

NOTA TÉCNICA 10723**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 5º Núcleo de Justiça 4.0 - Cível Privado**COMARCA:** Belo Horizonte**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 54 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** Ravulizumabe**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** G36 NEUROMIELITE ÓPTICA**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 45354**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2026.0010723**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:****1. Indicação e eficácia clínica:**

O medicamento Ravulizumabe (Ultomiris) é indicado para o tratamento da Neuromielite Óptica anti-AQP4 positiva, considerando o quadro clínico específico da paciente? Há evidências científicas de eficácia e segurança para essa indicação e qual o respectivo nível de evidência?

2. Adequação ao caso concreto:

Considerando o histórico clínico da paciente e a alegada falha aos tratamentos anteriormente utilizados, há respaldo técnico-científico para a indicação do Ravulizumabe no caso concreto?

3. Alternativas terapêuticas:

Existem outras opções terapêuticas adequadas e eficazes para o caso concreto, consideradas as falhas terapêuticas anteriormente relatadas? Em caso positivo, quais e como se comparam ao Ravulizumabe em termos de

eficácia, segurança e custo-efetividade?

4. Urgência do tratamento:

Considerando o quadro clínico documentado, o início do tratamento com Ravulizumabe possui caráter de urgência? A demora na sua instituição implica risco concreto de novo surto, agravamento do quadro ou dano neurológico irreversível?

5. Prazo indicado pelo médico assistente:

A recomendação de início do tratamento no prazo de 60 (sessenta) dias possui respaldo técnico-científico diante das condições clínicas específicas da paciente?

6. Segurança:

Há contraindicações, precauções ou providências clínicas indispensáveis antes do início do Ravulizumabe, especialmente quanto à imunização contra infecção meningocócica?

III– CONSIDERAÇÕES:

A Neuromielite Óptica é uma doença autoimune inflamatória do sistema nervoso central (SNC) e é caracterizada por atingir e destruir os nervos ópticos e da medula espinhal. O corpo produz um anticorpo chamado aquaporina 4 e ele ataca uma proteína responsável por transportar água no sistema nervoso. Isso causa a destruição de células e fibras nervosas na medula espinhal (mielite) e fibras nervosas no nervo óptico (neurite óptica).

A Neuromielite óptica (NMO) é uma doença autoimune do sistema nervoso central, que afeta predominantemente o nervo óptico e a medula espinhal. Na NMO, o sistema imune ataca equivocadamente células saudáveis e proteínas do corpo, mais frequentemente da medula espinhal e dos olhos.

Os indivíduos desenvolvem neurite óptica, que causa dor ocular e perda da visão e também desenvolvem mielite transversa, que causa fraqueza ou de perda do controle da bexiga e intestino. Também podem ocorrer, soluços, náuseas e vômitos, devido ao envolvimento de parte do cérebro que controla o vômito. A doença é causada pela produção anormal de auto anticorpos que componentes do sistema imunológico, causando inflamação e dano as células com consequente perda da bainha de mielina (desmielinização). A maioria dos afetados tem surtos da doença intercalados por períodos de recuperação parcial. As mulheres são mais afetadas que os homens e a mediana de idade do início dos sintomas é de 32 a 41 anos.

Não há cura para a NMO. Há medicamentos que são usados na tentativa de se tratar os surtos da doença, isto é, os seus ataques agudos, e medicamentos usados para se tentar prevenir as recidivas da doença. Os ataques agudos costumam ser tratados com corticoides intravenosos seguidos de plasmaférese, já para a prevenção de ataques recorrentes, utilizam-se medicamentos imunossupressores. **Entretanto, não há estudos de qualidade adequada (ensaios clínicos randomizados controlados) que permitam saber quais desses imunossupressores é mais efetivo e seguro.** Baseando-se em estudos de menor qualidade, estudos observacionais, tem sido usado azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, mitoxantrona e corticoides orais. Estudo consistindo de revisão de estudos publicados em língua inglesa com objetivo avaliar a eficácia e segurança do rituximabe na NMO encontrou 46 estudos (438 pacientes); apenas 25 desses incluíram dois ou mais pacientes. Analisando-se os estudos foi feito cálculo matemático que mostrou que o **rituximabe esteve discretamente associado a diminuição das recorrências da doença anualmente (média de 0,79 menos recorrências) e a melhora no índice que mede a incapacidade, EDSS, (média de 0,64).** Entretanto, levou a eventos adversos em 26% dos pacientes tratados incluindo reação a infusão, infecção, baixa persistente das células brancas do sangue, encefalopatia reversível e morte (sete pacientes; 1,6%).

DADOS DE LITERATURA RAVULIZUMABE (COPILADOS)

De acordo com a bula aprovada pela FDA, o ravulizumabe (Ultomiris) é indicado para o transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) em pacientes adultos com resultado positivo para anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4).

[1-2] O medicamento é administrado por infusão intravenosa, com uma dose de ataque baseada no peso no dia 1, seguida por uma dose de manutenção baseada no peso no dia 15 e, posteriormente, a cada 8 semanas, utilizando tabelas de dosagem específicas por faixa de peso. [2]

A aprovação baseou-se no estudo ALXN1210-NMO-307, que incluiu 58 pacientes adultos com NMOSD e anticorpos anti-AQP4 positivos, apresentando pelo menos uma recidiva nos 12 meses anteriores e pontuação EDSS ≤ 7 ; os resultados foram comparados com um grupo controle externo que recebeu placebo no estudo PREVENT do eculizumabe (ECU-NMO-301). **O uso concomitante de imunossupressores (corticosteroides, azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, tacrolimo) em doses estáveis foi permitido em ambos os grupos.**

[2] O eculizumabe (Soliris) também possui aprovação da FDA para NMOSD com anticorpos anti-AQP4 positivos e é administrado a cada 2 semanas, enquanto a meia-vida mais longa do ravulizumabe permite o intervalo estendido de 8 semanas

A eficácia para esta indicação é sustentada pelo estudo de fase 3 CHAMPION-NMOSD: nenhum paciente em uso de ravulizumabe apresentou recidiva confirmada (adjudicada) ao longo de 84,0 anos-paciente, em comparação com 20 recidivas no grupo comparador externo com placebo, representando uma redução de risco relativo de 98,6% (IC de 95%: 89,7%–100%; $p < 0,0001$).

[3] O acompanhamento de longo prazo (mediana >3 anos, incluindo a extensão de rótulo aberto) manteve esse efeito, com uma redução de 98,9%

no risco de recidiva e ausência de recidivas confirmadas durante todo o período de tratamento.

[4] Uma análise *post hoc* demonstrou eficácia semelhante e um perfil de segurança geralmente comparável entre pacientes tratados anteriormente com rituximabe e pacientes virgens de tratamento com rituximabe, observando-se uma frequência ligeiramente maior de infecções do trato urinário no grupo exposto ao rituximabe.

As considerações de segurança, consistentes com as de outros inibidores da via terminal do complemento, incluem um risco aumentado de infecção meningocócica grave — dois casos ocorreram durante o período de tratamento inicial do estudo CHAMPION-NMOSD, ambos com resolução sem sequelas.

[3-4] A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento foi de gravidade leve a moderada; eventos adversos graves emergentes do tratamento ocorreram em cerca de 28% dos pacientes ao longo de toda a duração do estudo, e um óbito (cardiopatia hipertensiva, considerado não relacionado) ocorreu durante a fase de extensão.

[4] Dados farmacocinéticos confirmam que a posologia padrão baseada no peso alcança e mantém concentrações séricas terapêuticas e a inibição completa da via terminal do complemento por até 50 semanas, sem sofrer influência de idade, sexo, raça ou função renal/hepática, embora o peso corporal e o IMC sejam covariáveis significativas.

[6] Relatos de casos também descrevem desfechos favoráveis com o uso de ravulizumabe iniciado precocemente em crises agudas graves, em associação com a troca plasmática ou imunoadsorção. [7-8]

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ A Neuromielite óptica é doença neurológica que evolui com sequelas incapacitantes e que não tem tratamento bem estabelecido por estudos de qualidade adequada, sendo considerada “doença órfã”.

- ✓ Existe recomendação na literatura de azatioprina , micofenolato de mofetil. Metotrexato. Drogas que estão disponíveis no SUS. De acordo com relatório médico a referidas drogas já foram utilizadas sem sucesso
- ✓ Os tratamentos mais comuns usados para recaídas são esteróides e troca de plasma.
- ✓ Atualmente, a prevenção de recaída de NMOSD a longo prazo inclui o uso off-label de imunossuppressores, particularmente rituximabe.
- ✓ À luz das novas evidências sobre a fisiopatologia da NMOSD mostraram que os anticorpos monoclonais que destroem as células B (rituximab e inebilizumab) ou interferem na sinalização da interleucina 6 (tocilizumab e satralizumab) ou na ativação do complemento (eculizumab) têm eficácia superior em comparação ao placebo. Ou seja comparado com nenhum tratamento
- ✓ No caso em tela está descrito se já foram utilizadas outras drogas imunossupressoras/antinflamatórias sem resultado esperado
- ✓ A eficácia para esta indicação é sustentada pelo estudo de fase III CHAMPION-NMOSD
- ✓ **Estudos de fase III (RCT) e estudos de mundo real (RWE) respondem perguntas diferentes e têm desenhos metodológicos distintos:** os primeiros avaliam eficácia ("pode funcionar?") em condições controladas e ideais; os segundos avaliam efetividade ("funciona na prática?") em condições rotineiras de cuidado clínico
- ✓ Uma análise do ravulizumabe *post hoc* (**Análise post hoc** é aquela em que as hipóteses testadas não foram especificadas antes do exame dos dados — ou seja, os pesquisadores formulam a pergunta depois de já terem visto os resultados) demonstrou eficácia semelhante e um perfil de segurança geralmente comparável entre pacientes tratados anteriormente com rituximabe e pacientes virgens de tratamento com rituximabe, observando-se uma frequência

ligeiramente maior de infecções do trato urinário no grupo exposto ao rituximabe.

- ✓ A análise post hoc é uma ferramenta útil para gerar novas hipóteses e identificar sinais de segurança/eficácia não previstos, **mas seus resultados devem ser interpretados com cautela e nunca usados isoladamente como base definitiva para mudança de prática clínica, sendo necessária confirmação em estudo prospectivo dedicado**
- ✓ Durante o estudo pacientes continuaram com medicação prévia, uso concomitante de imunossuppressores (corticosteroides, azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato, tacrolimo) em doses estáveis foi permitido em ambos os grupos.
- ✓ Levando-se em conta as características do estudo que analisou ravulizumabe para tratamento da neurite óptica não existem evidências suficientes para uma recomendação no caso em tela.

V – REFERÊNCIAS:

1)FDA Orange Book.

 FDA Orange Book. 2026.

2.Ultomiris. FDA Drug Label.

 Food and Drug Administration. Updated date: 2025-10-09.

Based on the following primary sources:

Ravulizumab (ALXN1210) vs Eculizumab in Adult Patients With PNH Naive to Complement Inhibitors: The 301 Study.

 Blood. 2019. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Eculizumab in Asian Patients With Anti-Aquaporin-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Subgroup Analysis From the Randomized Phase 3 PREVENT Trial and Its Open-Label Extension. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021. Kim HJ, Nakashima I, Viswanathan S, et al.

Results From Multinational Phase 3 Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Subgroup Analysis of Japanese Patients.

International Journal of Hematology. 2020. Ishiyama K, Nakao S, Usuki K, et al.

Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Ravulizumab in Pediatric Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

Blood Advances. 2024. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, et al.

Efficacy and Safety of the Long-Acting C5 Inhibitor Ravulizumab in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Triggered by Pregnancy: A Subgroup Analysis.

BMC Nephrology. 2021. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, et al.

3. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

Annals of Neurology. 2023. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al.

4. Long-Term Ravulizumab Efficacy and Safety in AQP4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Final CHAMPION-NMOSD Results.

Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. 2026. Pittock SJ, Barnett MH, Bennett JL, et al. Recent RCT

5. Safety and Efficacy of Ravulizumab in Patients With NMOSD Previously Treated With Rituximab: A Post Hoc Analysis of the CHAMPION-NMOSD Trial.

Multiple Sclerosis. 2026. Bennett JL, Bhattacharyya S, Zabeti A, et al. Recent Clinical Trial

6. Immediate and Sustained Terminal Complement Inhibition With Ravulizumab in Patients With Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

Frontiers in Neurology. 2024. Ortiz S, Pittock SJ, Berthele A, et al.

7. Ravulizumab in NMOSD With Associated Interstitial Pneumonitis in a 59-Year-Old Female Patient: A Case Report.

- Frontiers in Immunology. 2025. Neundorf A, Dittrich R. Case
8. Ravulizumab for Relapse Prevention in AQP4-IgG-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A 2-Year Follow-Up Case Report.
Frontiers in Medicine. 2026. Akkawi N, Mohamed EH, Shatila A. Recent
9) http://www.ninds.nih.gov/disorders/neuromyelitis_optica/neuromyelitis_optica.htm
10) Glisson CC. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Disponível em www.uptodate.com. Literature review current through: Oct 2016.
11) Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2016 Sep 26. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1637. [Epub ahead of print]
12) Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. J Neuroinflammation. 2021 Sep 16;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1. PMID: 34530847; PMCID: PMC8444436.
13) Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol. 2021 Dec;268(12):4522-4536. doi: 10.1007/s00415-020-10235-5. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33011853; PMCID: PMC8563615.

VI – DATA: 24/08/2026

NATJUS – TJMG