

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Supervisão

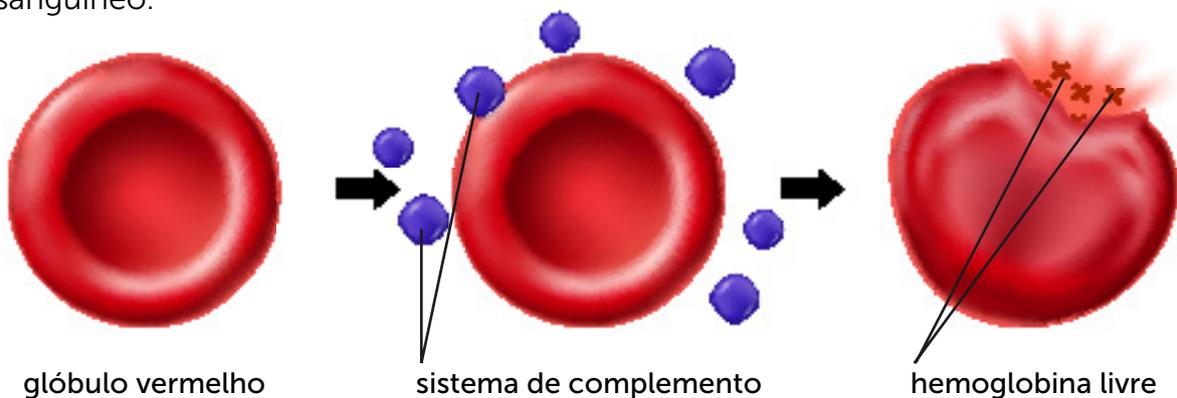
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RAVULIZUMABE

no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna

O que é Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)?

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, causada por uma mutação genética que gera insuficiência na atuação da medula óssea. A medula óssea é responsável, entre outras coisas, pela produção das células do sangue, também conhecidas como hemácias, eritrócitos ou glóbulos vermelhos. Essa mutação faz com que duas proteínas que protegem as hemácias não estejam presentes na superfície dessas células. Por isso, elas ficam mais vulneráveis, o que pode levar à sua destruição prematura dentro dos vasos sanguíneos por mecanismos regulares de defesa do próprio corpo (sistema de complemento). Justamente por causa disso ocorre a hemoglobinúria, isto é, a presença de hemoglobina – principal proteína das hemácias que leva o oxigênio para as células e que dá a cor vermelha ao sangue – na urina que a deixa mais escura ou avermelhada. Além disso, a HPN pode causar danos a órgãos, como os rins e os pulmões, e a formação excessiva de coágulos que podem vir a bloquear o fluxo sanguíneo.



Embora haja poucos dados sobre a quantidade de pessoas com HPN no Brasil e no mundo, estima-se que haja aproximadamente 1,3 novos casos de HPN para cada um milhão de pessoas. No contexto do SUS, um estudo considerou que há um caso para cada 237 mil indivíduos. De modo geral, a HPN é observada com frequência semelhante em homens e mulheres. Vale dizer, porém, que a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico entre os 20 e 50 anos de idade. Seguindo essa linha, apenas entre 5 e 10% das pessoas diagnosticadas com HPN têm até 14 anos de idade.

A HPN pode ser classificada em três formas: a clássica, a com presença de síndrome de falência medular e a subclínica. Porém, os pacientes podem mudar de classificação ao longo do tempo e, por isso, devem ter sua condição clínica acompanhada com a devida frequência.

Como os pacientes com HPN são tratados no SUS?

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN, de 2019, o tratamento dessa condição de saúde envolve o controle dos sintomas por meio de medidas medicamentosas e não medicamentosas. Essas medidas buscam diminuir a destruição das hemácias e o surgimento de coágulos dentro dos vasos sanguíneos, assim como suas possíveis complicações.

Por essa lógica, o tratamento da HPN pode ser de dois tipos: curativo e não curativo. O tratamento curativo envolve o transplante alogênico (de células que provêm de um doador) de células-tronco hematopoiéticas. Estas células são capazes de se diferenciar e dar surgimento a hemácias. Por outro lado, o tratamento não curativo tem como medicamento principal o eculizumabe.

Medicamento analisado: ravulizumabe

Assim como o eculizumabe (medicamento atualmente disponível no SUS para HPN), o ravulizumabe atua como um inibidor de C5. O C5 é um fator que participa do sistema de complemento. Ou seja, quando ele é reprimido, diminui também a destruição excessiva de hemácias que caracteriza a HPN. Isso significa que ambos os medicamentos podem reduzir essa destruição celular e, conseqüentemente, a ocorrência das manifestações clínicas da HPN.

Quando comparados os dois medicamentos, verificou-se que eles apresentaram desempenho semelhante em termos dos níveis de LDH – enzima que atua na transformação da glicose em energia no organismo e que fica elevada nos pacientes com HPN. O mesmo foi observado em relação ao número de transfusões evitadas, à ocorrência de hemólises de escape e à avaliação da qualidade de vida. Também não foram verificadas diferenças significativas entre as duas tecnologias em relação à segurança.

Em se tratando do custo do tratamento pelo tempo de vida médio dos pacientes, o ravulizumabe mostrou-se uma alternativa mais econômica do que o eculizumabe, gerando uma diminuição de custos na casa de R\$ 1.466.744,04. Quando se considera um intervalo de tempo de quinze anos de tratamento, verifica-se uma diferença de R\$ 706.382,35 entre os dois medicamentos, que novamente aponta o ravulizumabe como o tratamento menos custoso.

Sendo assim, ao se levar em conta o custo do tratamento para uma população aproximada de 6 mil pessoas com HPN no Brasil, estimou-se que a incorporação do ravulizumabe pode representar uma economia de mais de R\$ 115 milhões em cinco anos para o SUS.

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 hemácias), 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 [aqui](#).

Recomendação inicial

Os membros do Comitê de Medicamentos recomendaram inicialmente a não incorporação ao SUS do ravulizumabe para tratamento da HPN. Esse tema foi discutido durante a 124ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada no dia 09 de novembro de 2023. Para tal, o Comitê de Medicamentos considerou que o ravulizumabe é administrado com menos frequência do que a alternativa já disponível no SUS (eculizumabe). Esta, porém, tem eficácia e segurança semelhantes às do ravulizumabe, sendo o menor número de administrações a única diferença significativa entre eles.

Além disso, o comitê questionou o desconto oferecido pelo fabricante da tecnologia avaliada. Isso porque se trata da mesma empresa que produz o eculizumabe e que, na época da avaliação dessa tecnologia, fez uma oferta de desconto que não foi mantida nas tratativas de compra com o Ministério da Saúde. Soma-se a isso o fato de que o valor apresentado pelo demandante para o custo do eculizumabe é inferior ao que foi definido no último contrato de fornecimento. Também foram solicitados ajustes de dose e esquemas de tratamento, de maneira que correspondam às indicações que constam em bula.

Sendo assim, para a reunião de retorno de consulta pública, o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) responsável pelo relatório técnico deverá apresentar uma nova análise econômica, considerando o valor do contrato atual de fornecimento de eculizumabe.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 62, durante 20 dias, no período de 26/12/2023 a 15/01/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

A Consulta Pública nº 62 foi realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024 e recebeu 488 contribuições: 171 de caráter técnico-científico e 317 sobre experiência ou opinião. No que diz respeito às contribuições técnico-científicas, mais de 99% foram favoráveis à incorporação do ravulizumabe. Vale dizer que as contribuições não apresentaram

novas evidências. Porém, a empresa demandante apresentou uma nova proposta de preço, o que gerou alterações nos valores da avaliação econômica e de impacto orçamentário para o SUS. Nesse sentido, as estimativas indicaram que a incorporação do ravulizumabe pode gerar economia.

Quanto às contribuições de experiências ou opinião, 315 manifestaram-se de forma contrária à recomendação preliminar da Conitec, ou seja, favoravelmente à incorporação do ravulizumabe no SUS. Os respondentes destacaram que o ravulizumabe proporciona melhora no quadro de saúde e na qualidade de vida aos pacientes com HPN, pois ele exige uma menor quantidade de aplicações em comparação com o medicamento atualmente disponível no SUS (eculizumabe), que necessita de infusões mensais. Segundo os respondentes, essa diferença em termos do número de aplicações também pode gerar economia para o sistema de saúde.

Além disso, os participantes destacaram a importância do acesso à tecnologia no SUS como garantia do direito à saúde e também como ampliação das alternativas terapêuticas para os pacientes.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos, na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 1º 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, mas o envio por parte do demandante de uma nova proposta de preço para a tecnologia levou à atualização dos estudos de avaliação econômica. Os novos valores dessa avaliação e do impacto orçamentário demonstraram que a incorporação do ravulizumabe pode gerar uma economia de recursos, desde que mantidos os valores ofertados pelo fabricante.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, no uso de suas atribuições, decidiu pela incorporação do ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

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