

NOTA TÉCNICA Nº 8166/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5000655-86.2024.4.03.6122
- 1.3. Data da Solicitação: 05/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 13/12/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/03/2016 - 08 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Botucatu/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome hemolítico-urêmica atípica

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Há pedido de incorporação pela CONITEC? Se afirmativo, há quanto tempo aguarda decisão.

Sim, a matéria foi disponibilizada para consulta pública (Chamada Pública nº 64/2024 - Ravulizumabe para o tratamento de Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)), com contribuições encerradas em 23/09/2024 e aguarda parecer final.

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
RAVULIZUMABE 300MG/3ML
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim, 1981100040011, constando em bula: “é indicado no tratamento de pacientes com um peso corporal de 10 kg ou acima com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) não tratados anteriormente com inibidor do complemento ou que receberam eculizumabe por no mínimo 3 meses e possuem evidência de resposta a eculizumabe”
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado para esta indicação

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Há um subgrupo de pacientes com microangiopatia trombótica mediada por complemento que se beneficiam do uso de terapêutica anti-complemento em adição à terapia padrão, composta de hidratação, antibioticoterapia, hemoderivados, diálise e plasmaférese. Se a terapia anti-complemento está indicada, podem ser indicados eculizumabe ou

ravulizumabe, ambos anticorpos anti monoclonais anti-C5. As evidências de suporte para seu uso incluem estudos observacionais; não há ensaios randomizados avaliando a eficácia da terapia anticomplemento no microangiopatia trombótica mediada por complemento. A base para a nossa recomendação é que os pacientes com microangiopatia trombótica mediada por complemento que foram tratados com bloqueio do complemento terminal parecem ter um prognóstico melhorado em relação aos controles históricos, com uma taxa consideravelmente menor de progressão para doença renal terminal do que seria esperado com base sobre a história natural da doença. Isto inclui melhorias na função renal, contagem de plaquetas e hemólise em indivíduos com microangiopatia trombótica mediada por complemento que foram tratados com eculizumabe ou ravulizumabe, em alguns casos dramáticos o suficiente para permitir a descontinuação da hemodiálise. A agência canadense de avaliação de tecnologias em saúde, CADTH (2023), recomenda que o ravulizumabe seja reembolsado por planos públicos de medicamentos para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com pelo menos 1 mês de idade ou mais com síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) para inibir a microangiopatia trombótica mediada pelo complemento (MAT), se certas condições forem atendidas, devendo ser coberto para tratar adultos e crianças (com 1 mês ou mais) que: tenham SHUa, evidência de MAT contínua e progressiva (formação de coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos) e evidência de pelo menos 1 órgão danificado ou disfuncional. Os critérios clínicos incluídos para sua iniciação são:

1. Pacientes adultos e pediátricos com 1 mês de idade ou mais devem atender a todos os 3 critérios a seguir para tratamento inicial:
 - 1.1. Diagnóstico confirmado de SHUa na apresentação inicial, definido pela presença de MAT:
 - 1.1.1. Atividade de ADAMTS-13 $\geq 10\%$ em amostras de sangue coletadas antes de PE/PI; e
 - 1.1.2. Teste STEC negativo em pacientes com história de diarreia com sangue nas 2 semanas anteriores.
 - 1.1.3. O TMA deve ser inexplicável (não um TMA secundário).
 - 1.2. Evidência de MAT ativa contínua e progressiva, definida por anormalidades nos exames laboratoriais, apesar da plasmaférese, se apropriado. Os pacientes devem demonstrar:
 - 1.2.1. Trombocitopenia inexplicada (não uma MAT secundária) (contagem de plaquetas $< 150 \times 10^9 /L$); e hemólise conforme indicado pela documentação de 2 dos seguintes: esquistócitos no esfregaço sanguíneo; haptoglobina baixa ou ausente; ou LDH acima do normal. OU
 - 1.2.2. A biópsia de tecido confirma MAT em pacientes que não apresentam evidência de consumo de plaquetas e hemólise.
 - 1.3. Evidência de pelo menos 1 das seguintes características clínicas documentadas de dano ou comprometimento ativo de órgão:

1.3.1. Insuficiência renal, demonstrada por um dos seguintes:

1.3.1.1. Um declínio na TFGe > 20% em um paciente com insuficiência renal pré-existente; e/ou

1.3.1.2. CrS > LSN para idade ou TFG < 60mL/min e deterioração da função renal apesar de EP/IP prévio em pacientes que não têm histórico de insuficiência renal preexistente (ou seja, que não têm medição basal da TFGe); OU

1.3.1.3. CrS > LSN apropriado para a idade em pacientes pediátricos (conforme determinado por ou em consulta com um nefrologista pediátrico) OU

1.3.2. O início do comprometimento neurológico relacionado ao TMA.

1.3.3. Outras manifestações relacionadas à MAT, como isquemia cardíaca, isquemia intestinal, pancreatite e oclusão da veia retiniana.

2. Pacientes transplantados com histórico documentado de SHUa (ou seja, histórico de MAT [não apenas MAT secundário] com ADAMTS 13 > 10%) seriam elegíveis para ravulizumabe se:

2.1. Desenvolver TMA imediatamente (dentro de horas a 1 mês) após um transplante renal; ou

2.2. Perdeu anteriormente um rim nativo ou transplantado devido ao desenvolvimento de MAT; ou

2.3. Ter histórico de SHUa comprovada e necessitar de profilaxia com ravulizumabe no momento do transplante renal

3. Os pacientes não devem ter histórico de falha no tratamento com ravulizumabe (ou seja, tratados com ravulizumabe com recorrência prévia de SHUa).

3.1. A falha do tratamento é definida como:

3.1.1. Dependente de diálise aos 6 meses e não conseguiu demonstrar resolução ou estabilização de complicações neurológicas ou extrarrenais se estas estivessem originalmente presentes; OU

3.1.2. Em diálise por ≥ 4 dos 6 meses anteriores enquanto recebia ravulizumabe e não conseguiu demonstrar resolução ou estabilização de complicações neurológicas ou extrarrenais se estas estivessem originalmente presentes; OU

3.1.3. Piora da função renal com redução da TFGe ou aumento da SCr $\geq 25\%$ em relação ao valor basal.

O custo estimado pela agência canadense varia devido à dosagem baseada no peso e às diferenças de custo entre o primeiro ano e os anos subsequentes. Em pacientes adultos, o Ultomiris custa entre US\$ 569.140 e US\$ 685.887 no ano 1 e entre US\$ 474.284 e US\$ 569.140 nos anos subsequentes.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da função renal e da necessidade de hemoderivados

5.3. Parecer: Indeterminado: sugere-se avaliação pericial

- () Favorável
(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O tratamento proposto é de altíssimo custo e muito especializado. Sua incorporação ainda não foi definida pela CONITEC.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Ravulizumab (Ultomiris): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adult and pediatric patients 1 month of age and older with atypical hemolytic uremic syndrome to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Mar. Report No.: SR0740. PMID: 37883623

Chung C. New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab. Ann Pharmacother. 2021 Mar;55(3):330-343

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos

gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP