global de SHUa)</b>						
Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)	205.087.096	167.300.553	159.393.905	150.244.370	143.175.211	825.201.135
Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabe (R\$)	504.398.514	423.83.123	434.028.326	431.2/2.4/4	445.901.930	2.239.4/4.366
Impacto orçamentário incremental (R\$)	300.642.096	256.796.213	274.843.082	281.221.335	302.904.857	1.416.407.583
<b>Descontinuação segundo Registro BR de SHUa e painel</b>						
Impacto orçamentário no cenário sem ravulizumabe (R\$)	205.087.096	167.300.553	159.393.905	150.244.370	143.175.211	825.201.135
Impacto orçamentário no cenário com ravulizumabc (R\$)	504.398.514	463.933.313	500.396.826	511.019.115	529.921.524	2.509.669.291
Impacto orçamentário incremental (R\$)	300.642.096	296.856.403	341.211.582	360.967.975	386.924.451	1.686.602.507,9

SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Uma análise de sensibilidade determinística foi conduzida com objetivo de evidenciar os parâmetros com maior influência no impacto orçamentário. Para isso, foi utilizada a variação de 20% em relação ao valor base. Os resultados foram apresentados em forma de gráficos de tornado (Figura 46).

**Figura 46.** Análise de sensibilidade determinística no impacto orçamentário



**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.2.7 Considerações sobre o impacto orçamentário apresentado

O modelo apresentado pelo demandante não apresenta problemas metodológicos que demandem correções. No entanto, para alinhar a análise de impacto orçamentário às necessidades do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), o impacto orçamentário foi recalculado, considerando apenas os custos diretos dos tratamentos, como o ravulizumabe e a plasmaférese. Além disso, a descontinuação foi ajustada de acordo com os dados do Registro Brasileiro de SHUa e com as orientações do painel de especialistas, visto que este cenário reflete uma realidade mais plausível.

No Cenário base, com descontinuação conforme o Registro Brasileiro de SHUa e o Painel de Especialistas, o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 348.534.609,00 no primeiro ano para R\$ 356.037.887,00 ao final do quinto ano (Tabela 8).

**Tabela 8.** Novo impacto orçamentário - cenário base (valores em milhões)

Cenário	Descontinuação segundo o Registro brasileiro de SHUa e painel de especialistas					Acumulado em 5 anos
	2024	2025	2026	2027	2028	
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$515.145.286	R\$453.319.297	R\$469.753.542	R\$470.437.618	R\$490.243.846	R\$2.398.899.589

<b>Impacto orçamentário incremental</b>	R\$348.534.609	R\$296.385.011	R\$320.538.627	R\$329.859.938	R\$356.037.887	\$1.651.356.071,6
---	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-------------------

**Fonte:** elaboração própria.

No Cenário de difusão lenta, o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 313.681.148,00 no primeiro ano para R\$ 307.947.278,00 ao final do quinto ano (Tabela 9).

**Tabela 9.** Novo impacto orçamentário no cenário de difusão lenta (valores em milhões)

Cenário	Descontinuação segundo o Registro brasileiro de SHUa e painel de especialistas					Acumulado em 5 anos
	2024	2025	2026	2027	2028	
<b>Impacto orçamentário sem ravulizumabe</b>	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
<b>Impacto orçamentário com ravulizumabe</b>	R\$480.291.825	R\$418.167.853	R\$428.932.509	R\$426.905.176	R\$442.153.237	R\$2.196.450.599
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	R\$313.681.148	R\$261.233.568	R\$279.717.593	R\$286.327.495	R\$307.947.278	R\$1.448.907.082,0

**Fonte:** elaboração própria.

### 7.3 Proposta adicional de Compartilhamento de Risco por Volume entre AstraZeneca e Ministério da Saúde

A empresa apresenta uma proposta de Compartilhamento de Risco por Volume. No acordo, a empresa se compromete a fornecer a quantidade de frascos utilizadas que ultrapassarem a estimativa levantada para os 12 primeiros meses, com base em dados de prevalência de SHUa.

*Como observado na análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário, a prevalência de SHUa é um dos fatores mais sensíveis. Os dados de prevalência de SHUa utilizados nesta análise foram baseados na média dos mesmos dados utilizados na avaliação de eculizumabe para SHUa em 2019 e NICE em 2015: 2,7-5,5 casos por milhão de habitantes (média de 4,1 casos por milhão de habitantes).*

*Buscando mitigar a incerteza que esta variação pode apresentar no resultado da análise de impacto orçamentário devido a sua alta relevância na análise de sensibilidade univariada e garantir que os resultados de impacto orçamentário apresentados neste dossier sejam exequíveis, a AstraZeneca propõe um compartilhamento de risco por volume baseado na quantidade de pacientes (traduzidos em números de frascos para facilitar o trabalho administrativo) que usariam ravulizumabe no cenário base desta análise.*

*O cenário base prevê-se que 446 pacientes estariam utilizando ravulizumabe no primeiro ano e 475 no segundo ano. Aplicando as premissas da análise de custo-utilidade apresentada acima que 46,7% da população de SHUa é pediátrica e 53,3% é adulta, com um peso ponderado pela idade e sexo de 18,1 kg e 61,9 kg, respectivamente.*

*Aplicando a quantidade de frasco anual de ravulizumabe na população projetada que estariam utilizando ravulizumabe no 1º e 2º ano desta análise de impacto orçamentário, o volume de frascos seria 26.284 e 23.712 respectivamente.*

*A partir de outras experiências aprovadas pela Conitec de compartilhamento de risco por volume, no cenário de enfermidades raras, utilizou-se como referência o relatório de incorporação de Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I.*

*Da mesma maneira, buscando mitigar as incertezas dos dados de prevalência de pacientes de SHUa no Brasil e possibilitando uma maior previsibilidade ao Ministério da Saúde, a AstraZeneca propõe um volume a ser consumido para o tratamento da SHUa de 26.284 frascos nos 12 primeiros meses de incorporação e 23.712 frascos entre os meses 13 a 24; caso este limite seja ultrapassado no período determinado, a AstraZeneca garante um fornecimento de até 4.205 frascos (16%) referente aos 12 primeiros meses e até 3.794 frascos (16%) entre os meses 13 e 24, caso o volume ultrapassar o proposto pela empresa.*

*Devido a ravulizumabe estar incorporado para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, a empresa propõe que o acompanhamento do volume de frascos consumido pelos pacientes de SHUa seja realizado através do Datasus e, caso o volume proposto nos 12 primeiros meses seja ultrapassado, a quantidade de frascos a serem fornecidas sem custos para o Ministério da Saúde ocorra na vigência do próximo contrato após consolidação dos dados por ambas as partes. Da mesma maneira, propõe-se a realização para o período de 13 a 24 meses.*

*Desta maneira, a AstraZeneca reafirma seu compromisso com os pacientes de SHUa, buscando de forma respeitosa e parceira, soluções inovadoras que possibilitem o acesso dos pacientes à ravulizumabe, uma tecnologia que muda a história natural da doença. De forma complementar, busca garantir previsibilidade e segurança à plenária da Conitec com relação ao cenário base de impacto orçamentário apresentado neste dossiê.*

Modelos de compartilhamento de risco por volume são comuns, contudo, devem ser considerados com cuidado, uma vez que a remuneração pelo medicamento pode ocorrer somente após 12 meses de uso do primeiro ano de incorporação. Outro aspecto que deve ser levado em consideração, é que por se tratar de uma doença rara, a estimativa populacional pode apresentar erros, para mais ou para menos, portanto pode ser difícil prever o volume de tratamentos com precisão, o que pode levar a distorções no acordo.

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

A agência do Reino *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* publicou recomendação de uso do ravulizumabe como opção para o tratamento da SHUa, em julho de 2021. A recomendação se fundamenta, principalmente, na posologia vantajosa do ravulizumabe em comparação com o eculizumabe, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Apesar da eficácia comprovada do ravulizumabe em ensaios clínicos, o NICE destaca que esses estudos são de braço único, gerando incertezas quanto à eficácia e segurança a longo prazo. Outro ponto levantado pela agência se refere à incerteza no modelo econômico apresentado, sobretudo em relação à equivalência indireta de eficácia entre ravulizumabe e eculizumabe, já que não há estudos comparativos diretos entre os dois medicamentos. Considerando as evidências disponíveis sobre os benefícios clínicos e os custos associados ao tratamento, o NICE recomenda o uso de ravulizumabe como uma opção para pacientes com SHUa que não tenham recebido previamente inibidores de C5 ou cuja doença tenha respondido a pelo menos três meses de tratamento com eculizumabe<sup>55</sup>

### *Scottish Medicines Consortium (SMC)*

Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium (SMC)* apresentou em maio de 2021 recomendação positiva para uso do ravulizumabe para o tratamento de pessoas com peso corporal  $\geq 10$  kg com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) que não receberam tratamento com inibidores do complemento ou que receberam eculizumabe por pelo menos três meses e têm evidências de resposta ao eculizumabe. A avaliação foi realizada após avaliação das evidências de eficácia e segurança disponíveis sobre o medicamento<sup>56</sup>

### *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*

A agência canadense *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)* publicou sua recomendação final em março de 2023 para o reembolso do ravulizumabe no tratamento de adultos e pacientes pediátricos ( $\geq 1$  mês de idade) com SHUa, evidência de MAT contínua e progressiva (coágulos sanguíneos se formando em pequenos vasos sanguíneos) e evidência de pelo menos um órgão danificado ou disfuncional. O ravulizumabe também pode ser financiado para pacientes que fizeram um transplante de rim, mas não para aqueles que já tentaram ravulizumabe e não funcionou. No mais, a agência condiciona o reembolso à prescrição feita corretamente por nefrologista ou hematologista e que o custo de ravulizumabe não exceda o do inibidor de complemento com menor custo que seja reembolsado para o tratamento da SHUa<sup>57</sup>

### *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*

Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, em julho de 2023, recomendou a utilização do ravulizumabe para a SHUa, com prescrição feita corretamente por profissional médico com experiência no manejo de pacientes com SHUa. A recomendação abrange pacientes que necessitam de inibidores de C5, como ravulizumabe, sob condições específicas, incluindo acompanhamento médico especializado e minimização de custos em relação ao

eculizumabe. O medicamento não deve ser subsidiado para pacientes internados em hospitais públicos. Além disso, foi recomendada a implementação de um acordo de compartilhamento de riscos para monitorar e ajustar os custos, assegurando o controle do impacto financeiro no PBS<sup>58</sup>.

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e registro de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SHUa, que são virgens de tratamento com inibidores de C5 ou que já tenham recebido tratamento prévio ou estão em tratamento com eculizumabe. A busca foi realizada em 16 de setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: D593-Síndrome hemolítico-urêmica<sup>59</sup>.
- (2) Clinicaltrials.gov: Atypical hemolytic uremic syndrome | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019<sup>60</sup>.
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Atypical hemolytic uremic syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)<sup>61</sup>.

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. 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). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias<sup>62-64</sup>.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico para a indicação deste Relatório (Quadro 15).

**Quadro 15. Medicamentos potenciais para o tratamento da SHUa.**

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Crovalimab	Inibidor do fator complemento C5	SC	Fase 3a (7,8)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Iptacopan	Inibidor do fator complemento B	oral	Fase 3a (9, 10, 11)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

<b>Ruxoprubart</b>	Inibidor do fator complemento B	IV	Fase 3b (12)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
<b>Narsoplimab</b>	Inibidor do sistema complemento	IV, SC e IM	Fase 3a (13)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em 15/10/2024.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; SC – subcutâneo; IV – intravenoso; IM – intramuscular  
 a Recrutando  
 b Não recrutando ainda.

Crovalimab é um anticorpo monoclonal anti-C5 humanizado recombinante, sendo desenvolvido na forma farmacêutica subcutânea. Foram identificados dois ensaios clínicos de fase 3 em estágio de recrutamento e finalização prevista até 2029<sup>65</sup>.

Iptacopan é um inibidor do fator complemento B, sendo desenvolvido na forma farmacêutica oral. Foram identificados três ensaios clínicos de fase 3 em estágio de recrutamento e finalização prevista até 2033<sup>66-68</sup>

Os medicamentos crovalimab e iptacopan não possuem registro nas agências sanitárias nem recomendação de ATS para a indicação deste Relatório, sendo ambos registrados apenas para a condição de hemoglobinúria paroxística noturna.

Ruxoprubart (NM-8074) é um anticorpo humanizado que tem como alvo seletivo a via alternativa do sistema do complemento (fator B). Um ensaio clínico de fase 3, sem recrutamento ainda, foi identificado com previsão de finalização em 2026 e não há registro para esse medicamento nas agências sanitárias para nenhuma indicação<sup>69</sup>.

Narsoplimab é um anticorpo monoclonal recombinante humanos que ativa a via alternativa da lectina do sistema do complemento. Um ensaio clínico de fase 3, está em recrutamento. Sua previsão de finalização era em 2020 mas não há atualização desta data no clinicaltrials.gov. Não há registro para esse medicamento nas agências sanitárias para nenhuma indicação.

Não há avaliação de tecnologia para nas agências de ATS para as tecnologias acima.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SHUa é uma doença extremamente rara que se apresenta de forma aguda, com episódios repentinos e progressivos de MAT. Sua principal característica é a tríade composta por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. No Brasil, não foram encontrados protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas padronizadas para o tratamento dessa condição.

As evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança do ravulizumabe no tratamento da SHUa são limitadas. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados com grupo comparador nessa população. As informações disponíveis derivam de estudos clínicos não randomizados e coortes retrospectivas, que apresentam limitações como tamanhos amostrais reduzidos e ausência de controle. Consequentemente, os desfechos foram avaliados com muito baixa certeza da evidência. Adicionalmente, ressalta-se que a ferramenta GRADE não possui adaptações específicas para estudos realizados em populações raras, o que exige ponderação das limitações inerentes a esse tipo de delineamento.

Os resultados de eficácia, efetividade e segurança indicam melhora na resposta à MAT, nos parâmetros hematológicos e na função renal em comparação à linha de base. Os EAs observados durante o acompanhamento dos estudos variaram de intensidade leve a grave, sendo desfavoráveis à tecnologia. Não foram relatados casos de infecção meningocócica nos estudos analisados. Entretanto, um dos estudos reportou EAs fatais associados ao uso do medicamento. As principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde recomendaram a incorporação/reembolso do ravulizumabe para o tratamento de SHUa, com base em evidências de eficácia do medicamento.

A avaliação econômica realizada por meio de um ACU demonstrou que o ravulizumabe apresentou maior efetividade em relação ao tratamento com plasmaferese. Considerando os ajustes realizados, a ACU demonstrou uma RCUI de R\$ 1.230.682,00 por QALY na população adulta com SHUa e um QALY incremental de 4,44. Na população pediátrica, a RCUI foi R\$ 896.345,00 por QALY e o QALY incremental nesta população foi 8,46. Os resultados indicam que a RCUI excede o limiar de custo-efetividade proposto pelo Ministério da Saúde para tratamentos em doenças raras (até três vezes o limiar de R\$ 40.000). A menor RCUI apresentada (modelo de aquisição por importação direta) supera em cerca de 8,5 vezes o limiar de custo-efetividade proposto.

A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros da ACU e comparou com dois cenários de *market share*: Cenário básico com a divisão do mercado entre ravulizumabe e plasmaferese (50/50) e crescimento anual de 7,5%, e o Cenário de difusão lenta com a divisão entre plasmaferese e ravulizumabe (50/45). A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante foi ajustada de modo que fossem considerados apenas os custos diretos do tratamento. Ao final, o impacto orçamentário incremental no Cenário base variou de R\$ 348.534.609,00 no primeiro ano a R\$ 356.037.887,00 ao final do quinto ano. O acumulado em cinco anos neste cenário foi de R\$ 1.651.356.071,00. Para

o Cenário de difusão lenta, o impacto orçamentário incremental variou de R\$ 313.681.148,00 a R\$ 307.947.278,00, e o acumulado em cinco anos foi de R\$ R\$ 1.448.907.082,00.

O demandante do ravulizumabe propôs um modelo de Compartilhamento de Risco por Volume, comprometendo-se a fornecer frascos adicionais (16%) caso a demanda exceda as previsões da empresa. A estimativa foi baseada na prevalência de SHUa utilizada nas avaliações do eculizumabe apresentadas ao Ministério da Saúde em 2019 e ao NICE em 2015. A média dessas estimativas foi usada para projetar o número esperado de pacientes em tratamento com ravulizumabe no primeiro e segundo anos de uso, considerando as premissas das coortes adulta e pediátrica na ACU. No entanto, devido à incerteza dos dados e das estimativas de prevalência de pacientes com SHUa, propõe-se que o acompanhamento do volume de frascos consumidos seja realizado por meio do Datasus. Caso o consumo exceda a quantidade estimada, o solicitante fornecerá os frascos adicionais sem custos para o Ministério da Saúde na vigência do próximo contrato após consolidação dos dados, a ser realizado no período de 13 a 24 meses.

## 11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 64/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13 a 23 de setembro de 2024, e 23 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com a gravação enviada para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, a representante pontuou que antes do diagnóstico trabalhava, estudava e tinha uma rotina muito ativa. Na época, tinha acabado de realizar o seu sonho de empreender. Foi quando em julho de 2022 teve uma gripe e depois dela “não foi a mesma pessoa” (sic). Após o quadro gripal, começou sentir dores de cabeça frequente e um forte cansaço físico, que a levaram buscar ajuda médica. Após fazer alguns exames, descobriu que estava com anemia e com a creatinina elevada. Este médico a encaminhou para um especialista em rim. Já com esta especialista, como não havia melhorias no seu quadro clínico, foi solicitado uma biópsia renal, porém não foi possível com esse exame fechar o seu diagnóstico.

Em janeiro de 2023 começou a fazer hemodiálise, três vezes por semana, quatro horas por dia. Além disso, precisou realizar duas transfusões de sangue e passou a utilizar oito medicamentos por dia (Olmecon, Neblock, besilato de anlodipino, vitamina D, ácido fólico, eritropoetina e hidróxido férreo). Tudo isso ocasionou uma mudança drástica na sua rotina: precisou parar de trabalhar, estudar, praticar atividade física e aos poucos foi perdendo a sua independência, passando a depender cada vez mais dos seus familiares.

Em março de 2023, diante da piora do seu quadro clínico, e considerando que talvez precisasse de um transplante renal, o médico solicitou um painel genético. Nesta época, também começou um tratamento adjuvante com corticoide. No

mês seguinte, teve uma melhora parcial nos níveis de creatinina e o médico suspendeu as hemodiálises. Porém, os sintomas de cansaço, fadiga, exaustão e inchaço persistiam e ela não conseguia retornar suas atividades de vida diárias.

Em maio de 2023, com o resultado do painel genético e após passar por dez médicos diferentes, recebeu, então, o diagnóstico de Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica (SHUa). O médico explicou sobre a doença e prescreveu ravulizumabe. Na ocasião, tentou acessar o medicamento pelo plano de saúde, porém foi negado e ela precisou entrar com processo judicial. Somente em agosto daquele ano, após um período de muita incerteza e medo de precisar voltar para a hemodiálise, que teve acesso ao medicamento.

De acordo com a participante, o ravulizumabe trouxe qualidade de vida para sua rotina. Ela percebeu uma melhora física considerável, se sentindo mais disposta, reduzindo as consultas hospitalares, voltando a trabalhar, estudar e viver com qualidade e bem-estar. Com o seu uso, houve uma redução significativa no uso de outros medicamentos, passando de oito comprimidos ao dia para dois, com dosagens menores. Realiza a infusão a cada oito semanas e dura cerca de 40 minutos, o que não interfere na sua rotina. Ademais, a creatinina reduziu de 5,58, em fevereiro de 2023, para 1,45, em junho de 2024, e a proteinúria caiu de 5.700 mg/24 horas, em outubro de 2022, para 483 mg/24 horas, em junho de 2024. Por fim pontuou que o ravulizumabe trouxe esperança, recuperou a sua liberdade e a qualidade de vida para ela e seus familiares.

Na ocasião, foi questionada sobre quais medicamentos faz uso atualmente, se continua fazendo uso do ravulizumabe, se apresentou algum evento adverso e se, no seu caso, os médicos chegaram a considerar a possibilidade de transplante renal. A participante relatou que não apresentou nenhum evento adverso com o uso do revulizumabe e que segue o tratamento com ele. Atualmente, também faz uso do Neblock e Olmecor, que são medicamentos para pressão, porém em uma menor dosagem. Sobre o transplante, informou que era uma possibilidade, mas que no seu caso não chegou a ter indicação nem entrar na fila de espera.

A participante também foi questionada se o seu diagnóstico ocorreu no SUS ou na rede privada e se ela conviveu com outros pacientes com SHUa. Na ocasião, informou que o seu diagnóstico foi na rede de saúde privada e que seu contato com outros pacientes com SHUa ocorreu nas redes sociais, após compartilhar sua história. Relatou ainda que entre as trocas com esses outros pacientes destacam-se a dificuldade do diagnóstico de SHUa e de eles acessarem o ravulizumabe, mesmo judicialmente.

## 12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 05 de dezembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ravulizumabe para o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa).

O Comitê reconheceu a relevância do tratamento com ravulizumabe, destacando a ausência de alternativas terapêuticas específicas para o tratamento da SHUa disponíveis no SUS e os benefícios relacionados à eficácia e à efetividade do medicamento. No entanto, sob o aspecto econômico, o Comitê ponderou que a razão de custo-utilidade incremental do ravulizumabe excede o limiar de custo-efetividade adotado e que os valores estimados no impacto orçamentário estão elevados, comprometendo a viabilidade de sua incorporação ao SUS. Além de considerar modesto o percentual de unidades do ravulizumabe repassados ao SUS em caso de extração da quantidade prevista no impacto orçamentário, conforme acordo de compartilhamento de risco proposto pelo demandante.

Relatório preliminar

## REFERÊNCIAS

1. Richards AGJA; GTHJ. The genetics and pathogenesis of haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2002;11:431–5.
2. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int*. 2001;60:831–46.
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:1676–87.
4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:539–51.
5. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol*. 2013;33:508–30.
6. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:1676–87.
7. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35:421–47.
8. Vaisbich MH, de Andrade LGM, de Menezes Neves PDM, Palma LMP, de Castro MCR, Silva CAB, et al. Baseline characteristics and evolution of Brazilian patients with atypical hemolytic uremic syndrome: first report of the Brazilian aHUS Registry. *Clin Kidney J*. 2022;15:1601–11.
9. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. <p>Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review</p>. *Clin Epidemiol*. 2020;Volume 12:295–305.
10. Sepúlveda Palamara RA, Modelli de Andrade LG, Fortunato RM, Gómez B, Nieto-Ríos JF. Clinical presentation and management of atypical hemolytic uremic syndrome in Latin America: a narrative review of the literature. *Expert Rev Hematol*. 2024;17:361–74.
11. Cheong H II, Jo SK, Yoon S-S, Cho H, Kim JS, Kim YO, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31:1516.
12. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2016;31:15–39.
13. Cheong H II, Jo SK, Yoon S-S, Cho H, Kim JS, Kim YO, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31:1516.
14. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67:31–42.
15. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:2169–81.
16. Rother RP, Rollins SA, Mojzik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007;25:1256–64.
17. Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol*. 1996;33:1389–401.

18. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643–57.
19. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2021;100:225–37.
20. Gurnari C, Nautiyal I, Pagliuca S. Current Opinions on the Clinical Utility of Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;Volume 17:1343–51.
21. FDA. ULTOMIRIS [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 9]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761108s037lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761108s037lbl.pdf)
22. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. Bula Profissional Ultomiris - Ravulizumabe. 2024.
23. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2021;100:225–37.
24. Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric Nephrology*. 2021;36:889–98.
25. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO E DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. *Conitec*. 2021;4–104.
26. Sepúlveda Palamara RA, Modelli de Andrade LG, Fortunato RM, Gómez B, Nieto-Ríos JF. Clinical presentation and management of atypical hemolytic uremic syndrome in Latin America: a narrative review of the literature. *Expert Rev Hematol*. 2024;17:361–74.
27. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2020;97:1287–96.
28. Barbour T, Scully M, Ariceta G, Cataland S, Garlo K, Heyne N, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1603–13.
29. Gäckler A, Schönermark U, Dobronravov V, La Manna G, Denker A, Liu P, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC Nephrol*. 2021;22.
30. Schaefer F, Al-Dakkak I, Anokhina K, Cohen D, Greenbaum LA, Ariceta G. Global aHUS Registry Analysis of Patients Switching to Ravulizumab From Eculizumab. *Kidney Int Rep*. 2024;
31. Schönfelder K, Kühne L, Schulte-Kemna L, Kaufeld J, Rohn H, Kribben A, et al. Clinical efficacy and safety of switching from eculizumab to ravulizumab in adult patients with aHUS—real-world data. *BMC Nephrol*. 2024;25.
32. Dixon BP, Kavanagh D, Aris ADM, Adams B, Kang HG, Wang E, et al. Ravulizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Analysis of 2-Year Efficacy and Safety Outcomes in 2 Phase 3 Trials. *Kidney Med*. 2024;6:100855.
33. Ministério da Saúde. Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. 2021. 121 p. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_%0Aparecer\\_tecnico.1ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_%0Aparecer_tecnico.1ed.pdf)

34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 2];336:924–6. Available from: <https://www.bmjjournals.org/content/336/7650/924>
35. Holger Schünemann , Jan Brožek , Gordon Guyatt and AO. GRADE Handbook. In: GRADE Handbook [Internet]. 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.trgki08omk7z>
36. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2ed ed. 2014. 132 p.
37. Azoulay E, Knoebel P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. 2017;152:424–34.
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008.
39. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137.
40. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package. Cambridge. UK; 2019.
41. Perkins RM, Reynolds JC, Ahuja TS, Reid T, Agodoa LY, Bohen EM, et al. Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:191–6.
42. ERA-EDTA Registry. Registry Annual Report 2017. 2019;
43. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:1676–87.
44. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67:31–42.
45. (NICE) NI for H and CE. Highly specialised technologies guidance: Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. *HST1*. 2015;
46. Licht C, Ardissino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol*. 2015;16:207.
47. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:310.
48. Costa EP da SR AA da R. Custos da doação de sangue e dos hemocomponentes de um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. . *ENCONTRO DA REDE DISTRITAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE*. 2018;13.
49. Gomes RM, Guerra Júnior AA, Lemos LLP de, Costa J de O, Almeida AM, Alvares J, et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:991–9.
50. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em análises econômicas. *Ms* [Internet]. 2023; Available from: [https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes\\_Metodologicas\\_Qualidade\\_de\\_Vida\\_em\\_Analises\\_Economicas.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)

51. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:162.
52. Clemens S, Begum N, Harper C, Whitty JA, Scuffham PA. A comparison of EQ-5D-3L population norms in Queensland, Australia, estimated using utility value sets from Australia, the UK and USA. *Quality of Life Research*. 2014;23:2375–81.
53. Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio F de A, et al. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2013;18:1903–10.
54. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
55. National Institute for health and care excellence (NICE). Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta710/resources/ravulizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-82611126854341>
56. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ravulizumab 300mg/3mL and 1,100 mg/11mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®). 2021 [cited 2024 Sep 11]; Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/media/5942/ravulizumab-ultomiris-ahus-final-april-2021docx-for-website.pdf>
57. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Ravulizumab (Ultomiris). 2023 [cited 2024 Sep 11]; Available from: file:///C:/\$Recycle.Bin/S-1-5-21-4205241632-1283644101-4041736378-1001/\$R9ZMBW5.pdf
58. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) meeting outcomes July 2023 PBAC meeting [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 11]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-07/pbac-web-outcomes-07-2023-v2.pdf>
59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Página da Anvisa de Registro de Ensaio Clínico - Anvisa [Internet] [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos>
60. Clinical Trials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet] [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 15]. Available from: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Atypical+hemolytic+uremic+syndrome&studyComp=2019-01-01\\_&aggFilters=phase:2%204,status:act%20not%20rec%20com%20enr,studyType:int](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Atypical+hemolytic+uremic+syndrome&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:2%204,status:act%20not%20rec%20com%20enr,studyType:int)
61. Cortellis. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet] [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
62. Anvisa. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
63. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. 2024.
64. Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
65. Clinical Trials. Clinicaltrials.gov - Crovalimab [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04861259>.

66. Clinical Trials. Clinicaltrials.gov - Iptacopan [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889430>.
67. Clinical Trials. Clinicaltrials.gov - Iptacopan [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795140>.
68. Clinical Trials. Clinicaltrials.gov - Iptacopan [Internet]. [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935215>.
69. Clinical Trials. Clinicaltrials.gov - OMS721 [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03205995>

Relatório preliminar

## APÊNDICES

### Anexo 1. Busca estratégica demandante

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados em 23.04.2024
Embase	('atypical hemolytic uraemic syndrome'/exp OR 'atypical hemolytic uraemic syndrome' OR 'ahus' OR 'atypical haemolytic uraemic syndrome' OR 'atypical haemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hus') AND ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab' OR 'alxn 1210' OR 'alxn 1810' OR 'alxn1210' OR 'alxn1810' OR 'ravulizumab cwvz' OR 'ravulizumab-cwvz' OR 'ultomiris') AND [embase]/lim	180
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees #2 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes" 0 #3 "Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical" 1 #4 "Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic" 0 #5 "Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic" 0 #6 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome" 0 #7 "Non Shiga Like Toxin Associated HUS" 0 #8 "Non Stx Hus" 0 #9 "Nonenteropathic HUS" 0 #10 "HUS, Nonenteropathic" 0 #11 "HUSs, Nonenteropathic" 0 #12 "Nonenteropathic HUSs" 0 #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 3 #14 "ravulizumab" OR "Ultomiris" OR "ALXN1210" 132 #15 #13 AND #14 1	1
Lilacs	(mh:(Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica )) OR (mh:(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome )) OR (mh:(Síndrome Hemolítico Urémico Atípico)) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes) OR (Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical) OR (Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic) OR (Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic) AND (ravulizumab) OR (Ultomiris) OR (ALXN-1810) OR (ALXN1810) OR (ALXN1210) OR (ALXN-1210)	16
MedLine via PubMed	((((((((((((((("Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical")) OR ("Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Non-Stx-Hus")) OR ("Non Stx Hus")) OR ("Nonenteropathic HUS")) OR ("HUS, Nonenteropathic")) OR ("HUSs, Nonenteropathic")) OR ("Nonenteropathic HUSs")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS")) OR ("HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated")) OR ("Non Shiga Like Toxin Associated HUS")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs")) OR ("Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like")) OR ("Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like")) AND (((("ravulizumab"[Supplementary Concept]) OR ("Ultomiris")) OR ("ALXN-1810")) OR ("ALXN1810")) OR ("ALXN1210")) OR ("ALXN-1210"))	49

## Anexo 2. Busca estratégica atualizada pelo parecerista

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
		03/09/2024
PubMed	((((((((((((("Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome")) OR ("Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical")) OR ("Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical")) OR ("Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic")) OR ("Non-Stx-Hus")) OR ("Non Stx Hus")) OR ("Nonenteropathic HUS")) OR ("HUS, Nonenteropathic")) OR ("HUSs, Nonenteropathic")) OR ("Nonenteropathic HUSs")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS")) OR ("HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated")) OR ("Non Shiga Like Toxin Associated HUS")) OR ("Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs")) OR ("Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like")) OR ("Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like")) AND (((("ravulizumab"[Supplementary Concept]) OR ("Ultomiris")) OR ("ALXN-1810")) OR ("ALXN1810")) OR ("ALXN1210")) OR ("ALXN-1210"))	55
Embase	('atypical hemolytic uraemic syndrome'/exp OR 'atypical hemolytic uraemic syndrome' OR 'ahus' OR 'atypical haemolytic uraemic syndrome' OR 'atypical haemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hemolytic uremic syndrome' OR 'atypical hus') AND ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab' OR 'alxn 1210' OR 'alxn 1810' OR 'alxn1210' OR 'alxn1810' OR 'ravulizumab cvz' OR 'ravulizumab-cvz' OR 'ultomiris') AND [embase]/im	199
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees 3 #2 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes" 0 #3 "Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical" 1 #4 "Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic" 0 #5 "Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic" 0 #6 "Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome" 0 #7 "Non Shiga Like Toxin Associated HUS" 0 #8 "Non Stx Hus" 0 #9 "Nonenteropathic HUS" 0 #10 "HUS, Nonenteropathic" 0 #11 "HUSs, Nonenteropathic" 0 #12 "Nonenteropathic HUSs" 0 #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 3 #14 "ravulizumab" OR "Ultomiris" OR "ALXN1210" 132 #15 #13 AND #14 1	1
Lilacs	(mh:(Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica )) OR (mh:(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome )) OR (mh:(Síndrome Hemolítico Urémico Atípico)) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome) OR (Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes) OR (Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical) OR (Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical) OR (Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic) OR (Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic) AND (ravulizumab) OR (Ultomiris) OR (ALXN-1810) OR (ALXN1810) OR (ALXN1210) OR (ALXN-1210)	17

## Anexo 3. Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor	Título	Motivo
Shahid et al, 2023	Eculizumab Versus Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review	Revisão sistemática com os estudos primários já avaliados
Schrezenmeier et al, 2020	One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study	População incorreta
Saiz et al, 2024	Experience with ravulizumab in atypical hemolytic uremic syndrome	Resumo

<b>Mauch et al, 2023</b>	Treatment preference and quality of life impact: ravulizumab vs eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome	Desenho do estudo incorreto
<b>Wang et al, 2023</b>	Ravulizumab Is Associated with Positive Clinical and Quality-of-Life Outcomes in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in a Real-World Setting	Resumo
<b>Barbour et al, 2020</b>	One-year efficacy and safety of the long acting c5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome (AHUS) in adults	Resumo
<b>Gäckler et al, 2020</b>	Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with postpartum atypical haemolytic uraemic syndrome	Resumo
<b>Aricet et al, 2020</b>	Efficacy and safety of ravulizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment: 26-week and 1-year data	Resumo
<b>Rondeau et al, 2019</b>	Efficacy and safety of the long-acting c5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (AHUS)	Resumo
<b>Dixon et al, 2021</b>	Two-year efficacy and safety of ravulizumab in adults and children with atypical hemolytic uremic syndrome (Ahus): Analysis of two phase 3 studies	Resumo



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

