



Brasília, DF | Fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 875

Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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, 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@saud.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM MEDICAMENTOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

(NUCLIMED/HCPA)

Mônica Vinhas de Souza

Aldenora Ximenes

Ida Doederlein Schwartz

Perspectiva do paciente

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

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Menezes

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC-UFBA)

Fábio de Souza Chagas

Chaiane dos Santos

Martin Mezza

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - 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, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, 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 tabelas](#)

Tabela 1. Medicamento da classe de inibidores de C5 recomendado pelo Ministério da Saúde (em PCDT) para o tratamento da HPN.....	15
Tabela 2. Características principais das contribuições técnico-científicas da CP no 62/2023, (n total= 171).....	44
Tabela 3. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 62/2023, em experiência ou opinião, (n=317).....	57

[Lista de quadros](#)

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação.	17
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e desfechos/"outcomes") elaborada pelo grupo demandante.	18
Quadro 4. Estratégia de busca do NATS nas plataformas consultadas.	21
Quadro 5. Características dos artigos incluídos na busca do demandante.	24
Quadro 6. Características dos artigos incluídos na busca do NATS.	25
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) – feita pelo Demandante e pelo NATS.	29
Quadro 8. Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante.	32
Quadro 9. Avaliação de custo-minimização (tempo= 'life-time') - Demandante e NATS.	35
Quadro 10. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.	37
Quadro 11. Medicamentos para o tratamento de pessoas com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).	38
Quadro 12. Nova Análise de Custo-minimização, horizonte 'life-time', apresentada pelo demandante na CP	53
Quadro 13. AIO apresentada pelo demandante na CP, com cenários variando o market-share por demanda epidemiológica	53
Quadro 14. Nova Avaliação de Custo-minimização feita pelo NATS, em 1 ano (tanto para ano de início do tratamento, quanto para ano de manutenção) e no horizonte 'life-time', , com base no preço oferecido na CP.....	55
Quadro 15. Nova Análise de Impacto Orçamentário feita pelo NATS, com base no preço oferecido na CP, comparando o cenário atual (100% eculizumabe) com um cenário de 100% de uso de ravulizumabe.	56

[Lista de Figuras](#)

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo demandante.	20
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS.	23

Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo demandante.....	27
Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo NATS.....	27
Figura 5. Estimativa da população alvo para tratamento ao longo dos anos (linha de tendência).	36

SUMÁRIO

SUMÁRIO	7
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
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	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	21
6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante	23
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	24
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do demandante	26
6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS	27
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE), avaliação do Demandante e do NATS	27
6.8 Efeitos desejáveis da tecnologia, avaliação do Demandante e do NATS.....	30
6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	31
6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante.....	32
7.2 Análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	35
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	38
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	42

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
13. CONSULTA PÚBLICA	43
13.1. Contribuições técnico-científicas	44
13.1.1. Analise das Contribuições técnico-científicas.....	44
13.1.2. Novos Cálculos de Análise Econômica e AIO apresentados na CP pelo demandante, com novos preços ofertados	52
13.1.3. Novos Cálculos de Análise Econômica Realizados pelo NATS, com base em preços ofertados na CP.....	54
13.1.4. Considerações Finais das Contribuições Técnico-Científicas	57
13.2. Contribuições de experiência ou opinião.....	57
13.2.1 Metodologia.....	57
13.2.2 Descrição de participantes.....	57
13.2.1. Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec	58
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	66
15. DECISÃO	67
13. REFERÊNCIAS.....	68

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ravulizumabe.

Indicação: Pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

Demandante: Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda.

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

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

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

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

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

Recomendações internacionais: O NICE, do Reino Unido, recomenda o ravulizumabe para pacientes adultos com HPN que apresentassem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe. A CADTH aprovou o uso do ravulizumabe em adultos, sob condições restritivas (modalidade “Reimburse with clinical criteria and/or conditions”), para aqueles que falharam ao uso de eculizumabe. A Scottish Medicines

Consortium (SMC), da Escócia, aprovou o ravulizumabe também sob condições restritas, sob orientação específica do serviço nacional de PNH, para adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe. Não foram encontradas recomendações específicas na Infarmed, de Portugal, sobre este medicamento.

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

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

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

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

Consulta pública: A Consulta Pública nº 62 foi realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024, recebendo o total 488 contribuições, sendo 171 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 317 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Em relação às contribuições técnico-científicas, mais de 99% foi favorável à incorporação do ravulizumabe. Não houve qualquer acréscimo em termos de evidências apresentadas. Todavia, o demandante apresentou nova avaliação econômica e nova AIO, feitas com novos preços ofertados. Com base nos novos preços ofertados o NATS realizou novos cálculos de custo-minimização e AIO, as análises com os novos preços ofertados (tanto as feitas pelo demandante quanto pelo NATS) indicaram economia com o uso do ravulizumabe. Entre as contribuições de experiências ou opinião, 315 expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, posicionando-se favoravelmente à incorporação do ravulizumabe no SUS. Os

respondentes destacaram que o ravulizumabe traz melhora no quadro de saúde, além de proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes com HPN devido à diferença posológica em comparação com outro medicamento utilizado no tratamento (eculizumabe), que necessita de infusões mensais. Foi mencionado que a incorporação da tecnologia representaria redução de custos para o SUS, levando em consideração o maior intervalo entre as infusões. Foi enfatizada a importância do acesso à tecnologia no SUS como garantia do direito à saúde e também como ampliação das opções terapêuticas para os pacientes.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Não foram apresentadas novas evidências clínicas durante a consulta pública. No entanto, o demandante apresentou nova proposta de preço para a tecnologia, resultando em atualização dos estudos econômicos anteriormente avaliados pelo Comitê. Os esclarecimentos solicitados pelo Comitê foram atendidos e os resultados para a nova avaliação econômica e novo impacto orçamentário indicaram economia de recursos com o uso do ravulizumabe, desde que mantidos os valores ofertados pelo fabricante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 872/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço*	Ravulizumabe 100mg/mL 3mL (PMVG 18%): R\$24.630,67 Ravulizumabe 100mg/mL 11mL (PMVG 18%): R\$90.312,46
Preço final proposto para incorporação	Ravulizumabe 100mg/mL 3mL: R\$14.778,40 Ravulizumabe 100mg/mL 11mL: R\$54.187,48
Desconto sobre preço CMED*	40% sobre PMVG 18% e 15,8% sobre PMVG sem alíquota de impostos.
Custo de tratamento por paciente**	R\$ 317.815,72 anualmente
RCEI final**	R\$ -2.466.574,50 / Life-time (64,2 anos)
População estimada	Entre 310 e 1.032 no 1º ano e entre 962 e 1.374 no 5º ano
Impacto Orçamentário**	Conforme o apresentado pelo demandante (cenário com 100% casos usando ravulizumabe desde 1º ano) R\$ 79.549.400,50 Custo no 1º ano e -R\$ 528.511.212,06 Custo em 5 anos

* Data de referência do preço CMED: 2024/02. ** Diferença entre ravulizumabe e eculizumabe na análise de custo-minimização.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

Trata-se de uma doença complexa, na qual a existência de episódios de hemoglobinúria é condição necessária. A complexidade da fisiopatologia da HPN, segundo Parker 2002 ¹¹, é ilustrada pelas camadas distintas de investigação que se fizeram necessárias para compreender a base fundamental da hemoglobinúria característica desta doença: 1) descobriu-se que a hemoglobinúria era uma consequência de hemólise intravascular; 2) demonstrou-se que a hemólise intravascular devia-se a uma anormalidade das hemácias na HPN que resultava em maior sensibilidade destas à lise por um fator sérico; 3) descobriu-se que o complemento era o fator sérico que mediava esta lise; 4) elucidou-se que a causa da susceptibilidade das hemácias à lise era a regulação aberrante em dois pontos distintos da cascata do complemento; 5) demonstrou-se que a deficiência de dois inibidores associados à membrana dos eritrócitos levavam à maior sensibilidade ao complemento na HPN; 6) descobriu-se que as proteínas reguladoras do complemento compartilhavam uma modificação pós-tradução comum, a chamada “âncora glicosilfosfatidilinositol” (GPI); e, 7) desvendou-se que um gene necessário para a síntese da âncora GPI (*PIG-A*) apresentava mutação na HPN.

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

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

4.2 Tratamento recomendado

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: PCDT da HPN, 2019¹⁶

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

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

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

5.1 Preço proposto para incorporação

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

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

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

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

Quadro 2. Preço da tecnologia por apresentação.

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

1 Tabela CMED publicada em 23/10/2023.

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

P - População	Pacientes adultos e pediátricos (>14 anos) com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento com eculizumabe
I - Intervenção	Ravulizumabe
C - Comparação	Medicamentos com aprovação regulatória da Anvisa para a mesma indicação (Obs- segundo o texto apenas as que estejam incorporadas no SUS para tratamento da HPN).
O - Desfechos	Eficácia: Primários: <ul style="list-style-type: none">• Mortalidade• Incidência de trombose• Transfusões evitadas• Normalização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) Secundários: <ul style="list-style-type: none">• Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal• Proporção de pacientes que apresentam hemólise de escape (HE) Segurança:

	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos sérios • Eventos adversos vasculares graves • Níveis séricos de C5 livre <p>Qualidade de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliação da fadiga, utilizando questionário do FACIT- Fadiga scale e o Quality of Life Questionnaire—Core 30
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), ensaios clínicos de fase III e estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas).

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

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

Idiomas: sem restrição de idiomas.

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

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

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

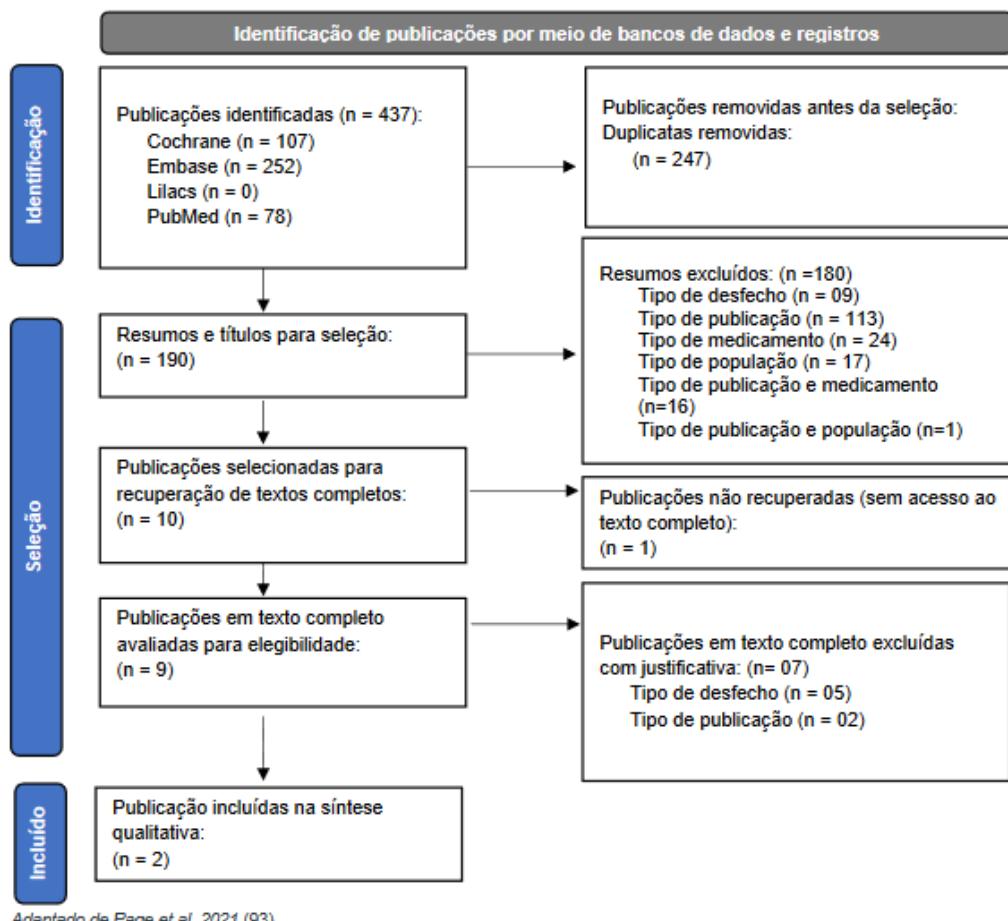


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

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

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

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

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

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

PubMed	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal"[All Fields]) AND ("ravulizumab"[Supplementary Concept] OR "ravulizumab"[All Fields])	92
Embase	("'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal cold' OR 'paroxysmal hemoglobinuria, cold' OR 'cold paroxysmal hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, cold paroxysmal' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal' OR 'marchiafava-micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava-micheli syndrome' OR 'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome' OR 'syndrome, marchiafava-micheli' OR 'paroxysmal hemoglobinuria, nocturnal' OR 'hemoglobinuria, nocturnal paroxysmal' OR 'nocturnal	701

	paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria') AND ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab') OR 'ultomiris'/exp OR 'ultomiris') AND [embase]/lim	
BVS	((Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Nocturnal) OR (Paroxysmal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Nocturnal Syndrome) OR (Marchiafava-Michelii)) and ravulizumab	89
Cochrane library	Hemoglobinuria, Paroxysmal in All Text AND ravulizumab in All Text - (Word variations have been searched)	1 Revisão sistemática Cochrane, 106 trials

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

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

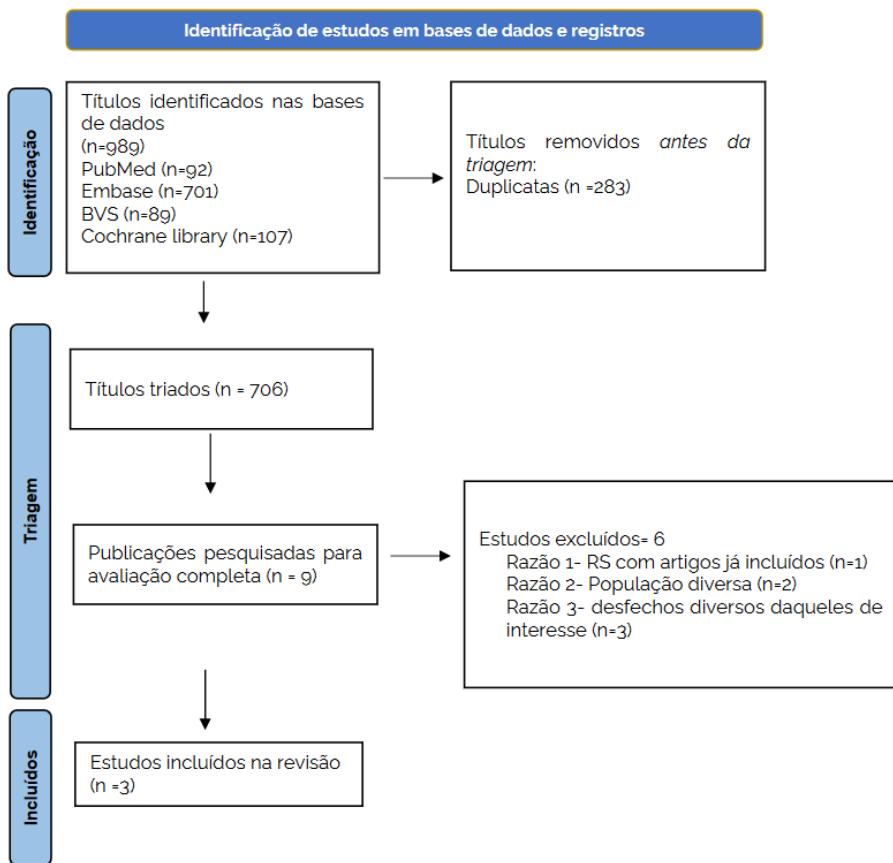


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança feita pelo NATS.

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

6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo demandante

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

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

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

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

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

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

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

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

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

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

Autores	Desenho do estudo	Pacientes incluídos	Tecnologias comparadas	Resultados principais
Lee et al, 2019. ²¹	ECR	Pacientes com HPN naives de tratamento N=246	Eculizumabe e Ravulizumabe	Ravulizumabe vs. Eculizumabe Para todos os desfechos, ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe ($P_{inf}<0,0001$) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none">Transfusões evitadas: 73,6% vs. 66,1% (diferença de 6,8% IC95% -4,66, 18,14)Normalização do LDH: 53,6% vs. 49,4% (OR 1,19 IC95% 0,80, 1,77) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none">Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -76,8% vs. 76,0% (diferença -0,83% IC95% -5,21, 3,56)FACIT- Fadiga: 7,07 vs. 6,4 (diferença 0,67 IC95% -1,21, 2,55).HE: 4,0% vs. 10,7% (diferença -6,7% IC95% -14,21, 0,18)
Kulasekararaj et al,2019. ²²	ECR	Pacientes em tratamento prévio com eculizumabe N=195	Eculizumabe e Ravulizumabe	Ravulizumabe vs. Eculizumabe Para todos os desfechos, ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe ($P_{inf}<0,0006$) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none">Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -0,82% vs. 8,39% (diferença 9,21 IC95% -0,42, 18,84) Desfecho primários: <ul style="list-style-type: none">HE: 0% vs. 5,1% (diferença 5,1% IC95% -8,89%, 18,99%)

				<ul style="list-style-type: none"> • Transfusões evitadas: 87,6% vs. 82,7% (diferença de 5,5% IC95% -4,27, 15,68) • FACIT- Fadiga score: 2,01 vs. 0,54 (diferença 1,47 IC95% -0,21, 3,15). • % pacientes com incremento de ≥ 3 pontos no FACIT- Fadiga score: 37,1% vs. 33,7%
Kulasekararaj et al, 2022. ²⁰	ECR-extensão	<p>Pacientes com HPN naives de tratamento N=246</p> <p>E</p> <p>Pacientes em tratamento prévio com eculizumabe N=195</p> <p>Total 441 pacientes</p>	<p>Eculizumabe e Ravulizumabe* (período de extensão todos em uso de ravulizumabe)</p>	<p>-Normalização LDH em 2 anos (48.2%; naives de tratamento) e 56.5% Uso prévio de eculizumabe).</p> <p>-Transfusão evitada (73,3%; naives de tratamento) e 85,3% Uso prévio de eculizumabe).</p> <p>-Estabilização de Hb (69.1%; naives de tratamento) e 83,3% (uso prévio de eculizumabe)</p> <p>-FACIT-F scores alteração 16% (naives de tratamento) e 12% (uso prévio de eculizumabe)</p> <p>-Funcionalidade física 88,4% (naive de tratamento) e 86.8% (uso prévio de eculizumabe).</p>

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do demandante

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

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

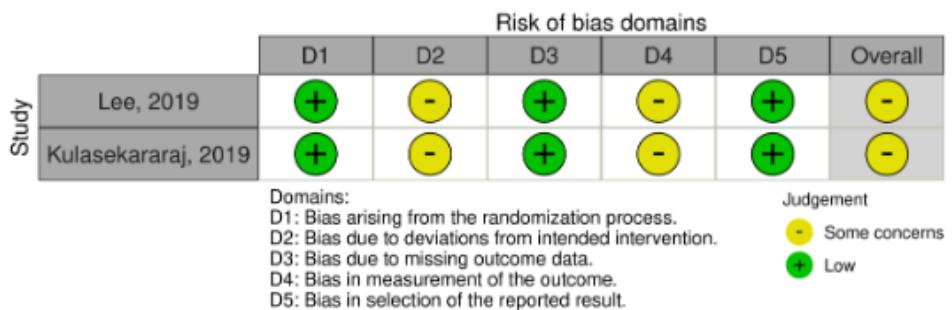


Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo demandante.

6.6 Risco de viés dos estudos selecionados, avaliação do NATS

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

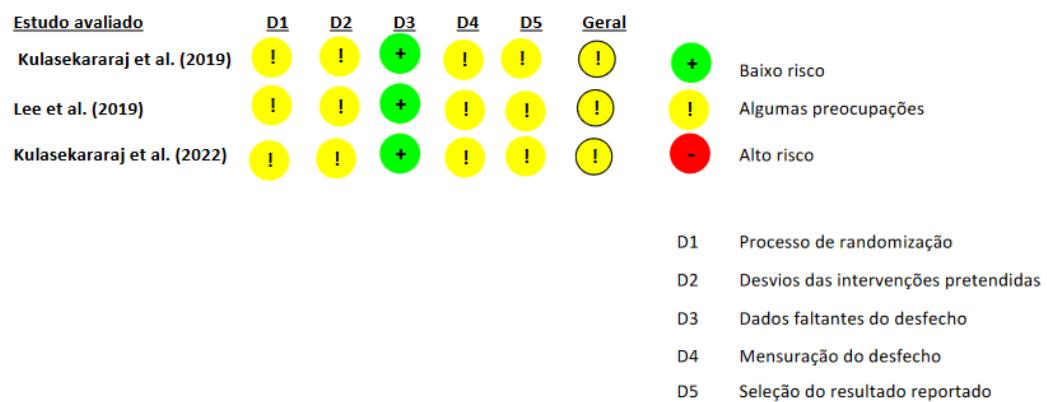


Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0, aplicada pelo NATS.

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

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos

de eficácia relacionados com resposta clínica, remissão clínica, resposta clínica endoscópica, remissão endoscópica, além de qualidade de vida e segurança.

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

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

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

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Impacto	Certeza	Importância	
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
Normalização de LDH										
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Normalização de LDH -0,82 (IC 95%: -7,6 a 6,1) vs. 8,4 (IC 95%: 1,5 a 15,3). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Normalização de LDH 53,6 (IC 95%: 45,9 a 61,2) vs. 49,4 (IC 95%: 41,7 a 57,0).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	
Transfusões evitadas										
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Taxa de transfusões evitadas 87,6 (IC 95%: 81,1 a 94,2) vs. 82,7 (IC 95%: 75,2 a 30,12). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: Taxa de transfusões evitadas 73,6 (IC 95%: 65,87 a 81,33) vs. 66,1 (IC 95%: 57,68 a 74,55).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO	
Hemólise de escape										
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: HE 0 (IC 95%: 0,6 a 3,7) vs. 5,1 (IC 95%: 1,7 a 11,5). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: HE 4,0 (IC 95%: 0,56 a 7,44) vs. 10,7 (IC 95%: 5,23 a 16,26).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO	
Incidência de eventos adversos										
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Todos os estudos mostraram que o ravulizumabe foi bem tolerado pelos pacientes e a cefaléia foi o evento adverso mais comum observado nos estudos.	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	
Qualidade de vida										
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Kulasekararaj et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: FACIT - Fadiga 2,0 (IC 95%: 0,6 a 3,4) vs. 0,54 (IC 95%: -0,8 a 1,9). Lee et al. (2019): Ravulizumabe vs. Eculizumabe: FACIT-Fadiga: 7,07 (IC 95%: 5,55 a 8,60) vs. 6,4 (IC 95%: 4,85 a 7,96).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE	

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

Eficácia

Desfecho 1. Normalização dos níveis de LDH

Em Lee et al., 2019²¹, a frequência ajustada da normalização de LDH foi de 53,6% para o ravulizumabe e 49,4% para o eculizumabe. O OR ajustado para a comparação do ravulizumabe e eculizumabe foi de 1,19 (Intervalo de confiança (IC) 95%: 0,80 – 1,77; P<0,0001)

Em Kulasekararaj et al., 2022²⁰, um estudo de seguimento dos pacientes incluído no estudo de Kulasekararaj et al., 2019^[22], no qual todos passaram a ser tratados com o ravulizumabe e seguidos ao longo de 2 anos, as taxas de normalização LDH em 2 anos, nos grupos que eram originalmente classificados de naives e uso prévio de eculizumabe foram, respectivamente 48,2% e 56,5%.

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

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

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

Desfecho 3. Transfusões evitadas

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

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

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

Desfecho 4. Hemólises de Escape

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

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

Desfecho 5. Qualidade de vida

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

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

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

Em Kulasekararaj et al., 2022 ²⁰, em 2 anos, os escores FACIT-Fadiga tiveram alterações de 16% nos náves de tratamento e 12% nos com uso prévio de eculizumabe). Já a funcionalidade física nestes dois grupos foi, respectivamente: 88,4% (naive de tratamento) e 86.8% (uso prévio de eculizumabe).

6.9 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1. Segurança

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

desistiu devido a evento adverso, porém dois pacientes do grupo de eculizumabe saíram do estudo, sendo que um desenvolveu anticorpos antidroga, sem efeitos aparentes.

Em Kulasekararaj et al., 2019²², o evento adverso mais comum foi cefaleia (26,8% vs. 17,3%) no grupo ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente, seguido de nasofaringite (21,6% vs. 20,4%). Neste estudo, nenhum paciente apresentou infecção meningocócica.

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

6.10 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de custo-minimização comparando o ravulizumabe com o eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde²³.

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

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

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
Alternativas comparadas	Eculizumabe vs Ravulizumabe	Adequado

População em estudo	Pacientes adultos e pediátricos com idade de 14 anos ou mais (conforme PCDT de HPN)	Adequada
Desfecho(s) de saúde	Os desfechos desta análise foram custo dos medicamentos	Considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes.
Horizonte temporal	Tempo de vida (Life-time) Alternativamente também foi construído um horizonte de 15 anos	Aceitável
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida de Efetividade	Níveis LDH, Transfusões evitadas e Hemólises de escape.	Como mencionado anteriormente, considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes.
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Quality of Life Questionnaire–Core 30 e FACIT-Fatigue scale	De forma similar, considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes.
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	O preço do eculizumabe, seguiu contrato firmado com o governo federal em 31/10/2022 em R\$ 14.938,06. Para o ravulizumabe o fabricante fez uma proposta de valor de R\$ 15.517,31 por frasco com 300 mg. Adicionalmente considerou-se o custo da vacinação meningocócica e da aplicação de cada um dos medicamentos (ambos são de uso IV)	Pode se considerar estes parâmetros adequados
Unidade Monetária	R\$	Adequado

Método de Modelagem	Custo-minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	Foi assumida a mesma eficácia e segurança dos medicamentos. As doses dos medicamentos foram calculadas com base nas bulas registradas na ANVISA	Adequados
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada (apresentada na forma de gráfico de tornado)	Parcialmente adequada. Não foram feitas análises multivariadas.

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

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

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

De acordo com ambas as bulas de eculizumabe e ravulizumabe, preconiza-se que pacientes sejam vacinados, idealmente, duas semanas antes de iniciarem a terapia, contra os sorogrupos A, C, Y, W135 e B, os sorogrupos meningocócicos patogênicos mais comuns. Essa recomendação, no entanto, salienta que as diretrizes nacionais de imunização são quem determinariam o esquema vacinal e qual imunizante seria escolhido. Em linha com esta afirmativa, o imunizante e o esquema vacinal foram baseados no PCDT de HPN, que preconiza o uso de vacina conjugada ACWY e reforço da dose a cada 5 anos. Desta forma, consultou-se o Painel de Preços de compras do governo federal para o imunizante conjugado ACWY, contemplando compras de 2022. Das compras registradas, realizou-se uma média ponderada pelo número de compras e preço por unidade, totalizando um valor de R\$ 66,61 por vacina.

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

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

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

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

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

7.2 Análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante.

População

No caso base, os pacientes foram estimados por demanda epidemiológica. O ponto inicial da estimativa foi a população projetada pelo IBGE para o ano de 2023, de 216.284.269 indivíduos. Estimou-se uma prevalência de HPN em 15 anos correspondente a 0,00159%. Além disso, em linha com o PCDT da doença, somente pacientes com HPN que tenham atividade hemolítica verificada foram considerados candidatos a terapia com inibidores de complemento, correspondendo a 30% dos pacientes com HPN. Tomando todos estes dados e assumindo que 100% dos pacientes HPN são diagnosticados e efetivamente tratados de acordo com sua elegibilidade, não havendo descontinuação da terapia, o número inicial de pacientes foi de 1.032 pacientes. Foi construída uma linha de tendência (extraída a partir de um gráfico de dispersão) elaborada cruzando os dados de anos e pacientes. A equação foi utilizada para estimar os dados dos anos de 2022 e 2023, para, a partir de então, ajustar os novos pacientes pela incidência.

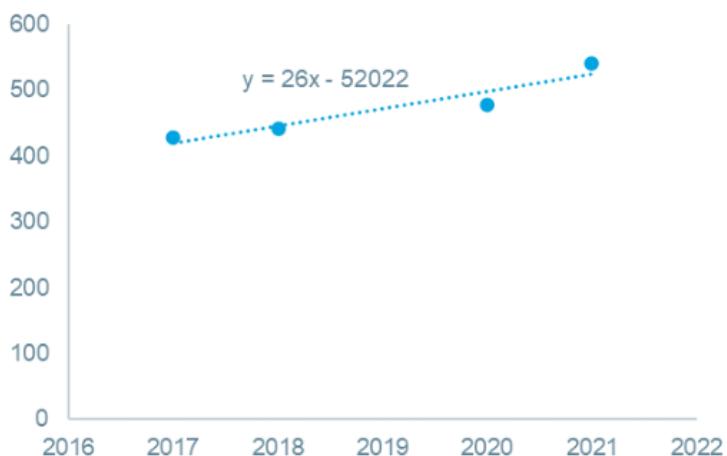


Figura 5. Estimativa da população alvo para tratamento ao longo dos anos (linha de tendência).

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

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

Quadro 10. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.

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

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

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

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

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

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

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

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

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

O vídeo da 124ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado em:
<https://www.youtube.com/watch?v=AYTZ1z5xaQ0>.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

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

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

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 62/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 488 contribuições, e sendo 171 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 317 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos

para tratar a doença em questão. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec.

13.1. Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 171 contribuições técnico-científicas, destas 17 referiram ter enviados anexos, MAS apenas 13 anexos com arquivos foram encontrados. Todas as contribuições foram analisadas individualmente.

13.1.1. Análise das Contribuições técnico-científicas

As principais características dos que contribuíram e das contribuições feitas estão resumidas na tabela 2, a seguir.

Tabela 2. Características principais das contribuições técnico-científicas da CP no 62/2023, (n total= 171).

Variáveis	Achados
Idade (intervalo, anos)	23 a 73 anos
Sexo biológico	115 mulheres cis 56 homens cis
Autodeclaração de Cor ou Etnia	128 brancos, 33 pardos, 7 pretos, 2 indígenas e 1 amarelo.
Região do país	65-SE, 54-NE, 35-S, 12-CO, 5- N
Contribuiu como (categoria)	127-profissional da saúde, 20-Interessado no tema, 10-Familiar, 6-paciente, 5-empresa farmacêutica, 2-Organização sociedade civil, 1-empresa fabricante do medicamento.

Em relação à pergunta “Qual sua opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec ?”

Em 170/171 das contribuições (99,42%) as opiniões diziam 'Eu acho que deve ser incorporado no SUS', sendo exemplos de justificativas para tal opinião as seguintes:

"Tudo que se trata a saúde é de extrema necessidade e além do mais o custo é muito alto e a população não tem condições que comprar sendo assim acho viável o sus oferecer uma vez em que esse medicamento salva vidas".

"A HPN, doença ultra rara, teve um enorme avanço em seu tratamento, em especial com o advento do primeiro inibidor de C5 eculizumabe finalmente disponível no SUS. Atualmente, porém, há medicamento derivado do eculizumabe chamado ravulizumabe, que se provou, em dois estudos multicêntricos, ser não inferior ao ravulizumab, com melhor esquema posológico (1 dose de ataque a cada 15 dias por 2 doses e após 1 vez a cada 2 meses), o que traz enorme benefício em especial aos pacientes da região norte, que por vezes precisam percorrer grandes distâncias para receber eculizumab a cada 15 dias. Por fim, dados americanos reforçam a farmaco-economia com ravulizumab em relação a eculizumab, em especial pelo número de infusões além de menor taxa de ocupação em salas de infusão, tendo em vista serem infusões com maior intervalo de tempo. Em resumo, ravulizumab é não inferior e com melhor posologia ao paciente, dado tão pertinente a um país continental como o Brasil, desta forma, como responsável pelo ambulatório de HPN da Fundação Hemopa, considero pertinente a incorporação de ravulizumab no SUS"

"A doença HPN tem um desfecho fatal se não tratada de maneira precoce, os tratamentos são eficazes e reduz as morbidades e mortalidade. Hoje temos novos tratamentos como o ravulizumab, mais eficazes, seguros e com um bom custo efetivo. Precisamos ter acesso a mais medicamentos para um melhor tratamento!".

"O medicamento traz inibição rápida, completa e sustentada do sistema complemento e possibilita o aumento de intervalo de infusões para a cada 8 semanas, em um total de 7 infusões por ano (ao invés de 26 infusões ao ano, com o tratamento disponível hoje no SUS)"

"Deverá ser utilizado em pacientes resistentes aos tratamentos disponíveis até o momento"

"Concordo com a incorporação da medicação ravulizumabe para tratamento de pacientes com HPN, por não trazer inferioridade quando comparado com o eculizumabe, atualmente disponível pelo SUS, na melhora de qualidade de vida, diminuição no número de transfusão, redução do DHL, melhor do score de fadiga, com a vantagem de ser administrado a cada 8 semanas, totalizando 7 infusões ao ano, quando comparado ao eculizumab com 26 infusões ao ano."

"Trata-se de uma importante inovação tecnológica no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, doença rara e sem opções de tratamento disponível. Como reumatologista que sou, eventualmente encontramos em nossos pacientes essa rara doença associada a doenças reumatológicas autoimunes. Portanto recomendo a sua inclusão"

"Qualquer tratamento que demonstre eficácia deve ser incorporado no SUS, para ficar à disposição como mais uma ferramenta a ser utilizada a critério médico."

Para a referida questão apenas uma contribuição (0,58%) dizia 'Não acho que deve ser incorporado no SUS', indicando que como justificativa: "Entendo que a Dengue é mais urgente para um plano de vacinação que a covid, que arrefeceu após a pandemia ", o que reflete uma desconexão com o tema da CP.

Sobre o item 'Evidências Clínicas', 76/171 (44,44%) escreveram algo, sendo exemplos significativos:

"DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO Nº243, 22 DE DEZEMBRO DE 2023. Ultomiris® (ravulizumabe) Bula do Profissional da Saúde. Bulário Eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)".

"Não entendi está questão".

"<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2722/503516/Ravulizumab-Effectiveness-in-the-Real-World>"

"ABHH- O medicamento ravulizumabe é uma nova opção de tratamento para HPN, já aprovado pela ANVISA e comercializado a partir de 2023. Ravulizumabe (Ultomiris®) promove inibição rápida, completa e sustentada do sistema complemento e possibilidade, por apresentar meia-vida aproximadamente quatro vezes maior que o eculizumabe, o aumento de intervalo de infusões para a cada 8 semanas, em um total de 7 infusões por ano, trazendo um impacto positivo na qualidade de vida do paciente. Além disso, o melhor controle da hemólise, com uma dose do medicamento a cada 8 semanas, reduz de maneira significativa a ocorrência de complicações agudas e crônicas associadas à doença. A eficácia do ravulizumab foi demonstrada em dois ensaios clínicos de Fase 3 (Estudo 301 [N = 246] e Estudo 302 [N = 197]), com a participação de centros brasileiros no estudo 301. Os desfechos primários de melhora ou normalização do LDH e redução de transfusões foram alcançados. Ravulizumabe é não inferior ao eculizumabe também em relação a quatro desfechos secundários principais, incluindo a proporção de pacientes com hemólise de escape, estabilização da hemoglobina e melhora da fadiga (FACIT). (Lee J.W et al. Blood 2019 Feb 7, 133(6):530-539., Kulasekararaj, AG et al. Blood 2019, 133(6):540-549) , Estamos de acordo com as evidências clínicas utilizadas".

"De acordo com relatório preliminar da CONITEC"

"Não tenho domínio sobre o assunto para contribuir".

"Mesma eficácia do eculizumabe, mas o paciente necessita de bem menos apoio do serviço de saúde tendo em vista que aplicação bimensal".

"Já é comprovado os benefícios clínicos. Diminui as chances de trombose que é a maior causa de morbimortalidade, diminui as hemolises. Através da inibição das vias do complemento. A medicação já demonstrou ser mais eficaz do que o eculizumabe".

"Medicação com dados robustos de segurança e eficácia. Somado a isso, conforto posológico, que melhora adesão e reduz custos hospitalares".

"Diversos pacientes pouco responsivos a terapia atual".

"O parecer da Fundação Hemopa é favorável a incorporação do ravulizumabe, por ser uma droga tão eficiente quanto eculizumabe, com melhor esquema posológico, indubitavelmente maior conforto e melhor qualidade de vida ao

paciente, além de menor quantidade de hemólises de escape e vantagem farmacoeconômica”.

“Melhora da qualidade de vida e sobrevida livre de doença”

“Menor hemólise em comparação à geração anterior”

“Tenho uma filha que utiliza o medicamento e após o início do tratamento, sua qualidade de vida melhorou e na sua falta a expectativa de vida seria muito reduzida. O medicamento resolve a questão da quebra dos glóbulos vermelhos e outra forma de cura seria o transplante de médula que é muito difícil e arriscado.”

Em relação ao tópico ‘Análise Econômica’ foram obtidas respostas de 68/171 (39,76%), que responderam, por exemplo:

“O uso do ravalizumabe foi tão eficaz quanto o eculizumabe. Mas é mais farmacoeconômico”.

“Avaliar os artigos enviados sobre avaliação econômica”

“ABHH Nos colocamos à disposição para contribuir de forma técnica e científica”

“Seria bom ser avaliada a situação econômica do paciente, quanto mais pobre, mais necessidades”.

“São apenas 6/7 infusões no ano”.

“Embora com valores comerciais propostos similares ao do Eculizumabe, a administração a cada oito semanas do Ravulizumabe, quando comparada a cada 15 dias, traz um impacto econômico para o sistema de saúde muito menos, assim como para o paciente”.

“Mortalidade da doença não tratada em 5 anos é superior a 30%. Internamentos, queda de produtividade e abstenteísmo impactam bem mais que o custo do medicamento”.

“Sem diferenças importantes em custo e quando considerado qualidade de vida, produtividade e dinâmica de algumas regiões, provavelmente será até menor o custo”.

“Segundo dossie da empresa publicado no DO de 22/12/23 o Ravu gera uma economia para o SUS em 5 anos de aproximadamente 115.353.999”.

“Aparentemente o medicamento eculizumabe já poderia ser fabricado nacionalmente por ter terminado o prazo da patente (Fabricação de Genérico)”.

“Com a redução do número de infusões (utilização do ravulizumabe ao invés do eculizumabe), é provável um menor custo por deslocamento (viagens/diárias) aos municípios/estados. Poderá ocorrer ganho na força produtiva uma vez que pacientes na população economicamente ativa faltarão menos ao trabalho (medicação contínua durante anos). Além disso, haverá otimização do tempo de consultas médicas e de enfermagem, além de menor despesas com os exames”.

“Menor impacto econômico com custos de equipamentos, diluente do medicamento e outros materiais necessários para infusão em relação ao eculizumabe devido ao menor número de sessões necessárias (quinzenal vs 4 a 8 semanas)”.

“Acredito que o valor não muda em relação ao já aprovado”.

Sobre a questão “Impacto Orçamentário”, foram 54/171 (31,58%) respostas, como as a seguir citadas:

“Para o hospital é muito benéfico pois desafoga a quantidade de pacientes que vai fazer as infusões (mudança de 26/ano para 7/ano) e melhora a qualidade de vida do paciente. Menos absenteísmo no trabalho, melhor adesão ao trabalho, maior economia”.

“Além de economia em custo individual-anual, melhor tratamento do paciente permite seu retorno ao mercado de trabalho, gerando renda, mais impostos pagos”.

“Acredito que ficará mais barato que a medicação anterior”.

“Avaliar os artigos enviados sobre avaliação econômica”.

“Por se tratar de uma medicação que será aplicada numa população de pacientes onde já está previsto o uso do Eculizumabe, nas mesmas indicações, não haverá impacto orçamentário da medicação”.

“Formalmente, quando se utiliza um medicamento seguro e eficaz a uma dada doença, o tratamento torna-se economicamente/ orçamentariamente mais vantajoso, diminuindo o número de internações hospitalares devido as diversas complicações dessa grave doença”.

“Medicação que melhora qualidade de vida da população adulta com HPN. Doença que causa importante limitação além de gastos elevados com exames e possíveis internações durante as crises de hemólise”.

“Reduz internamentos e custos hospitalares”.

“De acordo com o preço estabelecido pelo fabricante, economia de 115 milhões em 5 anos”.

“A vida de um paciente não tem preço”.

“Segundo dossiê da empresa pública no DO de 22/12/23, o Ravalizumabe gera uma economia para o SUS em 5 anos de aproximadamente 115.353.999 reais”.

“Não haverá impacto orçamentário”.

“O impacto orçamentário do Ultomiris para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) pode ser analisado considerando vários fatores, como a redução dos custos associados ao tratamento da doença, a melhoria na qualidade de vida dos pacientes e a redução dos custos indiretos relacionados à HPN. Além disso, é importante considerar o esquema de tratamento mais conveniente em comparação com o eculizumabe, com uma infusão a cada 8 semanas em vez de 2 semanas”.

“Sempre há dinheiro pra político gastar a toa”.

"O custo das duas medicações acaba ficando semelhantes por mês quando se compara as posologias",

Por sua vez sobre o item 'Outros Aspectos', foram 35/171 (20,46%) que responderam algo:

"A vida não tem preço".

"Sem dúvida alguma será um ganho tremendo para os pacientes e serviços de saúde".

"Ravulizumabe é mais barato e preferido por pacientes em relação a medicamento eculizumabe e já em uso".

"O HPN é uma doença rara, mas pode ser fatal pela possibilidade de fazer trombose, além de provocar uma piora substancial da qualidade de vida - cansaço exaustivo".

"Estes pacientes precisam todo auxílio possível para melhorar sua qualidade de vida".

"Como tratador de HPN visualizo vantagens p os pacientes e união".

"Redução de sobrecarga do sistema de saúde em relação ao eculizumabe devido ao menor número de sessões necessárias (quinzenal vs 4 a 8 semanas)".

"Deve ser incorporado com protocolos rígidos de utilização".

"A melhora da qualidade de vida é retornar esses pacientes para atividades na sociedade irá contribuir com o orçamento do país e quando podemos salvar a vida de alguém, devemos prezar pela vida; 1=Melhora significativa da qualidade de vida do paciente, menos idas ao serviço de saúde, segurança da medicação, redução de custos".

"O modo como o paciente toma esse medicamento é um grande trunfo, afinal em um país que o transporte público é deficitário, o trânsito muitas vezes caótico, o fácil acesso ao medicamento ajudará muitas pessoas.

"Precisamos da cura. Enquanto isso, que possamos viver com qualidade de vida".

"Diante das evidências de melhor controle da hemólise e suas consequências e da melhora na posologia da medicação esta deve ser considerada como primeira opção no tratamento dos pacientes com HPN".

"Ravulizumabe trará grandes vantagens para o paciente (melhora da qualidade de vida, pois apresenta menor número de infusões e melhora da hemólise) e para o SUS, visto que gerará uma economia de aproximadamente 115milhões de reais em 5 anos".

"Espero que o Governo sempre promova a saúde em todos os locais, para todas as pessoas - principalmente as mais pobres- ainda mais com as doenças raras".

Por fim, em relação à análise dos anexos efetivamente enviados (que foram 13), observou-se que:

4/13 tinham o artigo *Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, de OConnell et al, de 2020, na perspectiva do pagador dos EUA (qual payer?), com dados extrapolados de ECR de 26 semanas e financiado por Alexion Pharmaceuticals Inc. Neste, na análise por caso base para a população em geral, os custos foram mais baixos (-US\$ 1.673.465), para ravulizumabe vs eculizumabe. Com uma taxa de custo-efetividade incremental negativo de -1.000.818 dólares, indicando poupanças de custos por ano de vida ganho ajustado pela qualidade).

2/13 Com o artigo *Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies*, de Kulasekhararaj et al, de 2022. Já incluído e analisado pelo NATS no relatório produzido e publicado para CP pela CONITEC.

1/13 Um artigo de opinião de especialista: *How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, Brodsky RA, 2021 *Blood*. Que não será aqui analisado devido à natureza deste artigo na pirâmide de evidências

1/13 Trazia duas traduções resumidas dos seguintes artigos: 1) Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Stern et al, 2019 com resumos de resultados de estudos dos fase I, II e III realizados com o medicamento; e, 2) Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Gurnari et al. 2021, um artigo de opinião de especialista.

1/13 um texto baseado nas seguintes referências: 1)Bula ULTOMIRIS; 2). Ravulizumabe para tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna. NICE-Committee-discussion; e, 3) Ravulizumabe no tratamento da HPN. Costa et al, 2020. Tanto a bula do medicamento, quanto o relatório final do NICE sobre o medicamento, que leva evidentemente em conta o relatório da comissão específica, já haviam sido mencionados e incluídos no relatório da CONITEC submetido a CP. A última referência mencionada é opinião de especialista baseada em revisão não sistemática.

1/13. Um documento da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), assinado pelo seu presidente. Neste ele e os membros do Comitê de Glóbulos Vermelhos e do Ferro da ABHH, externam considerações referentes à CP discordando da recomendação da CONITEC. Estamos de acordo com as evidências clínicas utilizadas. Mencionam que: "A busca por tecnologias comprovadamente eficazes, com resultado positivo na qualidade de vida das pessoas com HPN e que levam a economia devem ser enquadradas como prioridade e buscadas continuamente. Assim sendo, a ABHH, pelas razões ora elencadas e revisando criteriosamente os dossiês técnico-científicos apresentados, manifesta estar em desacordo com a recomendação da CONITEC, ou seja, a ABHH é favorável à incorporação do medicamento Ravulizumabe para o tratamento de pessoas com HPN no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS".

1/13. Um documento da Secretaria Estadual de Saúde (SES/SP), que segundo o mesmo "(...) tem como intenção contribuir compartilhando a experiência do nosso Estado". Tendo solicitado a dois especialistas do Grupo de Farmacologia (GF) para darem contribuições, tendo também dividido experiências sobre a tecnologia demandada à CONITEC.

Especialista 1- “Analisei o relatório da CONITEC e acredito que ele esteja correto em relação aos dados analisados. Faço objeção em relação a menção ao NICE e as agências escocesas e canadenses que na verdade; mesmo com preocupações importantes em relação ao preço, foram liberais quanto a liberação do ravulizumabe (especialmente se o preço fosse similar). Em todos os parâmetros clínicos analisados o ravulizumabe foi não - inferior ao eculizumabe, portanto, do ponto de vista estritamente clínico seria a medicação preferencial pelas facilidades posológicas (...) Alguns pacientes apresentam dificuldades de acesso venoso em que um esquema bimestral seria mais vantajoso. Eventualmente, no caso de as exigências financeiras não serem atendidas consideraria ravulizumabe em pacientes que exigem doses maiores de eculizumabe (10-15% dos pacientes precisam de doses maiores ou mais frequentes); falência de acesso venoso; dificuldades sociais e de deslocamento (temos pacientes que moram em cidades muito afastadas de centro de referência e pacientes com AVC - como resultado de trombose causada pela HPN).”

Especialista 2- “(...) Já li o relatório de recomendação da CONITEC. Esse medicamento é primo-irmão do eculizumabe (SOLIRIS da ALEXION ASTRAZENICA), recém incorporado na RENAME (2023) para HPN. O ravulizumabe também é da mesma indústria farmacêutica, com o mesmo mecanismo de ação, para a mesma doença. Ele não acrescenta nada ao arsenal terapêutico, no tratamento da HPN. Então, a posição da CONITEC está correta. Não há nada para acrescentarmos!”

Dado da SES/SP- Atualmente, a SESSP atende 14 demandas judiciais para o para o perfil determinado em CP nº 62/2023, que geram um impacto mensal e anual de R\$ 1.401.570,93 e R\$ 16.818.851,21, respectivamente.

1/17 Documento da Farmacêutica Roche sobre um medicamento que aparece na seção MHT do relatório publicado para CP (crovalimabe). O documento contém os seguintes pontos:

Roche vem por meio desta apresentar considerações relacionadas aos dados científicos do crovalimabe como alternativa terapêutica, o qual conforme página 38 do Relatório de Recomendação, parágrafo de “Monitoramento de horizonte tecnológico” (MHT) foi apresentado como uma opção emergente para o tratamento de HPN (Conitec 2023). Cabe ressaltar que, neste momento, o registro de crovalimabe encontra-se em avaliação não apenas pelo FDA e EMA, mas também pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por via de medicamentos prioritários (RDC 204/2017).

O crovalimabe autoadministrado ou, se preferível, administrado por um cuidador ou profissional de saúde em poucos minutos e fora do ambiente hospitalar (...), por via SC 4/4semanas (a partir do Dia 29), após uma dose de ataque intravenosa inicial no Dia 1 e doses de ataque SC nos Dias 2, 8 e 22.

Comparação com eculizumabe (estudos COMMODORE 2 e COMMODORE 1): a mudança na fadiga experienciada da linha de base até a semana 25 foi numericamente melhor para o tratamento com crovalimabe (alteração de 7,8 pontos [IC95%: 6,5-9,1]) comparado com o eculizumabe (alteração de 5,2 pontos [IC95%:3,4-6,9]).

O crovalimabe é uma terapia bem tolerada e os riscos de segurança são consistentes com o perfil já bem estabelecido da classe dos inibidores terminais de complemento (inibidores de C5). Para pessoas que alternam entre crovalimabe e eculizumabe ou ravulizumabe, há um risco de segurança adicional para reações de hipersensibilidade tipo III, que são principalmente reações cutâneas leves ou moderadas e dor nas articulações. Ocorreram em 17,8% dos pacientes devido à formação de complexos droga-alvo-droga apenas em pacientes que trocam de inibidor de complemento e manifestaram-se nas primeiras semanas após o início do tratamento (mediana início de 1,6 sem) e transitórias (média de 1,9 sem), resolvidas sem alteração no tratamento com crovalimabe.

1/17. Documento da Alexion, da unidade de doenças raras da AstraZeneca, que foi quem apresentou a proposta de incorporação do Ravulizumabe, discutida no relatório publicado para CP. No documento são fornecidos novos dados e feitas novas propostas de preço para eculizumabe e ravulizumabe, assim como novas análises de custo minimização e AIO. Além de outros aspectos enumerados a seguir:

Apresentaram a patente do Soliris® (eculizumabe) vigente até 15/03/2027.

Uso da distribuição da população por peso- população brasileira.

Novo preço proposto pelo demandante para eculizumabe: R\$ 14.924,78. Frasco-ampola contendo 30 mL (300 mg: 10 mg/mL).

Novo preço proposto pelo demandante para ravulizumabe: R\$ 14.778,40. Frasco-ampola contendo 3ml (100 mg/mL) e R\$ 54.187,48. Frasco-ampola contendo 11 ml (100 mg/mL).

13.1.2. Novos Cálculos de Análise Econômica e AIO apresentados na CP pelo demandante, com novos preços ofertados

Com base nos preços mencionados, na tabela de peso da população brasileira apresentada, o demandante apresentou na CP novos cálculos de custo-minimização comparando eculizumabe e ravulizumabe. Assim como uma nova AIO

Aplicando-se os novos valores e nova distribuição da população por faixa de peso, este encontrou (Quadro 12) uma economia por paciente, no *life-time*, de aproximadamente R\$2,170 milhões (chamamos atenção que o demandante adotou como tempo de *life-time* para estes cálculos 64 anos, pois considerou como idade inicial 14 anos, a idade a partir da qual na bula ANVISA o medicamento pode ser usado). E acumulados em 5, 10 e 15 anos = economia de cerca de R\$349 mil, R\$814,8 mil e R\$1.091,6 milhões.

Utilizando as mesmas premissas anteriormente mencionadas para a análise de custo minimização o demandante, na CP apresentou nova AIO (Quadro 13), com 3 diferentes cenários: Caso base, Difusão lenta e uso de 100% de ravulizumabe desde o início. Para o cenário de Caso base, este encontrou uma economia potencial de R\$288 milhões/5 anos. Nos cenários de difusão lenta e 100% de ravulizumabe, economia de R\$ 187 e R\$ 434 milhões, respectivamente.

Quadro 12. Nova Análise de Custo-minimização, horizonte 'life-time', apresentada pelo demandante na CP

Horizonte <i>life-time</i> com desconto			
Parâmetros	Eculizumabe	Ravulizumabe	Diferença E-R
Custo Aquisição	R\$ 22.870.102,15	R\$ 20.403.769,21	-R\$ 2.466.332,94
Custo Aplicação	R\$ 322,61	R\$ 81,04	-R\$ 241,57
Custo Vacinas	R\$ 293,94	R\$ 293,94	Zero
Total	R\$ 22.870.424,76	R\$ 20.403.850,25	R\$ 2.466.574,50

Quadro 13. AIO apresentada pelo demandante na CP, com cenários variando o market-share por demanda epidemiológica

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Total
Caso base	R\$ 39.774.700,25	-R\$ 96.441.484,45	-R\$ 51.585.054,69	-R\$ 146.242.606,18	-R\$ 107.092.575,58	-R\$ 361.587.020,65
Difusão lenta	R\$ 23.864.820,15	-R\$ 55.776.044,01	-R\$ 34.489.506,55	-R\$ 93.376.342,87	-R\$ 76.641.422,03	-R\$ 236.418.495,32
100% Ravulizumabe	R\$ 79.549.400,50	-R\$ 213.771.435,49	-R\$ 67.785.372,01	-R\$ 236.177.420,76	-R\$ 90.326.384,30	-R\$ 528.511.212,06

13.1.3. Novos Cálculos de Análise Econômica Realizados pelo NATS, com base em preços ofertados na CP

Nova avaliação de custo-minimização foi feita pelo NATS considerando os novos valores ofertados dos medicamentos eculizumabe e ravulizumabe na CP (Quadro 14). Nesta utilizou-se o tempo 1 ano de uso (ano com indução+manutenção e ano apenas com manutenção) e também o tempo de *life-time* utilizado pelo demandante (cerca de 64anos).

Considerou-se para os cálculos paciente com peso entre 60-100kg, com base na epidemiologia doença. Os valores encontrados encontram-se no quadro 16, a seguir.

Nos três cenários avaliados pelo NATS, considerando os novos preços ofertados na CP, comparando-se ambos medicamentos, o uso do eculizumabe teria um custo superior ao do ravulizumabe. No horizonte de *life-time* o valor seria de cerca de R\$1,7 milhões por indivíduo.

Em relação à AIO, o NATS também fez novos cálculos (Quadro 15) seguindo as diretrizes nacionais para cálculo desta, com preços mencionados na CP e aspectos da epidemiologia da doença (idades/peso). com base no preço oferecido na CP. Comparou-se o cenário atual (100% eculizumabe) com um cenário extremo, no qual todos os pacientes passariam a utilizar o ravulizumabe. Desde o primeiro ano comparado o custo com o eculizumabe seria superior ao do ravulizumabe. E ao longo de 5 anos a AIO caso todos que usam hoje eculizumabe passassem a utilizar o ravulizumabe haveria uma economia da ordem de R\$ 248 milhões.

Quadro 14. Nova Avaliação de Custo-minimização feita pelo NATS, em 1 ano (tanto para ano de início do tratamento, quanto para ano de manutenção) e no horizonte 'life-time', com base no preço oferecido na CP.

Parâmetro	Eculizumabe (indução+ manutenção)=	Eculizumabe (manutenção)	Ravulizumabe (indução+ manutenção)	Ravulizumabe (manutenção)
Custo medicamento	R\$ 1.193.982,40	R\$ 1.164.132,84	R\$ 1.108.380,00	R\$ 1.137.936,80
Custo administração	R\$ 20,16	R\$ 16,38	R\$ 5,04	R\$ 4,41
Custo vacina	R\$ 66,61	--	R\$ 66,61	--
Total	R\$ 1.194.069,17	R\$ 1.164.149,22	R\$ 1.108.451,65	R\$ 1.137.941,21
Diferença E-R em 1 ano de início tratamento e apenas de manutenção	R\$ 85.617,52	R\$ 26.208,01	--	--
Diferença E-R no <i>life time</i> utilizado pelo demandante (64 anos)	R\$ 1.736.722,15	--	--	--

Quadro 15. Nova Análise de Impacto Orçamentário feita pelo NATS, com base no preço oferecido na CP, comparando o cenário atual (100% eculizumabe) com um cenário de 100% de uso de ravulizumabe.

Parâmetros	2023	2024	2025	2026	2027	Total
População elegível	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374	6.013
Casos que iniciarão tratamento	1.032	85	85	86	86	1.374
Custo eculizumabe (cenário E= 100%)	R\$ 1.232.279.383,44	R\$ 1.401.850.558,19	R\$ 1.500.803.241,89	R\$ 1.602.114.143,98	R\$ 1.702.230.976,90	R\$ 7.439.278.304,40
Custo ravulizumabe (cenário R=100%)	R\$ 1.143.922.102,80	R\$ 1.365.298.721,82	R\$ 1.462.023.724,67	R\$ 1.560.995.120,38	R\$ 1.658.749.612,79	R\$ 7.190.989.282,46
Custo (R\$) incremental (E-R)	R\$ 88.357.280,64	R\$ 36.551.836,37	R\$ 38.779.517,22	R\$ 41.119.023,60	R\$ 43.481.364,11	R\$ 248.289.021,94

13.1.4. Considerações Finais das Contribuições Técnico-Científicas

Não houve qualquer acréscimo em termos de evidências apresentadas durante CP. Na CP o demandante apresentou nova avaliação econômica e nova AIO, feitas com novos preços ofertados também na CP), em ambas as análises feitas por este com os novos preços ofertados (para ambos medicamento eculizumabe e ravulizumabe), o indicativo foi de economia superior àquela estimada ainda pelo próprio demandante, anteriormente à CP. O NATS refez os cálculos da avaliação econômica e da AIO com os novos valores ofertados na CP e confirmou economia com o uso do ravulizumabe (ainda que inferior àquela estimada pelo demandante), desde que mantidos os valores ofertados na CP.

13.2. Contribuições de experiência ou opinião

13.2.1 Metodologia

A análise qualitativa das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião da consulta pública e anexos enviados foi realizada por meio da análise de conteúdo temática, desenvolvida a partir dos três grandes temas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda fase ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha eletrônica. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

13.2.2 Descrição de participantes

A maior parte das contribuições na consulta pública veio de mulheres cisgênero (59,9%; n=190), pessoas identificadas como brancas (64,7%; n=205) e da região Sudeste (56,8%; n=180). No que se refere aos segmentos de contribuintes à consulta pública, os familiares, amigos ou cuidadores de paciente (39,7%; n=126) constituíram maioria. Das 71 contribuições que apontaram ter experiência com o ravulizumabe, apenas 30 discorreram sobre esse medicamento, sendo as demais sobre outras tecnologias. 126 pessoas (79,1%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Destas, 118 (n=126, 94%) referiram-se ao medicamento eculizumabe.

Tabela 3. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 62/2023, em experiência ou opinião, (n=317).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	121	38,2
Homem transgênero	0	0
Mulher cisgênero	190	59,9

Variáveis	n	%
Mulher transgênero	1	0,3
Não-binária	0	0
Outro	5	1,6
Cor ou Etnia		
Amarelo	6	1,9
Branco	205	64,7
Indígena	0	0
Pardo	78	24,6
Preto	28	8,8
Região		
Centro-Oeste	24	7,6
Nordeste	39	12,3
Norte	13	4,1
Sudeste	180	56,8
Sul	61	19,2
Contribuição por segmento		
Paciente	73	23
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	126	39,7
Profissional de saúde	62	19,6
Interessado no tema	45	14,2
Organização da sociedade civil	10	3,2
Empresa	1	0,3
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	315	99,4
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	0,3
Não tenho opinião formada	1	0,3

Fonte: Consulta Pública nº 62/2023, Conitec.

13.2.1. Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec da não incorporação do medicamento no SUS, 315 (99,4%) discordaram da recomendação preliminar, um respondente concordou com a não incorporação do medicamento no SUS e um respondente não tem opinião formada. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) Acesso; b) Qualidade de vida; c) Eficiência; d) Posologia; e) Custo.

a) Acesso

Os participantes da consulta enfatizaram a necessidade do acesso ao medicamento no SUS devido ao seu custo.

Só quem é paciente e sente na pele os sintomas de hemólise, dores, indisposição além de possíveis infecções sabem que qualquer avanço na ciência é um motivo para comemorar acreditando nos estudos e na qualidade de vida que o novo medicamento trará, já li sobre a medicação e sei que ele é superior se comparado com o eculizumabe pois controla a hemólise de escape causado por outros marcadores além do LDH como a haptoglobina. Todos têm o direito e deve ter acesso a medicação, principalmente por termos apenas uma opção de tratamento e ser absurdamente cara. (Paciente)

A população brasileira, na sua grande maioria, tem muita dificuldade de acesso a medicamentos. Quando é possível incorporar, deve-se fazê-lo sempre. (Interessado no tema)

Além da importância do acesso devido aos custos do medicamento e outras dificuldades apontadas, os respondentes da consulta também argumentaram que o direito à saúde deveria ser levado em consideração e efetivado pelo Estado por meio do Sistema Único de Saúde: “É dever do estado e direito do cidadão” (Profissional de saúde).

Também foi destacada a importância da tecnologia para a adesão ao tratamento e pela necessidade de mais opções terapêuticas para os pacientes com HPN no SUS.

Os pacientes de HPN precisam ter mais uma medicação disponível para o tratamento desta doença, visto que atualmente contamos somente com Soliris que não é uma medicação de fácil acesso, fazendo assim muitas vezes o paciente ficar por alguns períodos sem a medicação, correndo risco de voltar a ter crises e até tromboses! (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia), endossa o parecer da ABHH, pela incorporação do Ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, ressaltando a necessidade de que sejam ampliadas as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do paciente (...). A HPN muitas vezes demanda um longo caminho de exames, consultas médicas, e, por vezes, hospitalizações, o que pode representar um fardo, tanto para o paciente, quanto para seus familiares. Neste contexto, a introdução de novos tratamentos, como o ravulizumabe, desempenha um papel crucial na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com HPN. (Organização da Sociedade Civil)

Alguns respondentes destacaram que o acesso a esta tecnologia salvaria a vida dos pacientes com HPN que precisam dela para sobreviver.

Eu acho muito importante que o medicamento fosse incorporado pelo SUS, ajudaria muitas pessoas e salvaria vidas de pessoas que não tem acesso ao medicamento. (Paciente)

b) Qualidade de vida

Outro aspecto mencionado foi a melhora na qualidade de vida dos pacientes em função do maior intervalo entre as doses: “Sou paciente e tenho uma restrição de não poder me ausentar por mais de 15 dias da minha cidade. Seria essencial ter um intervalo maior entre as doses, isso poderia trazer uma qualidade de vida para a minha rotina” (Paciente).

Os pacientes relataram que a melhora na qualidade de vida está ligada à diferença na posologia do ravulizumabe em comparação com o eculizumabe, que é o medicamento atualmente disponibilizado no SUS.

Tenho hemoglobinúria paroxística noturna e atualmente faço o tratamento com o eculizumabe, com 26 aplicações no ano, o que acaba sendo muito cansativo. Com o ravulizumabe eu teria apenas 7 aplicações no ano, o que me deixaria melhor por mais tempo. (Paciente)

c) Eficácia/efetividade

Os participantes também mencionaram uma maior efetividade do ravulizumabe em comparação com a atual tecnologia, em função de aspectos vinculados com segurança, qualidade, posologia, diminuição de hospitalizações e impacto no sistema de saúde.

O medicamento deve ser incorporado no Sistema Único de Saúde, levando em consideração sua eficácia, segurança e qualidade. Além disso, possui uma posologia adequada e cômoda para os pacientes que possuem HPN, por isso, entendo que sua incorporação será de grande valia para nosso sistema de saúde e para nossos pacientes. (Profissional de saúde)

A medicação apresenta maior eficiência terapêutica, reduz hemólise, melhora qualidade de vida, reduz a frequência de administração da medicação em comparação com o Soliris, facilita o ônus logístico e impacto no sistema de saúde. Além de ser um dos padrões internacionais de tratamento da HPN, sua eficácia é comprovada e tem um bom perfil de segurança. O SUS tendo essa medicação garante um tratamento de ponta para os pacientes brasileiros. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

d) Posologia

A diferença na posologia entre o ravulizumabe e a atual tecnologia disponível no SUS (eculizumabe) foi um importante argumento a favor da incorporação. A administração do ravulizumabe com um maior espaçamento entre as infusões representaria uma maior comodidade e qualidade de vida para os pacientes, enquanto ocuparia menos os serviços de saúde, reduzindo custos.

Atualmente os pacientes portadores de HPN utilizam a medicação eculizumabe como tratamento, necessitando de infusão intravenosa em ambiente intra hospitalar a cada 2 semanas. A medicação ravulizumabe tem posologia mais cômoda (a cada 28 dias), de forma subcutânea, melhorando a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença, assim como onerando menos o serviço de saúde, tendo em vista que não serão necessários transportes frequentes/utilização de leitos de infusão. Além disso, o mecanismo de ação proposto também resulta em melhora sintomática dos pacientes. (Profissional de saúde)

(...) com o Eculizumabe são necessárias aproximadamente 26 infusões por ano contra 7 infusões do Ravulizumabe, assim, além dos custos de administração considerado no relatório, é preciso ponderar os custos de armazenamento do medicamento nas farmácias, de distribuição para os estados após as compras, de redução da demanda dos hospitais. Com o Ravulizumabe, o planejamento de compra centralizado feito pelo MS também será racionalizado, isso porque as aquisições agrupadas poderão ser feitas de forma mais espaçada, reduzindo a demanda de trabalho no órgão público. Esses fatores reduzem igualmente o impacto de incorporar essa tecnologia no orçamento público. Com a redução na

frequência de uso, o cuidador (normalmente um familiar que se dispõe a acompanhar nas consultas, infusões, exames) também terá uma melhora na qualidade de vida, podendo ter mais tempo para focar em suas questões pessoais. (Paciente)

Nesse sentido, o intervalo entre infusões emerge como uma vantagem para a adesão ao tratamento de pacientes que moram distantes (municípios menores) dos serviços de saúde e precisam de longas viagens para o tratamento.

Aumentará o intervalo de aplicação das infusões. No nosso caso específico temos que viajar 500 km a cada 14 dias para ir ao centro de referência. (Paciente)

A melhor comodidade posológica em relação ao eculizumabe melhora o acesso de pacientes de municípios pequenos e que ficam distantes dos centros de referência. O menor número de aplicações anuais equilibra o custo em relação ao eculizumabe. (Profissional de saúde)

e) Custo

O custo foi mencionado como um fator a ser considerado na incorporação do ravulizumabe no SUS. Alguns participantes enfatizaram a necessidade da incorporação considerando o custo para o paciente.

É de extrema importância, e obrigação do nosso sistema de saúde, fornecer o suporte para essa população. Os tratamentos para essa patologia são bastante caros. (Interessado no tema)

É imprescindível a adição deste medicamento na rede pública de saúde. Pessoas estão sofrendo pela falta da medicação por não terem condições financeiras, sendo que pagamos trilhões de reais em impostos anuais com essa finalidade. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

13.2.3 Experiência com a tecnologia em avaliação

Setenta e um respondentes informaram terem experiência com a tecnologia em avaliação, porém, apenas 30 (42,3%) se referiram de forma explícita ao ravulizumabe. Um dos aspectos positivos mencionados pelos respondentes foi a significativa melhora no quadro de saúde a partir da normalização dos níveis de hemoglobina e de LDH.

Níveis de hemoglobina (anemia) e LDH (hemólise) evoluíram para a normalidade. (Profissional de saúde)

Melhora na hemólise, ainda não muito significativa por poucas infusões devido ao início recente do medicamento. Melhora da disposição relacionado ao cansaço que a doença causa. (Paciente)

Foi apontado que o ravulizumabe promove o controle da doença, possui baixa toxicidade, bem como destaca-

se pela sua posologia com espaçamento temporal significativamente maior do que o medicamento em uso atualmente. Esse fator é apontado como uma das principais vantagens para a adesão ao tratamento, devido à possibilidade de mais conforto e qualidade de vida aos pacientes.

(...) O ravulizumabe se destaca como a única terapia que me conferiu uma sensação de normalidade, eliminando completamente os sintomas e permitindo-me viver uma vida plena. O aspecto mais notável do ravulizumabe é sua administração, que ocorre apenas a cada dois meses, com uma duração de aproximadamente 40 minutos. Essa conveniência é crucial para a aderência ao tratamento, reduzindo significativamente o impacto na rotina diária do paciente. (Paciente)

Melhor controle da hemólise. Melhor adesão ao tratamento devido ao maior intervalo entre as infusões. Ausência de eventos adversos, exceto a cefaleia na primeira infusão. (Profissional de saúde)

Simples aplicação, baixíssima toxicidade. Eficácia já demonstrada. (Profissional de saúde)

Quanto à efetividade do ravulizumabe, os respondentes apontaram como principais aspectos: o controle da doença, a não necessidade de novas transfusões, a ausência de sintomas como fadiga, falta de ar e dores e mais energia para as atividades cotidianas. Foi apontado que a efetividade apresentada pelo medicamento possibilita ter uma vida cotidiana com mais qualidade de vida.

A disposição física volta ao normal, a paciente recupera as energias para desempenhar a vida normalmente de forma independente. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Controle de hemólise por HPN, redução de necessidade transfusional, redução de lesão a órgão alvo, melhora de qualidade de vida. (Profissional de saúde)

Não sinto cansaço, não sinto fadiga, não sinto falta de ar e nem dores nos ossos. Todos esses sintomas eram gritantes antes de me medicar com o Ravulizumabe. (Paciente)

Com relação aos aspectos negativos, os respondentes apontaram principalmente a dificuldade de acesso. Algumas contribuições apontaram que essa dificuldade de acesso ocorre por conta do alto custo do medicamento e da sua indisponibilidade no SUS. Também foram apontados eventos adversos, os quais, segundo os participantes, são descritos na bula.

A maior dificuldade está no preço de aquisição do medicamento em questão. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Não está incorporado ao SUS e por isso os pacientes não conseguem acesso ao mesmo. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

*Resultados negativos seriam alguns efeitos colaterais já informados na bula.
(Paciente)*

13.2.4 Experiência com outras tecnologias

Na Figura 06 estão apontadas outras tecnologias mencionadas pelos respondentes da Consulta Pública nº 62/2023. Destaca-se que, das 126 contribuições referentes à experiência com outras tecnologias, 118 (94%) foram referentes ao eculizumabe.



Figura 06 – Nuvem de Palavras. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 62/2023 (experiência ou opinião)
Fonte: Consulta Pública nº 62/2023, Conitec.

Ao comentarem sobre os aspectos positivos da experiência com outras tecnologias no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, os respondentes apontaram que houve efetividade no uso, principalmente do eculizumabe. Os participantes consideraram que houve um tratamento rápido no SUS, ocasionando o controle do quadro clínico, maior qualidade em comparação com as transfusões, bem como um retorno à vida cotidiana.

Excelente resposta para pacientes que vinham recebendo transfusão de concentrado de hemácias e a partir do uso de eculizumabe, não mais precisou das transfusões. (Eculizumabe. Profissional de saúde)

Tive uma resposta rápida em relação a solicitação do medicamento pelo SUS, em um mês e meio já estava fazendo o tratamento. Fui diagnosticada em Março de 2023, já não sinto mais dores abdominais que era o meu maior problema por conta da hemólise intensa que tinha, tenho uma vida totalmente normal graças a medicação. (Eculizumabe. Paciente)

Também foi apontado um aumento da qualidade de vida por conta da ausência dos sintomas da doença como fadiga, dores abdominais, enjôo, cefaleia, entre outros. O retorno ao trabalho e às atividades rotineiras também minimizou o uso de outros medicamentos.

O medicamento faz com que tenha uma boa qualidade de vida, retorno ao trabalho, usando o medicamento tenho uma vida normal. (Eculizumabe. Paciente)

Meus exames melhoraram, dores, cansaço e fadiga diminuíram, diminuiu a

quantidade de medicamentos que tomava diariamente. Adquiri uma qualidade de vida que não existia anteriormente. (Eculizumabe. Paciente)

Com a medicação eculizumabe, minha qualidade de vida mudou muito e para melhor. Antes da medicação fazia várias transfusões de sangue e o quadro da doença (hemoglobinúria paroxística noturna) piorava muito. (Eculizumabe. Paciente)

Quanto aos efeitos negativos relacionados a outras tecnologias, foram citados eventos adversos, dificuldade de adesão ao tratamento, alto custo e obstáculos relacionados ao acesso. Foram mencionados eventos adversos daos medicamentos eculizumabe e ciclosporina, como também à outras tecnologias, como transfusão. Entre tais eventos, destacaram-se toxicidade, infecções, baixa imunidade, alterações de humor, fadiga, cólicas, palidez, hemólise, alergia no local da infusão, trombose e cefaleia.

Toxicidades que iam de lesão renal e hipertensão a distúrbios visuais, diabetes e sem uma eficácia sobre a biologia da doença. (Eculizumabe e ciclosporina. Profissional de saúde)

Alterações no humor. (Eculizumabe. Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Cólicas, palidez, hemólise. (Eculizumabe. Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Durante o uso do eculizumabe teve desenvolvimento de alergia, precisando fazer uso de antialérgicos antes da infusão. (Eculizumabe. Paciente)

A qualidade de vida permanece baixa com queixas e permanência da fadiga, com hemólise crônica e episódios de trombose de repetição. (Transfusão. Profissional de saúde)

A posologia do eculizumabe foi mencionada como um aspecto negativo, considerando a frequência quinzenal –ou com intervalos ainda menores entre as aplicações – que impacta de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes. Conforme os respondentes pontuaram, com essa frequência de infusões há dificuldade quanto ao deslocamento de pacientes que residem em cidades do interior. Isso afetaria a rotina de trabalho e as atividades de lazer. Também foram referidos agravamentos por conta das diversas punções que deixam hematomas e o local dolorido pela dificuldade de encontrar veias.

Somente a questão de precisar fazer duas vezes por mês e como tem paciente do interior do Estado, eles precisam de um medicamento que necessite fazer uma vez por mês, como o ravulizumabe. (Eculizumabe. Profissional de saúde)

A maior limitação do remédio é justamente a necessidade de comparecer à clínica para fazer as infusões a cada 14 dias. Em razão de escapes, necessitei fazer as infusões em tempos menores (talvez pelo peso ou necessidade do organismo), e isso atrapalha bastante o trabalho, em que preciso viajar em razão de serviço. A outra questão é que a quantidade de punções em curto

período prejudica as veias, ficando o paciente com muitos hematomas pelo braço. (Eculizumabe. Paciente)

A manutenção do tratamento com infusões a cada 2 semanas impõe restrições no meu local de moradia, trabalho, lazer, viagens, dentre outros. (Eculizumabe. Paciente)

Algumas contribuições relacionam-se ao acesso ao eculizumabe, sendo relatados períodos sem o fornecimento do medicamento, o que compromete o quadro de saúde do paciente. Outro ponto abordado foi o custo do medicamento.

Dificuldade com fornecimento adequado da medicação, pacientes ficam por períodos sem distribuição da mesma o que compromete o tratamento. (Eculizumabe. Profissional de saúde)

O único ponto negativo foi quando faltou o medicamento. Quase não resisti e fui a óbito, mas graças a Deus tive uma doação e logo também chegaram meus frascos e voltei a vida normalmente em algum dias. (Eculizumabe. Paciente)

Custo e dificuldade de acesso. (Eculizumabe. Profissional de saúde)

Alguns respondentes informaram que o nível de hemoglobina permaneceu baixo. Uma contribuição mencionou que manteve o quadro de pancitopenia. Tais resultados culminaram na necessidade de deslocamento constante ao hospital e novas transfusões, entre outras consequências.

O nível de hemoglobina continua mais baixo do que deveria, além de haver a necessidade de idas frequentes ao hospital para aplicar Eculizumabe. (Eculizumabe. Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Alguns pacientes não responderam ao eculizumabe e voltaram a ter tromboses. (Eculizumabe. Profissional de saúde)

A experiência de um paciente não foi exitosa em relação à melhora da pancitopenia. Esse paciente até melhorou provas de hemólise, mas manteve pancitopenia importante com necessidade transfusional mesmo com propedêutica adequada, não evidenciando aplasia ou hipoplasia medular (biópsia de medula óssea, mielograma). (Eculizumabe. Profissional de saúde)

13.2.5. Anexos

Foram recebidos dois anexos no formulário de experiência e opinião. O primeiro mostrou-se desfavorável à incorporação do ravulizumabe no SUS. Apesar de reconhecer o efeito significativo do intervalo entre as infusões, afirma que são necessários mais estudos e que a oferta farmacêutica ainda permanece frágil.

O segundo anexo foi enviado por uma associação e mostra-se a favor da incorporação do ravulizumabe no SUS. No texto é mencionado que o ravulizumabe possui uma resposta rápida e apresenta "meia-vida

aproximadamente quatro vezes maior que o eculizumabe". Além disso, seu uso acarretaria maior qualidade de vida em aspectos físicos e psicossociais aos pacientes em virtude da necessidade de um menor número de infusões em comparação com o medicamento atualmente utilizado.

13.2.5. Considerações Finais das Contribuições de Experiência e/ou Opinião

Os participantes da consulta pública mostraram-se a favor da incorporação do ravulizumabe no SUS, ressaltando aspectos como a melhora na qualidade de vida dos pacientes com HPN devido à diferença posológica em relação a atual tecnologia disponível no SUS (eculizumabe). Foram destacados a eficiência do ravulizumabe e o seu custo para os pacientes. Ademais, foi mencionado que a incorporação da tecnologia representaria redução de custos para o SUS, levando em consideração o maior intervalo entre as infusões. Foi enfatizada a importância do acesso à tecnologia no SUS como garantia do direito à saúde e também como ampliação das opções terapêuticas para os pacientes.

Quanto ao uso de outras tecnologias para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, destaca-se o uso do medicamento eculizumabe. Foi apontada efetividade no uso das tecnologias, com controle do quadro clínico e retorno à vida cotidiana pela ausência dos sintomas da doença. Quanto aos aspectos negativos, foram dignos de nota os eventos adversos, como infecções, baixa imunidade, alteração do humor, entre outros. Contudo, o principal ponto foi a frequência das infusões, que acaba por dificultar as atividades de trabalho e lazer.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação de ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Não foram apresentadas novas evidências clínicas durante a consulta pública. No entanto, o demandante apresentou nova proposta de preço para a tecnologia, resultando em atualização dos estudos econômicos anteriormente avaliados pelo Comitê. Os esclarecimentos solicitados pelo Comitê foram atendidos e os resultados para a nova avaliação econômica e novo impacto orçamentário indicaram economia de recursos com o uso do ravulizumabe, desde que mantidos os valores ofertados pelo fabricante. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 872/2024.

15. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 10, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.079722/2023-12.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

13. REFERÊNCIAS

1. Parker CJ, Omine M, Richards S, Nichimura J, Bessler M, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.
2. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;21-9.
3. Brodsky RA. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *UpToDate*
4. Brodsky RA. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *UpToDate*
5. Ware RE.; Hall, S.E.; Rosse, W.F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 991-996.
6. Van den Heuvel-Eibrink, M.M.; Bredius, R.G.; te Winkel, M.L.; Tamminga R; de Kraker J. et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br. J. Haematol.* 2005, 128, 571-577.
7. Naithani, R.; Mahapatra, M.; Dutta, P.; Kumar, R.; Pati, H.P.; Choudhry, V.P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence—A retrospective analysis of 18 cases. *Indian J. Pediatr.* 2008, 75, 575-5782-4.
8. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconde V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina* 2023, 59, 1612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.
9. Brodsky RA. Treatment and prognosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *UpToDate*.
10. Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. Pesq PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res.* 2016;6(2):19-27.
11. Parker CJ. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease'. *Br J Haematol.* 2002 Apr;117(1):3-22. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03374.x
12. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli de Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. *PLoS One.* 2023 Jul 26;18(7):e0288708. doi: 10.1371/journal.pone.0288708. PMID: 37494350; PMCID: PMC10370764.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 552-559.
14. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1233-1243.
15. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008, 111, 1840-1847.
16. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN. Alta Atividade. Em http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HPN_CP34_2019.pdf.
17. Bulario Eletrônico ANVISA. Bula Profissional Ultomiris. Em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198110004>
18. Banco de Preços em Saúde (BPS): Em <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

19. ANVISA. Tabela CMED. Em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
20. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530–9.
21. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564
22. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A, Ogawa M, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205–14.
23. MS. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2014. Em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
24. MS. Diretrizes Metodológicas. Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário. 2012. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes_metodológicas_análise_impacto-1.pdf
25. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
26. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
27. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 22 de agosto de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
28. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
29. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
30. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698>
31. CADTH. <https://www.cadth.ca/ravulizumab-0>
32. SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
33. Infarmed. Em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos?_3_formDate=1698223627552&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=&_3_keywords=ravulizumab&_3_entryClassName=&_3_assetCategoryIds=23697&_3_modified=&_3_modifiedselection=0&_3_modifiedfrom=24%2F10%2F2023&_3_modifieddayFrom=24&_3_modifiedmonthFrom=9&_3_modifiedyearFrom=2023&_3_modifiedto=25%2F10%2F2023&_3_modifieddayTo=25&_3_modifiedmonthTo=9&_3_modifiedyearTo=2023&_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys=20_PORTLET_4137648%2C20_PORTLET_3647982%2C20_PORTLET_7801948



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**