



Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa)

Maria Helena Vaisbich

Mestre e Doutora em Nefrologia pela EPM/UNIFESP

Médica Assistente da Nefrologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP (1993-2023),

Médica investigadora na Pesquisa Clínica - HCFMUSP

Médica do Staff do Setor de Tubulopatias e Litíases da Nefrologia – UNIFESP

Coordenadora do Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de
Nefrologia (COMDORA-SBN)

Conflitos de Interesse

- Como palestrante convidado, participo de eventos patrocinados pelos laboratórios Astrazeneca, Alnylam, Pint-Pharma, Sanofi, Takeda, Ultragenyx
- Como médica investigadora, participo de estudos patrocinados pela Roche (BO42354), Apellis (APL-C3G-310), Astrazeneca (ALXN1850-301 e 305)

Agenda



1. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

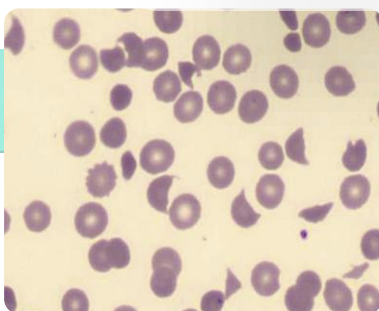
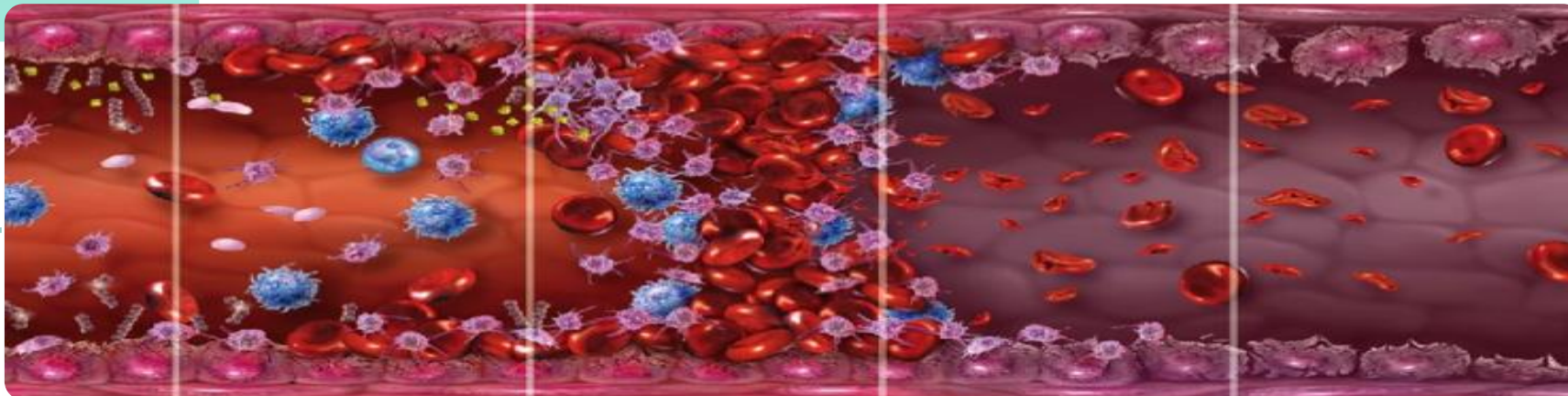
- Gravidade (alta taxa de mortalidade, de evolução para perda da função renal e necessidade de diálise ou transplante renal, sequelas neurológicas e em outros órgãos e sistemas) e
- O “milagre” da recuperação com a medicação.

2. Indignação e insatisfação

- Como médica e como cidadã brasileira, com o processo de incorporação do ravulizumabe para tratamento dos pacientes com SHUa no âmbito do SUS.

SHUa: Doença ULTRA RARA, grave, aguda e progressiva. Seguida de cronificação¹

FORMAÇÃO DE MICROTROMBOS INTRAVASCULARES



Esquizócito
s

TROMBOSE E/OU ESTENOSE LÚMEN VASCULAR

> Hemólis
e
Mecânica



Consumo
de
plaquetas



Lesão
isquêmica
Rim, cérebro,
coração, fígado
pâncreas, pulmão

A SHUa é uma doença ultrarrara grave, progressiva e possivelmente fatal

QUAL A CAUSA DA SHUa?

- Causada por **desregulação do sistema do complemento** na superfície dos vasos sanguíneos².
- Resulta na **formação de trombos na microcirculação (microangiopatias trombóticas – MAT)**, levando a lesão de órgãos alvo².



DOENÇA RENAL CRÔNICA TERMINAL E FALÊNCIA RENAL



HIPERTENSÃO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, INFARTO, ETC.



COMA, CONVULSÕES AVC, ETC.

IMPACTO DA DOENÇA

RENAL

100% dos brasileiros com SHUa apresentam comprometimento renal



CARDIOVASCULAR

77% dos brasileiros com SHUa apresentam sintomas cardiovasculares²



SISTEMA NERVOSO CENTRAL

42% dos brasileiros com SHUa apresentam sintomas neurológicos²



COM terapia com plasma³

No **1º ano** do início da SHUa

DRCT OU MORTE 29%



Desfecho em **3 anos**

DRCT OU MORTE 48%



29% dos pacientes **evoluem para DRCT ou morte** dentro de 1 ano após o início da SHUa. Dos pacientes que sobreviveram à primeira manifestação aguda, **48% dos pacientes progrediram para DRCT ou morte em 3 anos**³

1. Schaefer F, et al. Kidney Int. 2018;94(2):408–18.
2. Vaisbich, MH. et al. Clinical Kidney Journal, 2022; 15 (8), 1601–1611.
3. Ariceta, G. et al. Kidney International (2021) 100, 225–237.

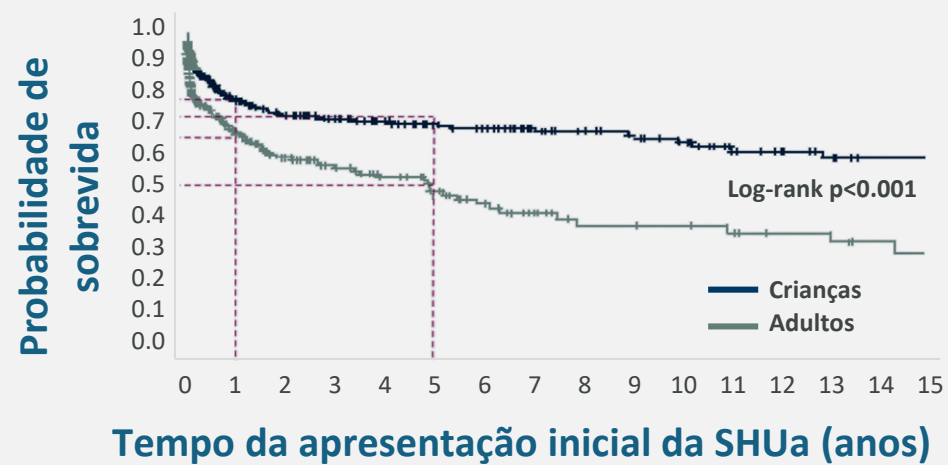
Mau prognóstico da SHUa na era da plasmaferese^{1,2}

Cerca de 15 anos atrás – previamente aos inibidores de C5

SOBREVIDA SEM IRCT SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO

A probabilidade de sobrevida livre de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) é baixa na SHUa

Probabilidade livre de iRCT em pacientes com SHUa tratados apenas com terapia de suporte [†] - Dados do Registro Global de SHUa¹



Plasma terapia
(PT) & Diálise



Transplante
Renal

IRCT: insuficiência renal crônica terminal

Na FRANÇA: N=214 casos²

Mortalidade

Crianças (8%)

28% no 1º mês

36% no 1º ano

IRCT/Diálise ou óbito

	Crianças	Adultos	
< 1 mês do 1º episódio	17%	46%	$p<0,001$
1 ano de seguimento	29%	56%	$p<0,001$

Tabelas adaptadas do estudo pela autora.

1. Laurence J, et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14:2–15. 2. Frémeaux-Bacchi et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:554-62.

Evolução da SHUa depende do tratamento adequado

Autópsia, paciente
SHUa

RIM NORMAL

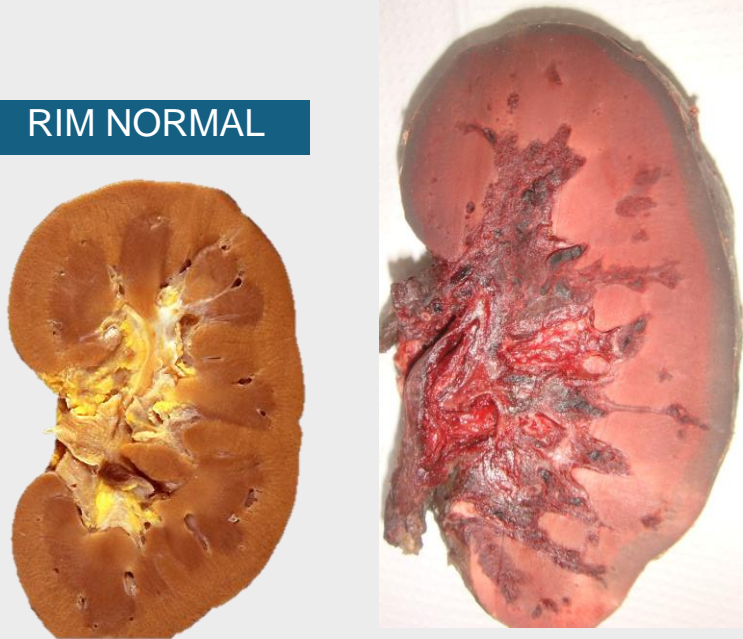


Imagem cedida para esta
apresentação
pelo Dr Stanley Araujo,
nefropatologista

♂ 2,5 anos, evoluiu
para óbito recebendo
plasma



Imagens da autora

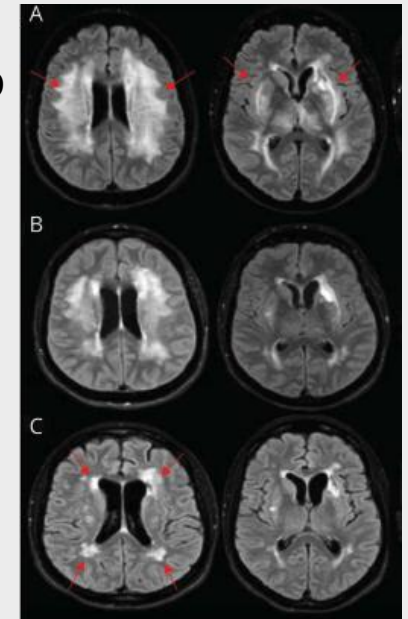
♂ 46 anos, admissão:
áreas subcorticais com
hiperintensidades
bilaterais

admissão →

iC5 →

1 mês

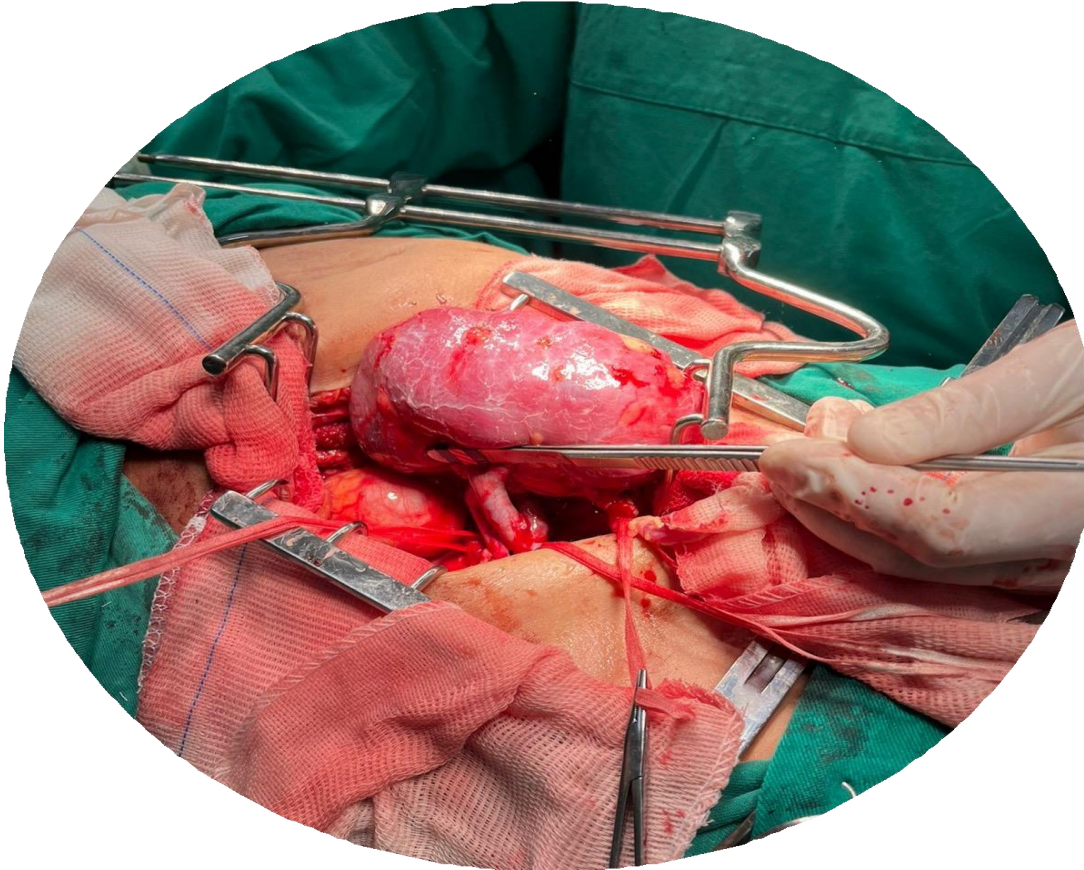
3 meses



RNM cerebral

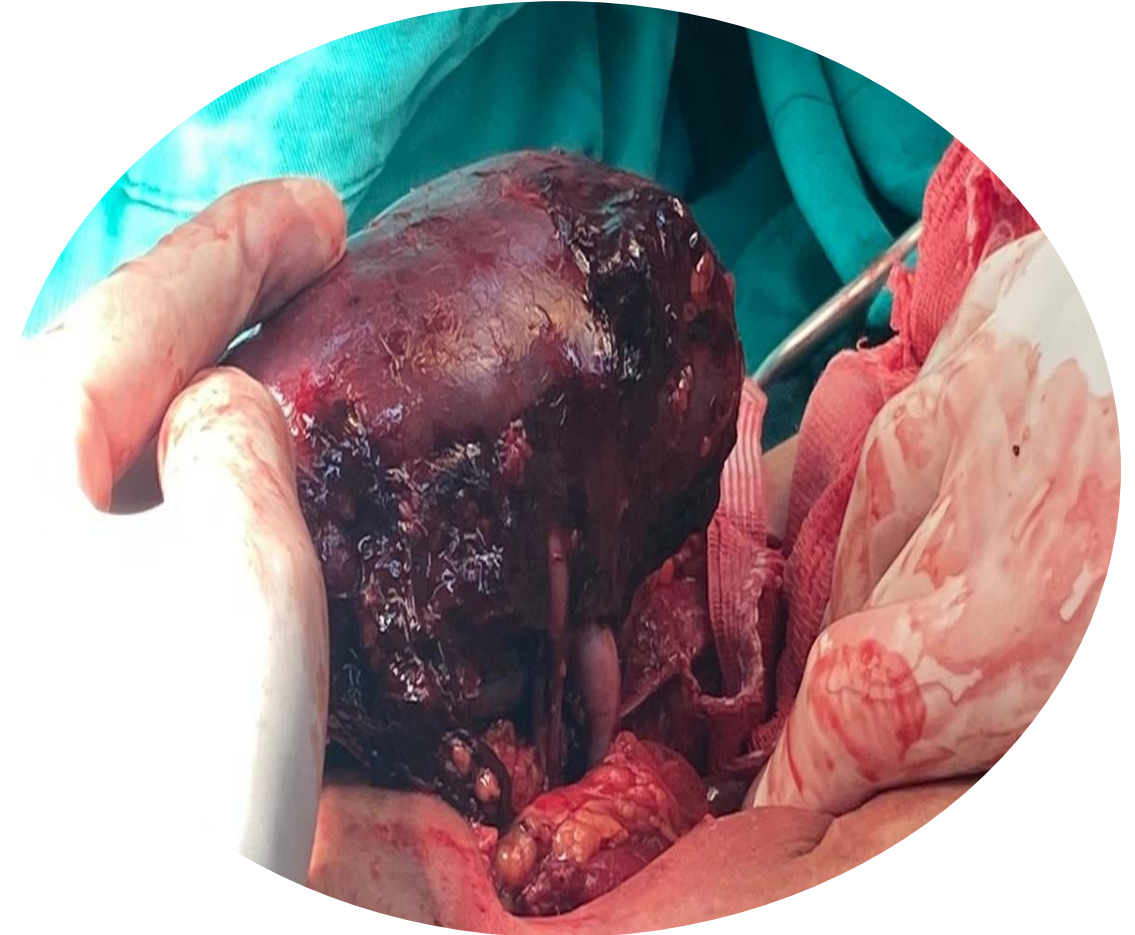
Recorrência da SHUa após Transplante Renal

Imediatamente após cirurgia
(aspecto normal)



RETIRADA DO ENXERTO
TROMBOSADO → “LIXO”

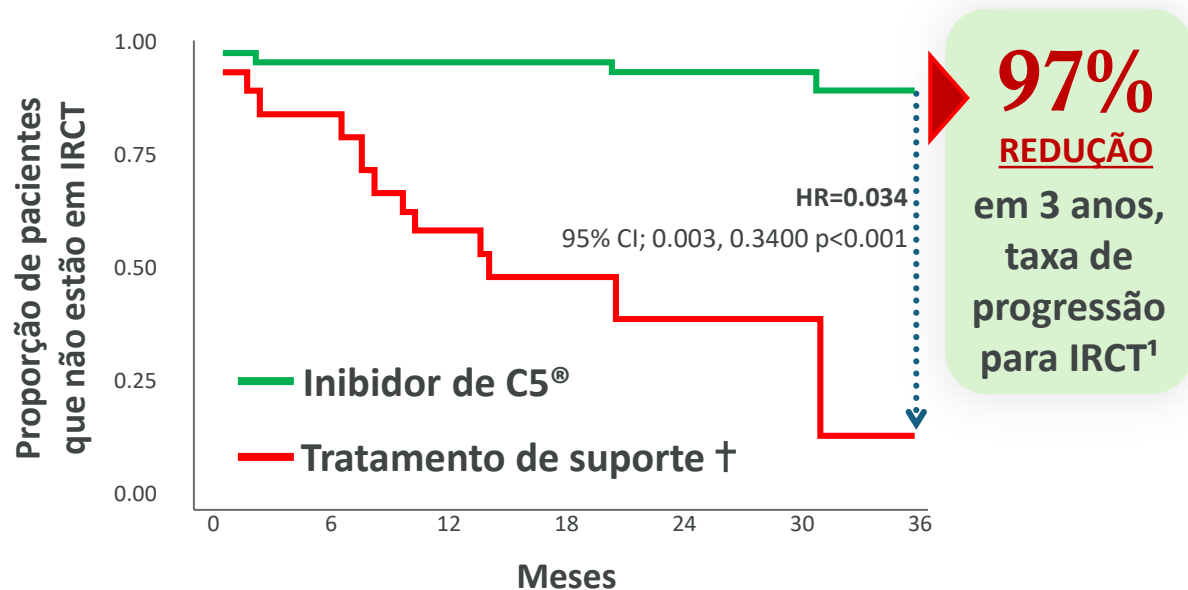
Recidiva de SHUa



Ravulizumabe modifica a história natural doença Quanto mais precoce o início melhor a resposta



Taxa de progressão para IRCT com tratamento com inibidor de C5¹⁻³



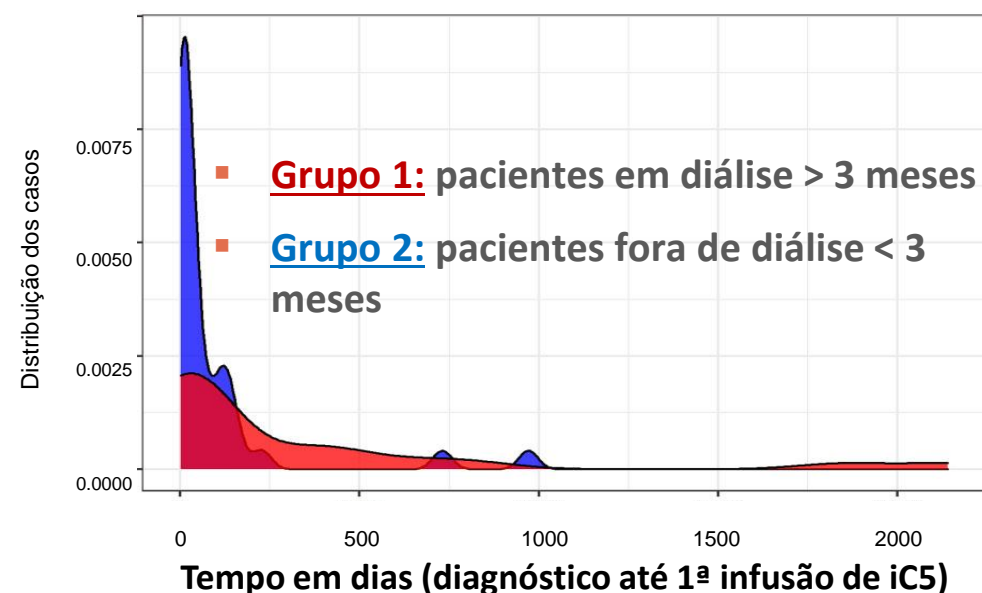
† Definido como PE/PI, diálise e/ou transplante renal

IRCT: insuficiência renal crônica terminal.

Registro Brasileiro de SHUa – COMDORA SBN

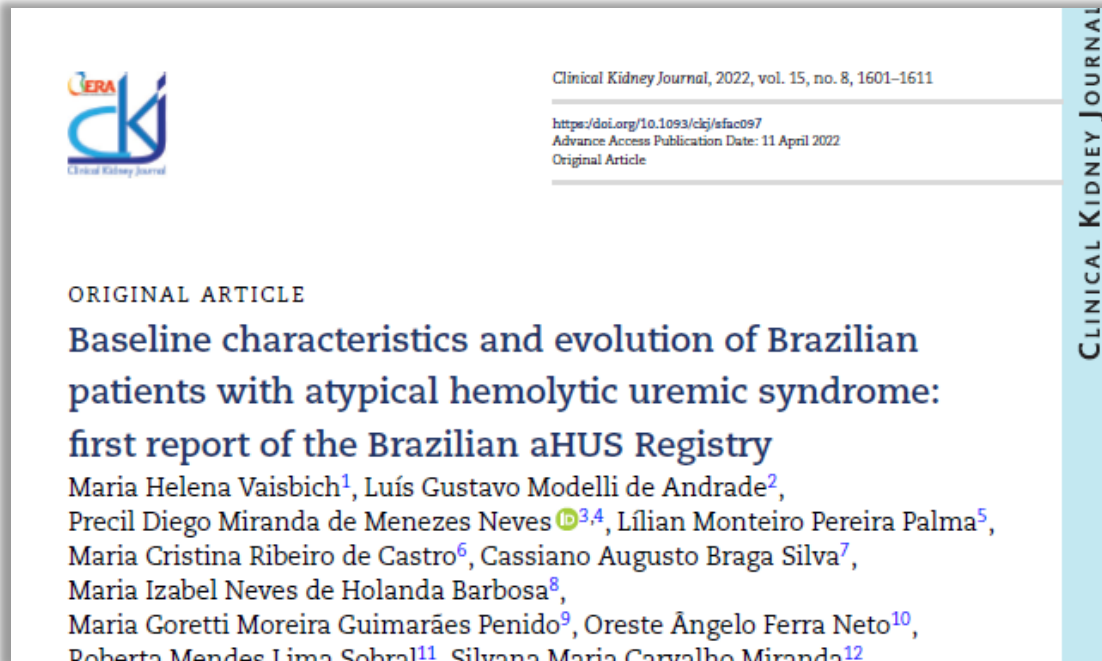
Menor intervalo entre diagnóstico e início de iC5 foi associado com **MENOR PROBABILIDADE DE DIÁLISE APÓS 3 MESES** de seguimento

Distribuição dos casos entre tempo do diagnóstico e 1ª infusão de iC5



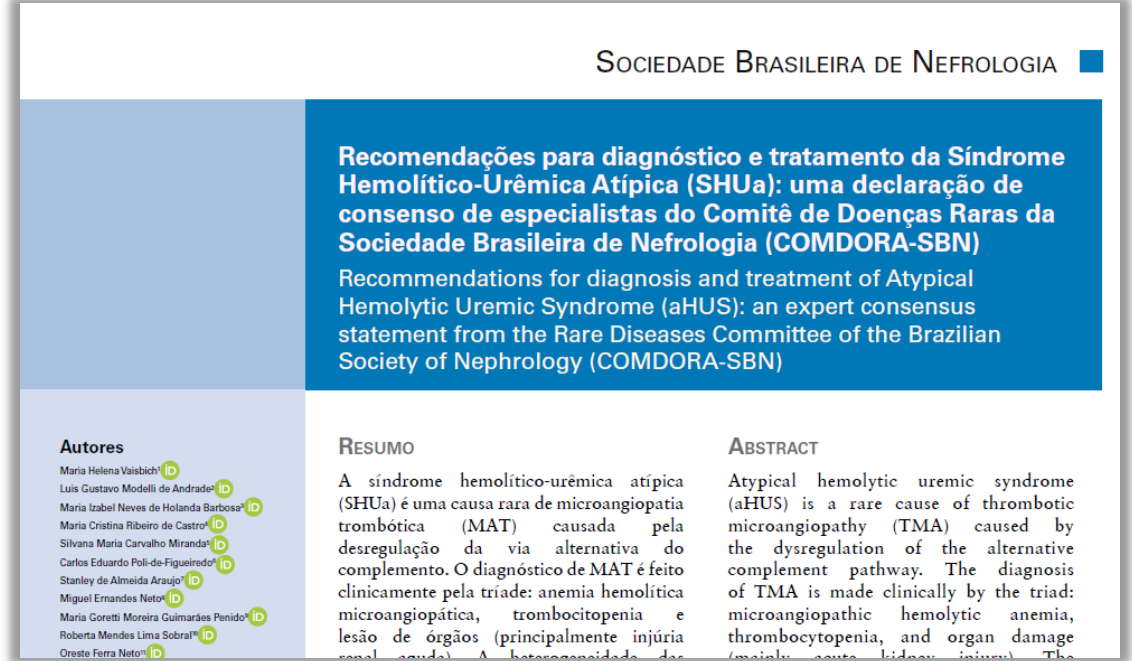
Dados brasileiros reforçam o conhecimento local no diagnóstico, tratamento e cuidado da SHUa

Vaisbich, MH et al. 2022¹



- 101 pacientes com confirmação de SHUa (2018-24)
- 50% < 18 anos / média de idade: 18 anos
- 100% com acometimento renal / 47% em estágio 5 de DRC
- 31% já haviam feito transplante renal

Vaisbich, MH et al. 2025²



- Fluxograma de diagnóstico diferencial
- Critérios claros de diagnóstico clínico
- Manejo adequado da MAT e SHUa
- Uso de ravulizumabe como tratamento alvo

DRC= doença renal crônica



76% foram diagnosticados no primeiro episódio de MAT



Meu primeiro caso - setembro de 2012
♂14 meses, previamente hígido.

SHUa → recebeu eculizumabe

Na 1ª semana: saiu de diálise e iniciou recuperação de plaquetas.



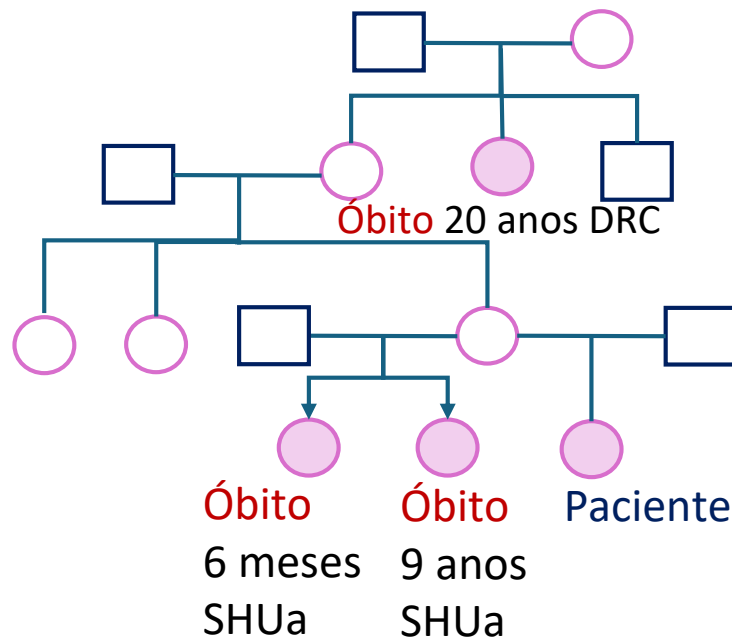
Caso com diagnóstico inequívoco e ótima resposta ao
iC5. **Atualmente 14 anos com função renal normal.**

Fotos autorizadas



Fotos autorizadas

♀11 meses - quadro de IVAS, evoluiu com sinais de MAT



Diagnóstico e tratamento com iC5 precoce (iniciou com ecu e trocou para ravu), preservação da vida e função renal desta criança que atualmente tem 4 anos de idade.

IVAS: Infecção das Vias Aéreas Superiores
Paciente da autora, MHV.

Agenda



1. Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa)

- Gravidade (alta taxa de mortalidade, de evolução para perda da função renal e necessidade de diálise ou transplante renal, sequelas neurológicas e em outros órgãos e sistemas) e
- O “milagre” da recuperação com a medicação.

2. Indignação e insatisfação

- **Como médica e como cidadã brasileira, com o processo de incorporação do ravulizumabe para tratamento dos pacientes com SHUa no âmbito do SUS.**

- NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1ª avaliação)

A partir destes dados, fomos para a 2ª reunião preocupados em esclarecer que este é o único tratamento, que tratamento com plasma não é para SHUa

Impacto Orçamentário *Metodologia do parecerista*

- O modelo apresentado pelo demandante não apresenta problemas metodológicos que demandem correções.
- Recalculado para **alinhar** a análise de impacto orçamentário **às necessidades do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF)**:
 - Consideração dos **custos diretos** dos tratamentos (ravulizumabe e a plasmaférese);
 - **Ajuste da descontinuação** de acordo com os dados do Registro Brasileiro de SHUa e com as orientações do painel de especialista, por refletir uma realidade mais plausível;
 - Considerado o **cenário base e de difusão lenta de Market share** apresentado anteriormente.



- NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1ª avaliação)

Impacto Orçamentário *Custos para o tratamento da SHUa*

Novo impacto orçamentário - cenário base (valores em milhões)

Descontinuação segundo o Registro brasileiro de SHUa e painel de especialistas						
Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado em 5 anos
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$515.145.286	R\$453.319.297	R\$469.753.542	R\$470.437.618	R\$490.243.846	R\$2.398.899.589
Impacto orçamentário incremental	R\$348.534.609	R\$296.385.011	R\$320.538.627	R\$329.859.938	R\$356.037.887	\$1.651.356.071,6

Fonte: Elaboração própria.



- NA PRIMEIRA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 05/12 (1ª avaliação)

Impacto Orçamentário *Custos para o tratamento da SHUa*

Novo impacto orçamentário no cenário de difusão lenta (valores em milhões)

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

Fonte: Elaboração própria.




Proposta apresentada na consulta pública pela empresa e na 2a reunião de avaliação da tecnologia

138ª Reunião Ordinária Conitec dia 12/03/2025 - Comitê de ...

YouTube - Canal da Conitec - 17 de mar. de 2025

YouTube



138ª Reunião Ordinária Conitec dia 12/03/2025 - Comitê de Medicamentos - Tarde

Assistir m...
Compartilh...

Comitê Medicam...ntos

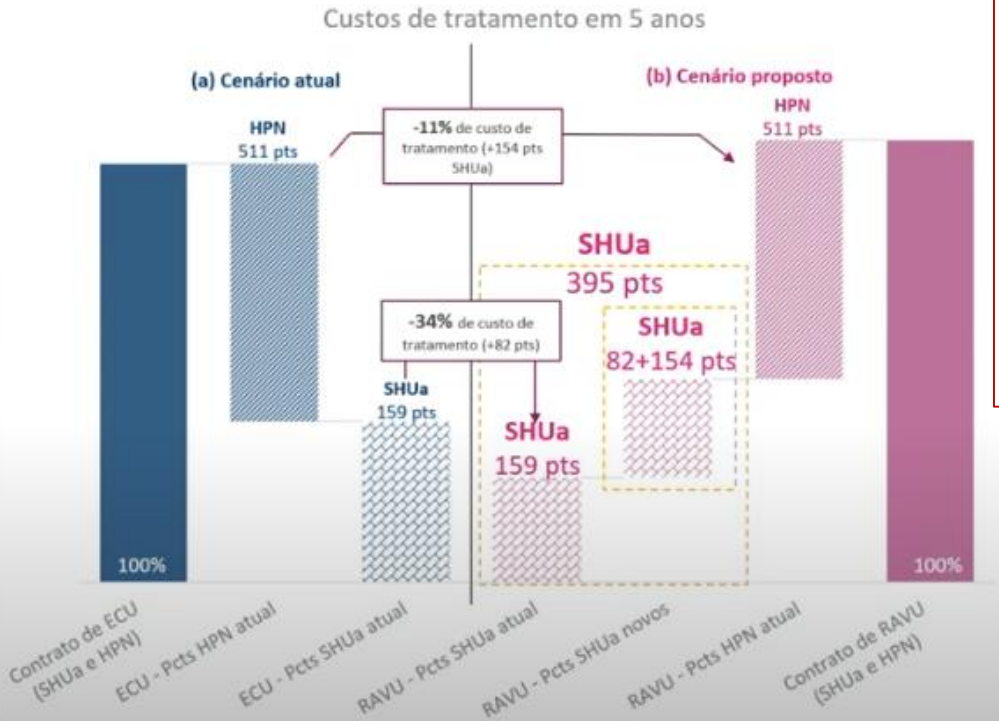
Ravulizumabe para SHUa

Possibilidade de tratar **+236** pacientes de SHUa e ter um **PCDT para a doença**

- Ravulizumabe foi incorporado para HPN ao SUS
- Parte do contrato de eculizumabe atual atende 159 pacientes com SHUa
- Com esta proposta de submissão, será possível tratar mais **236 pacientes** com SHUa possivelmente sem aumentar o impacto orçamentário

Curva de adoção da tecnologia utilizada no dossiê: 50% no 1º ano - 80% no 5º ano

Custos de tratamento em 5 anos



Item	(a) Cenário atual	(b) Cenário proposto
HPN	511 pts	511 pts
SHUa	159 pts	395 pts (82+154)
SHUa	-	159 pts
Total SHUa	159 pts	554 pts

Contrato de ECU (SHUa e HPN) 100%

ECU - Pcts HPN atual

ECU - Pcts SHUa atual

RAVU - Pcts SHUa atual

RAVU - Pcts SHUa novos

RAVU - Pcts HPN atual

Contrato de RAVU (SHUa e HPN) 100%

MAIS VÍDEOS

12:21 / 3:38:30

Vasconcelos, Lúcia

VB +48

YouTube

Luciene Fo...

Maria Hel...

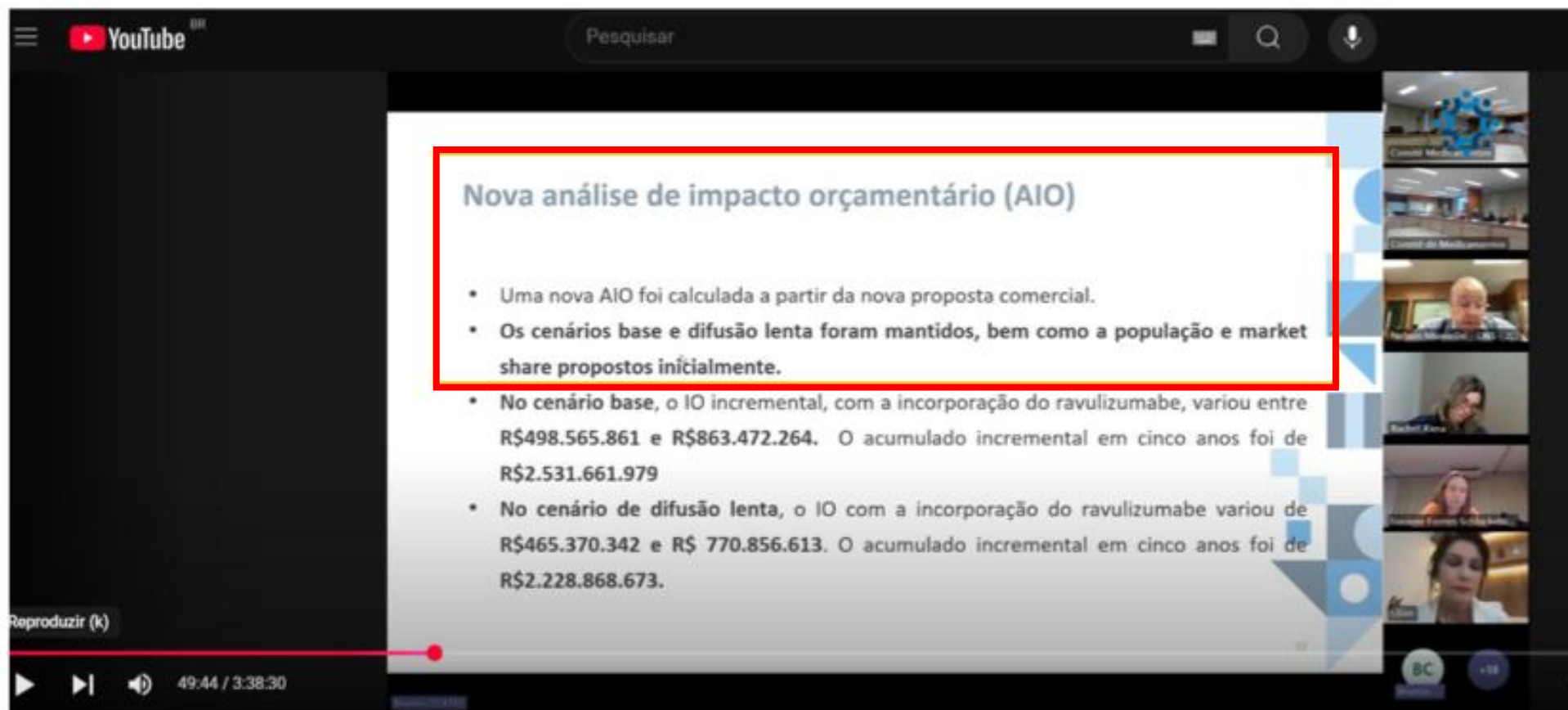
Vasconcel...

Lilian

A empresa ofereceu o desconto para as duas Doenças (SHUa e HPN). A incorporação **não traria impacto orçamentário adicional para o SUS**. E trataria 236 pacientes a mais com o mesmo recurso.

- NA SEGUNDA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 12/03/25 (2ª avaliação, final)



Nova análise de impacto orçamentário (AIO)

- Uma nova AIO foi calculada a partir da nova proposta comercial.
- Os cenários base e difusão lenta foram mantidos, bem como a população e market share propostos inicialmente.
- No cenário base, o IO incremental, com a incorporação do ravulizumabe, variou entre R\$498.565.861 e R\$863.472.264. O acumulado incremental em cinco anos foi de R\$2.531.661.979
- No cenário de difusão lenta, o IO com a incorporação do ravulizumabe variou de R\$465.370.342 e R\$ 770.856.613. O acumulado incremental em cinco anos foi de R\$2.228.868.673.

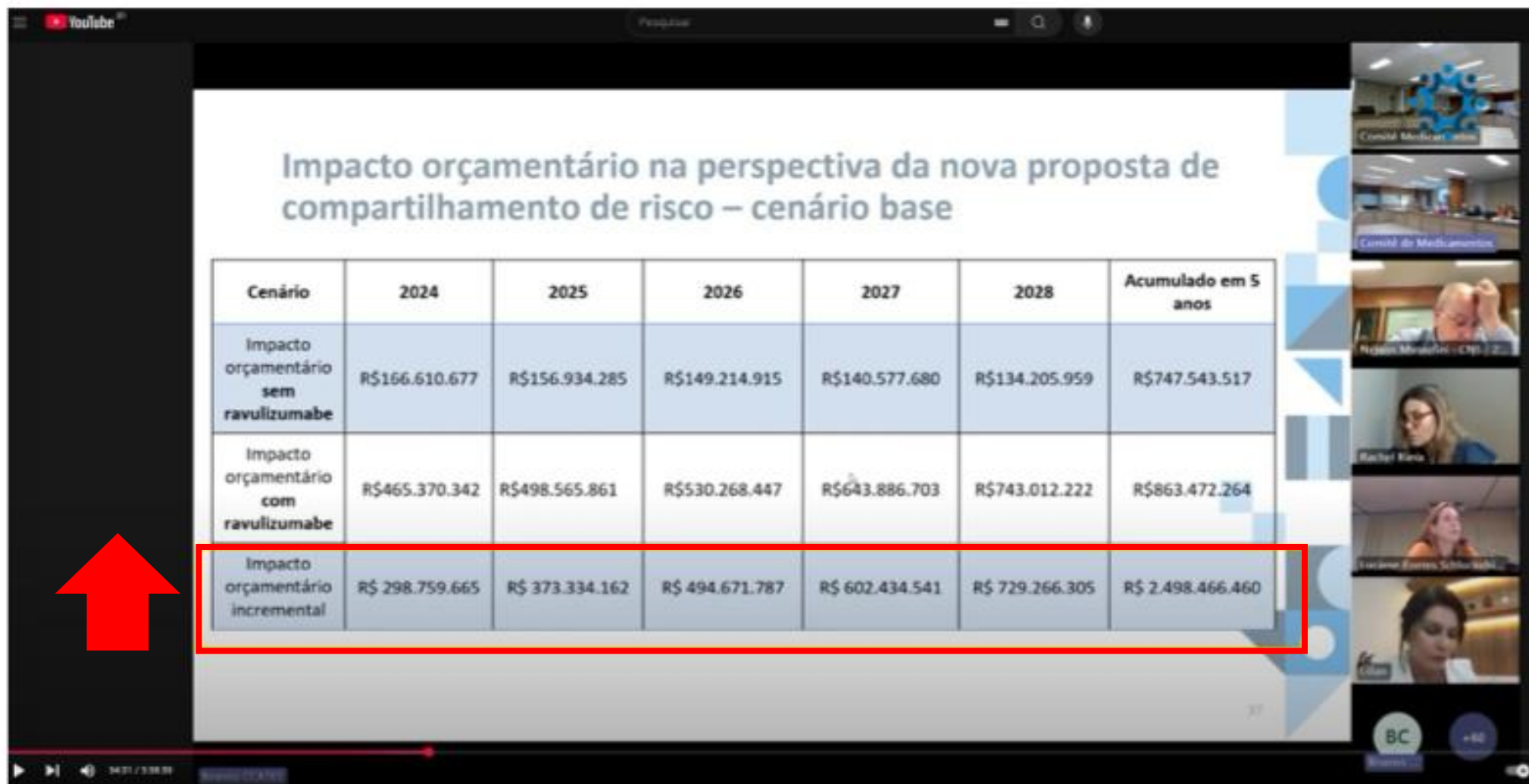
Reproduzir (x)

49:44 / 3:38:30

BC +18

- NA SEGUNDA REUNIÃO DA CONITEC:

Vídeo Conitec do dia 12/03/25 (2ª avaliação, final)



The screenshot displays a YouTube video player showing a presentation slide titled "Impacto orçamentário na perspectiva da nova proposta de compartilhamento de risco – cenário base". The slide contains a table with budgetary impact data for three scenarios from 2024 to 2028, plus a 5-year cumulative total. A red arrow points to the "Impacto orçamentário incremental" row.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado em 5 anos
Impacto orçamentário sem ravulizumabe	R\$166.610.677	R\$156.934.285	R\$149.214.915	R\$140.577.680	R\$134.205.959	R\$747.543.517
Impacto orçamentário com ravulizumabe	R\$465.370.342	R\$498.565.861	R\$530.268.447	R\$643.886.703	R\$743.012.222	R\$863.472.264
Impacto orçamentário incremental	R\$ 298.759.665	R\$ 373.334.162	R\$ 494.671.787	R\$ 602.434.541	R\$ 729.266.305	R\$ 2.498.466.460

Recomendações para diagnóstico e tratamento da Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa): uma declaração de consenso de especialistas do Comitê de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Nefrologia (COMDORA-SBN) - Encaminhado durante CP

Perguntar ao especialista!!!

"While there are no definitive guidelines on discontinuing therapy [with ravulizumab] and timing in the literature, this consensus recommends planned discontinuation if genetic testing, complement system component evaluation (e.g., CH50 and C5b9), or therapeutic drug level are available. Furthermore, the immediate availability of the drug for reintroduction in the event of a relapse is mandatory (grade 1C).

We recommend shared decision making between the medical team and the patient regarding eculizumab discontinuation (grade 1A). Safety data on discontinuation remains inconclusive for determining patient eligibility and timing."

Braz. J. Nephrol. 2025;47(2):e20240087.

Já está incluída e já acontece com os casos de HPN, apoio da empresa para vacinação meningococo B

Testes e procedimentos ainda não disponíveis no SUS:
Avaliação de C5b-9 (marcador da ativação total do complemento);
Nível terapêutico do medicamento;
Reintrodução imediata do medicamento.



142ª Reunião Ordinária Conitec 02/07/2025 - Comitê de Medicamentos - Manhã



Canal da Conitec
2,97 mil inscritos

Inscrever-se

Resumo

Cenários de impacto orçamentário		Sem ACR (R\$)		Com ACR (R\$)	
Condição	Cenário	Primeiro ano	IO incremental acumulado em 5 anos	Primeiro ano	IO incremental acumulado em 5 anos
Sem descontinuação	Base	331.955.184	2.531.661.979	297.650.273	2.453.237.239
	Difusão lenta	298.759.666	2.228.868.673	298.759.665	2.184.748.844
Com descontinuação	Base	331.955.184	1.568.274.561	297.650.273	1.491.868.168
	Difusão lenta	298.759.666	1.375.890.456	298.759.665	1.375.890.456

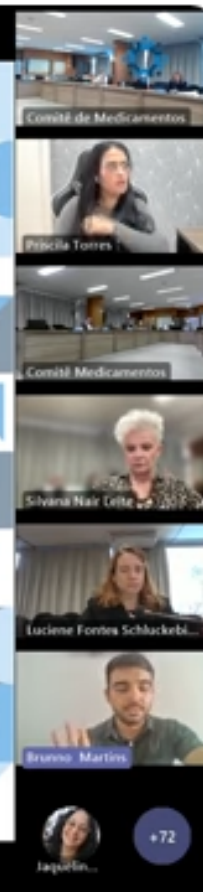
22

142ª Reunião Ordinária Conitec 02/07/2025 - Comitê de Medicamentos - Manhã



Canal da Conitec
2,97 mil inscritos

Inscrever-se



Na própria plenária final da Conitec...

- Como disse um dos membros de plenária - Priscila:
“Grande necessidade não atendida para uma doença grave e mortal”
- Como disse outro membro - Silvana:
“...talvez a CONITEC não deveria ser o órgão a julgar”

Questionam para que serve a CONITEC se em qualquer caso de necessidade não atendida deveria ser incorporado o medicamento!

Desconsiderar a avaliação e fazer uma ressubmissão interna

OBRIGADA!!!

mhvaisbich@gmail.com

@mhvaisbich

@iluminandoraras