

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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 do Ministério da Saúde.
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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RAVULIZUMABE

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

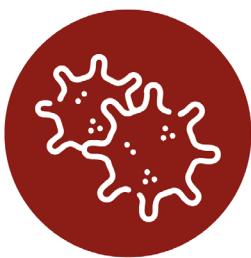
O que é a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)?

A Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) é uma doença rara e grave, que pertence a um grupo de condições chamadas microangiopatias trombóticas (MATs). Essas doenças causam danos nos pequenos vasos sanguíneos, o que resulta em prejuízos aos órgãos.

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma forma extremamente rara dessa condição. Ela se manifesta de maneira aguda quando proteínas de defesa do organismo (sistema de complemento), que normalmente protegem o corpo contra infecções, começam a funcionar de forma descontrolada.

Com essa atividade excessiva, as células desse sistema causam danos na parte interna dos vasos sanguíneos. O fator H é uma proteína que, em condições normais, é fundamental para controlar a regulação do sistema de complemento, evitando sua ativação excessiva. Pacientes que apresentam抗ígenos anti-fator H (anti-FH), isto é, que inibem a ação do fator H, estão associados a um prognóstico pior, com maior risco de recidivas e de danos graves aos órgãos.

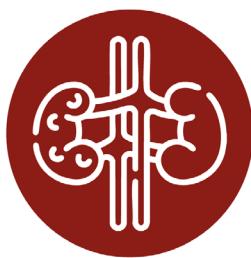
Essa falta de controle do sistema de complemento pode causar:



Baixa quantidade de plaquetas no sangue (trombocitopenia)



Destrução dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica microangiopática)



Problemas graves nos rins (falência renal aguda)

A SHUa pode ser classificada como familiar ou esporádica. A SHUa familiar resulta de mutações genéticas que afetam o sistema imunológico, causando episódios da doença. Já a SHUa esporádica ocorre em pessoas sem histórico familiar, podendo ser desencadeada por infecções (incluindo HIV), febre, câncer, transplantes e pelo uso de medicamentos, como quimioterápicos ou antiplaquetários. A gravidez, especialmente no pós-parto, também pode ser um fator desencadeante de crises dessa condição.

De acordo com o Registro Brasileiro de SHUa, entre 2017 e 2020, foram registrados 75 casos

da doença. Ela é mais comum em crianças menores de cinco anos e em adultos acima de 65 anos, uma vez que esses grupos são mais vulneráveis a infecções que podem desencadear a condição.

Como os pacientes com SHUa são tratados no SUS?

Atualmente, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa. No entanto, diretrizes internacionais orientam que o tratamento deve focar no suporte para o controle das complicações e em intervenções específicas para interromper e reverter os efeitos da doença.

A terapia de suporte é essencial para reduzir o adoecimento e a mortalidade por SHUa. No SUS, estão disponíveis as seguintes terapias de suporte:

- terapia plasmática;
- corticosteroides, imunossupressores e diálise;
- transplante renal ou hepático.

A terapia plasmática tem como objetivo eliminar as proteínas anormais e os anticorpos anti-FH, ao mesmo tempo em que repõe as proteínas reguladoras normais. Ela pode ser realizada por plasmaférese (troca de plasma) ou infusão de plasma. A plasmaférese é uma intervenção de emergência, que consiste em trocas diárias de plasma até que os níveis de plaquetas, de hemoglobina e a função renal melhorem. Após a estabilização, a frequência das trocas pode ser reduzida. Embora seja uma opção terapêutica, a plasmaférese pode causar obstrução das veias, pressão baixa, alergias (especialmente em crianças), além de hipertensão, insuficiência cardíaca e excesso de fluido no sangue em circulação.

Em pacientes com anticorpos anti-FH, a combinação de imunossupressores com a terapia plasmática pode melhorar os resultados. Além disso, conforme o quadro clínico do paciente, também podem ser utilizados corticosteroides e realizada diálise, um tratamento que substitui as funções dos rins quando estes não funcionam ou estão com a função reduzida. Considerando que a doença compromete fortemente os rins, a diálise é frequentemente realizada nesses pacientes.

O transplante renal é uma opção para pacientes com SHUa em estágio avançado de insuficiência renal. No entanto, há um alto risco de rejeição e de recidiva da doença após o transplante, devido à persistência das proteínas que desregulam o sistema imunológico. Por essa razão, o transplante isolado deve ser evitado em pacientes com SHUa.

Por outro lado, o transplante hepático pode ser uma opção para pacientes com SHUa causada

por proteínas produzidas no fígado. Esse procedimento pode ser realizado de forma isolada ou combinada com transplante renal, especialmente em pacientes com mutações genéticas. Ele é considerado quando as terapias convencionais, como plasmaférese ou terapia plasmática, não têm efeito ou não estão disponíveis.

Medicamento analisado: ravulizumabe

A AstraZeneca solicitou a incorporação, ao SUS, do ravulizumabe para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SHUa.

O ravulizumabe foi desenvolvido a partir da molécula do eculizumabe, incluindo a adição de dois aminoácidos que prolongam seu tempo de ação. Trata-se de um medicamento da classe dos anticorpos monoclonais. Ele se liga a uma proteína específica do organismo (fração C5 do complemento terminal) que provoca inflamação, evitando, assim, que o organismo ataque e destrua as células sanguíneas vulneráveis. A administração deste medicamento é feita por infusão intravenosa, com doses de manutenção administradas a cada quatro ou oito semanas.

Na análise sobre a segurança e eficácia do ravulizumabe, observou-se que 100% dos pacientes apresentaram resposta completa à doença com o uso deste medicamento entre 26 e 52 semanas de acompanhamento, tanto na população adulta quanto na pediátrica, e a interrupção da diálise foi registrada em aproximadamente 78% a 100% dos casos. Também foi observada melhora na qualidade de vida. Quanto aos eventos adversos graves, os mais recorrentes relatados nos estudos foram hipertensão, pneumonia e infecções. No entanto, um dos estudos mencionou eventos adversos fatais associados ao uso do medicamento, incluindo dois casos de choque séptico e uma hemorragia cerebral. Cabe destacar que foram desconsiderados os estudos que comparavam o medicamento avaliado com o eculizumabe, considerando que não está disponível no SUS para o tratamento dessa condição. Além disso, as evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança do ravulizumabe no tratamento da SHUa são limitadas e a sua certeza foi considerada baixa.

Considerando os aspectos econômicos, foi realizada uma Análise de Custo-Utilidade (ACU), uma metodologia usada para comparar os custos e benefícios de diferentes tratamentos. Nessa análise, o ravulizumabe foi comparado com a plasmaférese, apresentando maior efetividade em relação a este tratamento. Dessa forma, o uso do ravulizumabe resultaria em um custo adicional de R\$ 1.230.658,00 para a população adulta e de R\$ 896.345,00 para a população pediátrica, por ano de vida ganho com qualidade.

Em relação à análise de impacto orçamentário, no SUS, foram considerados dois cenários de difusão da tecnologia: o cenário base, com divisão 50/50 entre ravulizumabe e plasmaférese e crescimento anual de 7,5%, e o cenário de difusão lenta, com a divisão 50/45 entre as duas tecnologias acima citadas. A análise apresentada pelo demandante foi ajustada para considerar

apenas os custos diretos do tratamento. Considerando o intervalo de cinco anos, no cenário base, o impacto acumulado seria de R\$ 1.651.356.071,00, e no cenário de difusão lenta, de R\$ 1.448.907.082,00.

O demandante do ravulizumabe propôs um modelo de compartilhamento de risco por volume, se comprometendo a fornecer frascos excedentes sem custo para os primeiros 12 e 24 meses após a incorporação, caso o consumo ultrapasse o limite estimado. As estimativas indicam o uso de 26.284 frascos no primeiro ano e 23.712 no segundo, com fornecimento adicional de até 16%.

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 (olmesartana medoxomila, cloridrato de nebivolol, besilato de anlodipino, vitamina D, ácido fólico, eritropoetina e hidróxido férrico). 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 10 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 revuluzumabe e que segue o tratamento com ele. Atualmente, também faz uso de dois medicamentos para pressão sanguínea, 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.

O vídeo da 136ª Reunião Ordinária com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do ravulizumabe para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SHUa. Esse tema foi discutido durante a 136ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 4, 5 e 6 de dezembro de 2024. No segundo dia, o Comitê de Medicamentos avaliou que a razão de custo-utilidade incremental (RCUI)

estava acima do limiar recomendado e os valores considerados no impacto orçamentário foram elevados.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 08, durante 20 dias, no período de 04/02/2024 a 24/02/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Clique [aqui](#) para enviar sua contribuição.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).