

SOLICITAÇÃO DE INCLUSÃO DE RAVULIZUMABE PARA O TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

*Ultomiris® (ravulizumabe) 100mg/mL –
frasco com 3 e 11mL*

Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda

Junho, 2023

SUMÁRIO

SUMÁRIO	1
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
RESUMO EXECUTIVO.....	9
1 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
2 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL	14
2.1 Características clínicas da doença, diagnóstico e classificação	14
2.2 Epidemiologia.....	18
2.3 Diretrizes.....	18
2.3.1 The Life Saving Drugs Program (LSDP) (42).....	19
2.3.2 PNH Education and Study Group (PESG) (22).....	19
2.3.3 UK National PNH Service (43).....	19
2.3.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (18)).....	20
2.4 Tratamento.....	22
3 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA.....	26
3.1 Características da tecnologia.....	26
3.2 Situação regulatória da tecnologia	28
3.3 Preço proposto para incorporação	28
4 USO DA TECNOLOGIA	30
4.1 Recomendações por agências internacionais de ATS	30
4.2 Exigências para uso da tecnologia	30
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA	31
5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes.....	31
5.1.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade	31
5.1.2 Busca de evidências e extração de dados	32
5.2 Síntese das evidências.....	33
5.2.1 Descrição dos estudos.....	36
5.2.1.1 Metodologia dos estudos incluídos.....	36
5.2.1.1.1 Lee et al. (2019) (72).....	36
5.2.1.1.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)	36
5.2.2 Resultados de eficácia	37
5.2.2.1 Normalização dos níveis de LDH	37
5.2.2.1.1 Lee et al. (2019) (72).....	37
Percentual de mudança dos níveis de LDH em relação ao basal	38
5.2.2.1.2 Lee et al. (2019) (72).....	38

5.2.2.1.3	Kulasekararaj et al. (2019) (94)	38
5.2.2.2	Transfusões evitadas	39
5.2.2.2.1	Lee et al. (2019) (72)	39
5.2.2.2.2	Kulasekararaj et al. (2019) (94)	39
5.2.2.3	Hemólises de escape	40
5.2.2.3.1	Lee et al. (2019) (72)	40
5.2.2.3.2	Kulasekararaj et al. (2019) (94)	41
5.2.3	Resultados sobre qualidade de vida	41
5.2.3.1	Qualidade de vida	42
5.2.3.1.1	Lee et al. (2019) (72)	42
5.2.3.1.2	Kulasekararaj et al. (2019) (94)	42
5.2.4	Resultados sobre segurança e tolerabilidade	43
5.2.4.1	Lee et al. (2019) (72)	43
5.2.4.2	Kulasekararaj et al. (2019) (94)	44
5.3	Análise da qualidade metodológica e certeza da evidência	45
5.4	Evidências adicionais	48
5.5	Discussão sobre as evidências	52
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – CUSTO MINIMIZAÇÃO	55
6.1	Objetivo	56
6.2	Métodos	56
6.2.1	População	56
6.2.2	Perspectiva	56
6.2.3	Comparadores	56
6.2.4	Horizonte temporal	56
6.2.5	Taxa de desconto	57
6.2.6	Desfechos	57
6.2.7	Custos	57
6.2.7.1	Medicamentos	57
6.2.7.1.1	Posologia	57
6.2.7.2	Vacina Meningocócica	59
6.2.7.3	Administração por infusão intravenosa	60
6.2.8	Análise de sensibilidade univariada	60
6.3	Resultados	61
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA – Impacto Orçamentário	64
7.1	Objetivo	65
7.2	Métodos	65
7.2.1	População	65
7.2.2	Perspectiva	65

7.2.3	Comparadores	65
7.2.4	Horizonte temporal	65
7.2.5	Taxa de desconto	65
7.2.6	Desfechos	65
7.2.7	Estimativa de pacientes no modelo	66
7.2.7.1	Demanda epidemiológica	66
7.2.7.2	Demanda aferida	67
7.2.7.2.1	Linha de tendência	67
7.2.7.2.2	TCCA	68
7.2.8	Custos	68
7.2.8.1	Posologia	69
7.2.9	<i>Market share</i>	69
7.2.10	Análise de sensibilidade	70
7.2.11	Resultados	71
8	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	76
8.1	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido (120)	76
8.2	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) – Canadá (84)	76
8.3	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália (121)	76
8.4	Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia (83)	76
8.5	Haute Autorité de Santé (HAS) – França (122,123)	76
8.6	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Itália (124)	77
8.7	Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – Alemanha (125)	77
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
10	REFERÊNCIAS.....	80
11	APÊNDICES	89
12	Apêndice I: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados	89
	Apêndice II: Estudos excluídos e lidos na íntegra	89
	Apêndice III: Estudos excluídos na leitura de título e abstract	90
	Apêndice IV: Estudos não recuperados	101
	Apêndice V: Tabela completa de mortalidade do IBGE	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida histórica desde o momento do diagnóstico em 80 pacientes com HPN.....	14
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da HPN.....	15
Figura 3. Sobrevida Kaplan-Meier de pacientes coreanos com HPN em comparação com a população geral coreana de mesma idade e gênero.....	18
Figura 4. Tipos de tratamento da HPN: curativo e não curativo	21
Figura 5. Fluxograma de tratamento da HPN.....	22
Figura 6. Sobrevida global dos pacientes antes e depois eculizumabe.....	24
Figura 7. Nível médio de C5 livre nos grupos ravulizumabe e eculizumabe ao longo do tempo.....	27
Figura 8. Fluxograma Prisma.....	34
Figura 9. Efeito do tratamento para normalização de LDH do estudo de Lee et al. (2019).....	37
Figura 10. Eficácia da mudança percentual de LDH no estudo de Lee et al. (2019)	38
Figura 11. Eficácia da mudança percentual de LDH no estudo de Kulasekararaj et al. (2019).....	38
Figura 12. Efeito do tratamento para as transfusões evitadas do estudo de Lee et al. (2019).....	39
Figura 13. Eficácia das transfusões evitadas no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	40
Figura 14. Efeito do tratamento para as hemólises de escape do estudo de Lee et al. (2019).....	41
Figura 15. Eficácia das hemólises de escape no estudo de Kulasekararaj et al. (2019).....	41
Figura 16. Efeito do tratamento para a pontuação FACIT-Fadiga do estudo de Lee et al. (2019)	42
Figura 17. Eficácia da Mudança da pontuação do FACIT-Fadiga no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	43
Figura 18. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0.....	45
Figura 19. Níveis médios de LDH (U/L) (IC 95%) ao longo do tempo no (A) Estudo 301 e (B) Estudo 302, por tratamento no estudo de Kulasekararaj et al. (2020).....	50
Figura 20. Variação do percentual médio (IC 95%) do FACIT-Fadiga basal ao longo do tempo em (A) estudo 301 e (B) estudo 302, por tratamento no estudo de Kulasekararaj et al. (2020)	51
Figura 21. Análise de sensibilidade univariada da ACM – Gráfico Tornado	63
Figura 22. Equação para cálculo da taxa de crescimento composta anual	66
Figura 23. Equação da linha de tendência a partir do gráfico de dispersão.....	68
Figura 24. Resultados da ASU da AIO.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Posologia do Ultomiris®	13
Tabela 2. Classificação de HPN.....	16
Tabela 3. Indicações para Tratamento com Eculizumabe e Ravulizumabe.....	20
Tabela 4. Informações gerais sobre a tecnologia.....	26
Tabela 5. Administração e posologia	26
Tabela 6. Posologia do Ultomiris®	26
Tabela 7. Preço proposto para incorporação de ravulizumabe.....	28
Tabela 8. Critérios da pergunta PICOS.....	31
Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos na RSL.....	34
Tabela 10. Resultado da normalização do LDH até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)	37
Tabela 11. Desfechos da mudança percentual de LDH até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	39
Tabela 12. Resultado das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)	39
Tabela 13. Desfechos das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	40
Tabela 14. Resultado das Hemólises de escape até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)	40
Tabela 15. Desfechos das hemólises de escape até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	41
Tabela 16. Resultado da pontuação FACIT - Fadiga até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)	42
Tabela 17. Desfechos da mudança da pontuação FACIT até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	43
Tabela 18. Eventos adversos no estudo de Lee et al. (2019).....	43
Tabela 19. Eventos adversos no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)	44
Tabela 20. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta GRADE.....	47
Tabela 21. Resumo dos desfechos de eficácia na avaliação primária no período de extensão no estudo de Schrezenmeier et al. (2020)	48
Tabela 22. Resumo dos desfechos de eficácia do estudo Kulasekararaj et al. (2020)	49
Tabela 23. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-minimização	55
Tabela 24. Preço dos medicamentos.....	57
Tabela 25. Distribuição de doses e frequência de eculizumabe de acordo com o peso do paciente .	57
Tabela 26. Distribuição de doses e frequência de ravulizumabe de acordo com o peso do paciente	58
Tabela 27. Distribuição de doses e frequência de ravulizumabe de acordo com o peso do paciente	58
Tabela 28. Distribuição das faixas de peso agrupadas de pacientes incluídos nos estudos de Lee et al (2019) e Kulasekararaj et al (2019)	59
Tabela 29. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da ACM	60
Tabela 30. Resultados da ACM em um horizonte <i>lifetime</i>	61
Tabela 31. Resultados da ACM em um horizonte de 15 anos.....	61
Tabela 32. Custos anuais dos medicamentos de pacientes novos e pacientes em manutenção – sem descontos	62
Tabela 33. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário	64
Tabela 34. População de indivíduos projetados ano-a-ano.....	66
Tabela 35. População de pacientes elegíveis no período de 2023-2027.....	67
Tabela 36. Demanda aferida entre os anos de 2017-2021 (115–117).....	67

Tabela 37. Projeção de pacientes de 2022 e 2023 segundo a linha de tendência e consequente ajuste pela incidência.....	68
Tabela 38. Projeção dos de 2022 e 2023 segundo a TCCA e consequente ajuste pela incidência...	68
Tabela 39. Market share propostos para os medicamentos	69
Tabela 40. Dinâmica de pacientes no cenário base sem ravulizumabe	70
Tabela 41. Dinâmica de pacientes nos cenários com ravulizumabe	70
Tabela 42. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da AIO	71
Tabela 43. Resultados do cenário sem ravulizumabe	73
Tabela 44. Resultados do cenário base com ravulizumabe (demanda epidemiológica e market share 50-100% de ravulizumabe)	73
Tabela 45. Impacto orçamentário ano-a-ano e acumulado em 5 anos – Cenário sem ravulizumabe vs Cenário com ravulizumabe	73
Tabela 46. Análise de cenário variando market share por demanda epidemiológica – Custos Totais	74
Tabela 47. Análise de cenário por demanda aferida – Custos Totais.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Análise de custo-minimização
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASU	Análise de sensibilidade univariada
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Comprasnet	Painel de Preços e no Portal de Compras do Governo Federal
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECU	Eculizumabe
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GPI	Fosfolipídio glicosilfosfatidilinositol
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HE	Hemólise de escape
HPN	Hemoglobinúria paroxística noturna
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
IV	Intravenoso(a)
LDH	Lactato desidrogenase
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature</i>
LSDP	<i>The Life Saving Drugs Program</i>
LSN	Limite superior do normal
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIG-A	Fosfatidilinositolglicana classe-A
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
RAVU	Ravulizumabe
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
ROBIN-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais
SMC	<i>Scottish Medical Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCCA	Taxa de crescimento composta anual

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ultomiris® (ravulizumabe).

Indicação: Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com um peso corporal de 10 kg ou acima com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN):

- 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

Contexto: A HPN é uma doença hematológica crônica, adquirida, rara e potencialmente fatal, com morbidade significativa e mortalidade prematura, causada pela ativação não controlada do complemento terminal que leva à hemólise intravascular, um dos principais contribuintes para as morbidades associadas à doença.

Historicamente, antes da disponibilidade de eculizumabe, o controle sintomático e inespecífico era o único 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.

Após a introdução do eculizumabe, as taxas de mortalidade dos pacientes tratados tiveram redução drástica, fazendo com que a sobrevida destes pacientes fosse comparável à de indivíduos sem a doença. Isso motivou a incorporação deste medicamento no SUS e sua inclusão no PCDT de HPN em 20 de novembro de 2019.

Contudo, o tratamento com eculizumabe ainda apresenta algumas necessidades não atendidas que devem ser consideradas durante o tratamento da HPN. Devido à meia-vida do eculizumabe, as infusões do tratamento ocorrem com uma alta frequência (a cada 2 semanas na fase de manutenção), podendo totalizar 26 infusões por ano, gerando um impacto na vida dos pacientes e uma sobrecarga para o sistema de saúde. Outra situação relevante pode ser observada em alguns pacientes em tratamento com eculizumabe (aproximadamente 10%) que podem apresentar hemólise de escape (HE) provavelmente associada à inibição insuficiente de C5. A HE pode ter como consequência a manifestação dos sintomas mais comuns da enfermidade. Desta maneira, a presente submissão tem por objetivo, a disponibilização de ravulizumabe, uma terapia de longa duração, que gera uma inibição imediata e mais duradoura do complemento terminal, reduzindo a ocorrência de HE e a necessidade de transfusões. Desta maneira, ravulizumabe traz de imediato uma importante mudança posológica, reduzindo a carga da terapia pela quantidade de infusões necessárias, caindo de 26 ao ano com eculizumabe para apenas 7 com ravulizumabe em indivíduos acima de 20 kg. Isso é possível sem comprometer a eficácia e o perfil de segurança, que são comprovadamente semelhantes à eculizumabe.

Evidências científicas: A revisão sistemática foi realizada com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança do uso de ravulizumabe em pacientes com HPN sem tratamento prévio e naqueles em tratamento estável com eculizumabe. Ao todo, duas publicações foram incluídas, sendo ensaios clínicos de fase 3 de ravulizumabe além de quatro evidências adicionais.

Os desfechos avaliados nos estudos foram a normalização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH), transfusões evitadas, hemólise de escape (HE), qualidade de vida (mensurada pelo FACIT-Fadiga) e eventos adversos.

Todos os desfechos analisados nos dois estudos controlados randomizados, incluídos demonstraram que ravulizumabe não é inferior ao eculizumabe tanto em eficácia quanto em segurança. Na análise de 2 anos do período de extensão dos estudos, ravulizumabe demonstrou eficácia sustentada e foi bem tolerado pelos pacientes com HPN tanto os não tratados previamente com inibidores C5 quanto os que já estavam em tratamento com inibidores C5, sem novos sinais de segurança. Ao final das 104 semanas, 3 (0,7%) pacientes descontinuaram o tratamento devido a síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda e adenocarcinoma pulmonar. Nenhum desses eventos foi considerado relacionado ao tratamento. Nenhuma infecção meningocócica foi relatada durante os períodos de extensão. Durante o estudo, o número de pacientes tratados unicamente com ravulizumabe que apresentaram HE foi baixa (<10 %) não relacionados aos níveis da inibição de C5.

Análise de custo minimização: Foi conduzida uma análise de custo-minimização (ACM) com o objetivo de avaliar o custo da incorporação de ravulizumabe à linha de cuidado de HPN, tendo como comparador eculizumabe, o inibidor de complemento atualmente contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) desta doença. A perspectiva adotada foi a do SUS e os horizontes de tempo foram *lifetime* e 5, 10 e 15 anos, de modo a ter uma perspectiva ampla do custo, nos curto e longo prazos. Para o preço proposto para ravulizumabe, considerando uma taxa de desconto anual de 5%, pacientes com HPN, iniciando o tratamento com este medicamento aos 14 anos até a expectativa de vida para esta idade (78,2 anos), apresentam uma economia de cerca de R\$ 1,47 milhões de reais, comparado ao eculizumabe, em um horizonte *lifetime*. Já em um horizonte mais breve, de 5, 10 e 15 anos, representam economias de R\$ 184,3 mil, R\$ 528,2 mil e R\$ 706 mil, respectivamente.

Análise de impacto orçamentário: De modo análogo a ACM, também se realizou uma estimativa do impacto da incorporação de ravulizumabe, agora considerando as estimativas populacionais e respectivos *market shares* dos medicamentos. A perspectiva se manteve, a do SUS, tendo horizonte de tempo de 5 anos. Adicionalmente, conduziu-se análises de cenário exploratórias, verificando diferentes sensibilidades de parâmetros da análise, *como market share* e demanda aferida. No cenário base, estimou-se uma população tratada com 1.032 pacientes no primeiro ano e 1.374 pacientes no quinto ano. Para o preço proposto de ravulizumabe, ao fim de 5 anos, foi totalizada uma economia superior a R\$ 115 milhões em favor de ravulizumabe comparado ao eculizumabe. Nas análises de cenário por *market share*, o cenário de difusão lenta demonstrou uma economia de R\$ 71 milhões, enquanto o cenário com 100% de ravulizumabe, já no primeiro ano, indicou um potencial de R\$ 211 milhões de economia. Na análise de cenário por demanda aferida, as economias acumuladas em 5 anos variaram entre R\$ 41-126 milhões e R\$ 43-131 milhões, respectivamente, para os ajustes de linha de tendência e taxa de crescimento composta anual (TCCA).

Considerações finais: A HPN é uma doença rara e potencialmente fatal, com morbidade significativa e mortalidade prematura. Esta doença é caracterizada pela hemólise intravascular, um dos principais contribuintes para morbidades associadas. Anteriormente à disponibilização de eculizumabe, os pacientes com HPN podiam recorrer somente aos cuidados que visavam o controle sintomático, resultando em a mortalidade precoce, fato superado após a introdução de eculizumabe, equiparando a sobrevida dos pacientes a de indivíduos sem a doença. Ravulizumabe oferece eficácia e segurança semelhantes ao eculizumabe, reduzindo o risco de HE por todas as causas e a necessidade de infusões, sem comprometer a efetividade do tratamento. Além disso, as análises econômicas evidenciam oportunidades de reduzir custos ao comparar ravulizumabe ao eculizumabe, oferecendo economias observáveis nos curto e longo

prazos, podendo chegar até R\$ 211 milhões em 5 anos ou R\$ 1,46 milhões por paciente ao longo da expectativa de vida do mesmo. Desta forma, observa-se uma oportunidade de aprimoramento da linha de cuidado do paciente com HPN com a incorporação de ravulizumabe, traduzida pela redução da carga do tratamento e potencial redução de custos ao sistema de saúde.

1 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: Ravulizumabe.

Nome comercial: ULTOMIRIS®

Apresentação e Registro:

- ULTOMIRIS® 100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 3 ML

Registro: 1.9811.0004.002-1

- ULTOMIRIS® 100 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 11 ML

Registro: 1.9811.0004.003-8

Detentor do registro: ULTOMIRIS®: ALEXION SERVICOS E FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.

Fabricante: Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda.

Indicação aprovada na Anvisa: Ultomiris® (ravulizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com um peso corporal de 10 kg ou acima com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN):

- 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

Indicação proposta: indicação de Ultomiris® (ravulizumabe) para o tratamento de pacientes com Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe.

Posologia e forma de administração. A administração de manutenção recomendada de Ultomiris® IV em pacientes adultos e pediátricos com HPN com um peso corporal superior ou igual a 10 kg se baseia no peso corporal do paciente, conforme ilustrado na Tabela 1, com doses de manutenção administradas a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque.

A posologia determinada por peso do paciente e está descrita na tabela abaixo.

Tabela 1. Posologia do Ultomiris®

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	A cada 8 semanas
≥ 30 a < 40	1200	2700	
≥ 40 a < 60	2400	3000	
≥ 60 a < 100	2700	3300	
≥ 100	3000	3600	

Patente: nº BR 11 2016 020454 9 com validade até 6 de março de 2035.

Contraindicações: Ravulizumabe é contraindicado para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao medicamento ou a qualquer um dos seus excipientes. A terapêutica com Ultomiris® não deve ser iniciada em pacientes:

- com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida
- Pacientes que não estão atualmente vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação,

Precauções: Devido ao seu mecanismo de ação, o uso de Ultomiris® aumenta a susceptibilidade à infecção/sepsse meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas antes ou no momento de iniciar o Ultomiris®. Pacientes que iniciam o tratamento com Ultomiris® menos de 2 semanas depois de ter recebido a vacina meningocócica devem receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas depois da vacinação. A administração de Ultomiris® pode resultar em reações relacionadas à infusão que causam reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia).

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Riscos associados: A terapia com Ultomiris® deve ser administrada com cautela em pacientes com infecções sistêmicas ativas. O tratamento com qualquer medicamento biológico pode induzir uma resposta imune.

Eventos adversos: As reações medicamentosas adversas mais comuns (≥ 10%) foram cefaléia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e diarreia. As reações adversas mais graves em pacientes em estudos clínicos foram infecção meningocócica e sepsse meningocócica.

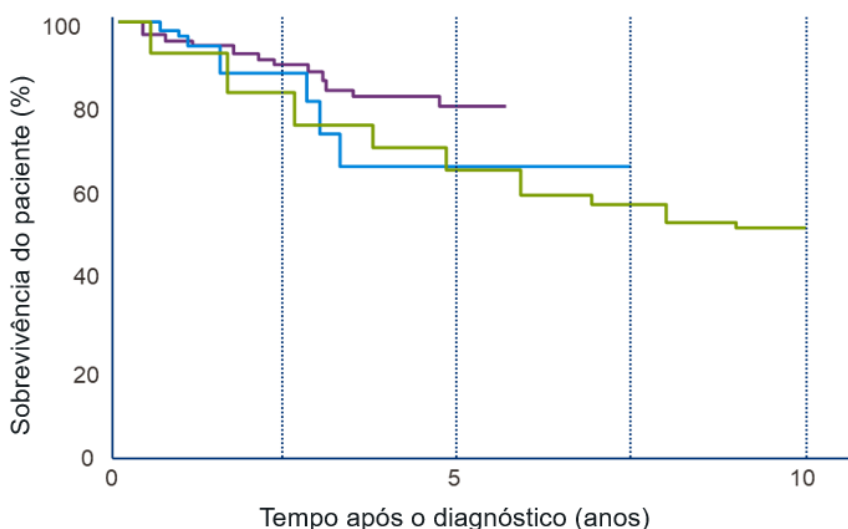
2 PROBLEMA DE SAÚDE E PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

2.1 Características clínicas da doença, diagnóstico e classificação

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, adquirida, causada por um transtorno clonal da célula-tronco hematopoiética resultando na impossibilidade de glóbulos vermelhos (hemácias), granulócitos, monócitos e plaquetas inibirem ativação do complemento terminal em suas superfícies celulares. De diagnóstico difícil, a HPN tem uma incidência atual estimada em 1,3 novos casos por milhão de indivíduos (1). Ademais é classificada como uma doença progressiva, crônica e potencialmente fatal (2,3).

Um estudo conduzido por Hillmen e colaboradores (1995) (2), acompanhou um grupo de 80 pacientes com HPN em um único centro em Londres entre 1940 e 1970 que foram tratados com as medidas de suporte disponíveis à época, como terapia anticoagulante oral após trombozes estabelecidas e transfusões. De acordo com os autores, a sobrevida histórica de pacientes com HPN foi baixa, apresentando uma sobrevida média de aproximadamente dez anos (Figura 1) (4). Adicionalmente, vinte e cinco anos após o diagnóstico, 72% dos pacientes (n=58) haviam morrido e 28% (n=22) permaneciam vivos. A média de idade no momento da morte foi de 56 anos (variando entre 20 a 84) (2,4).

Figura 1. Sobrevida histórica desde o momento do diagnóstico em 80 pacientes com HPN



Adaptado do Risitano et. al. (2008) (4)

Esse comportamento progressivo e potencialmente fatal que afeta a sobrevida dos pacientes com HPN, deve-se à hemólise intravascular, que resulta em eventos de anemia hemolítica, hemoglobinúria, insuficiência renal e trombose venosa (2,3,5). A hemólise ocorre devido a uma mutação somática adquirida no gene fosfatidilinositolglicana classe-A (PIG-A, do inglês *phosphatidylinositol glycan-class A*), (2,3,6–10). A mutação no gene PIG-A impossibilita a síntese do

fosfolípido glicosilfosfatidilinositol (GPI, do inglês *glycosylphosphatidylinositol*), que é responsável pela ancoragem de proteínas na membrana plasmática, principalmente da GPI CD59 e, assim, tornando as hemácias suscetíveis à hemólise pelo sistema complemento (11–13).

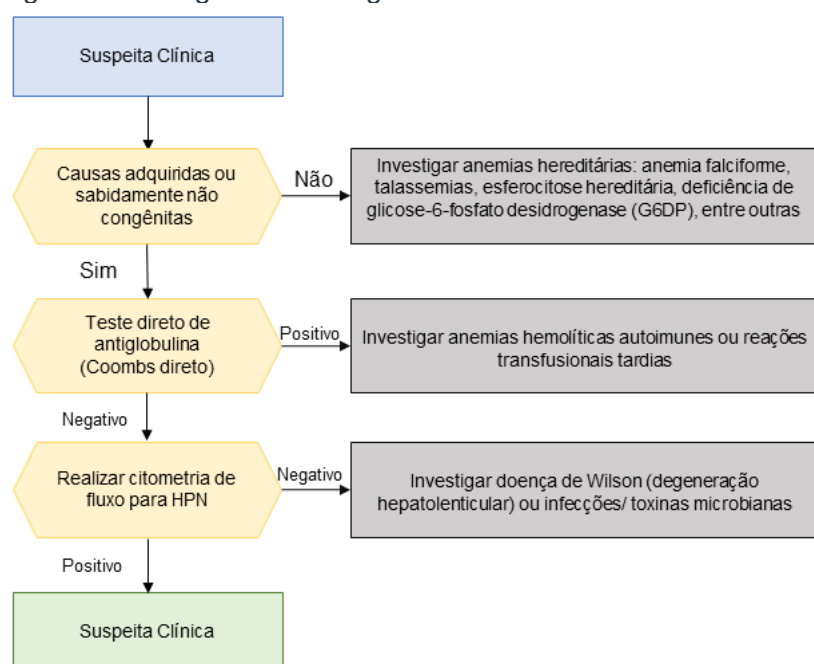
O paciente com HPN enfrenta um grande desafio ao lidar com a doença, pois a tríade de anemia hemolítica, pancitopenia e trombose, torna a HPN uma síndrome clínica única, deixando de ser uma simples anemia hemolítica adquirida para ser considerada um defeito mutacional (19).

São diversas as manifestações clínicas relatadas e enfrentadas pelos pacientes ao longo da história, com uma grande variedade de sintomas observados por meio de diferentes séries de casos em diferentes populações (19). Assim, o curso clínico da doença é extremamente variável, dificultando seu diagnóstico precoce e trazendo grande morbidade para os pacientes afetados. Suas manifestações clínicas incluem, além das citadas acima, hipertensão pulmonar, dispneia, dor abdominal, insuficiência cardíaca, disfagia, disfunção erétil em homens, sintomas gastrointestinais, náuseas, icterícia e espasmo esofágico (1, 19).

A HPN é tipicamente diagnosticada em adultos por volta dos 30 aos 40 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade (13). A sobrevida dos pacientes fica em torno de 10 a 15 anos após o diagnóstico e, se não tratados, até 35% dos pacientes falecem dentro de 5 anos (15).

O diagnóstico é realizado a partir da investigação dos sintomas mais comuns como anemia hemolítica e trombose, seguindo o fluxograma de diagnóstico do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) do Ministério da Saúde, Figura 2 (16–18).

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da HPN



Adaptado do Barcellini et. al. (2015) e Costa et al. (2013) (16,17).

A citometria de fluxo é o padrão-ouro para o diagnóstico da HPN, utilizada para avaliar a redução da GPI nas superfícies das células. Deve ser realizada em pelo menos dois tipos de células sanguíneas, principalmente neutrófilos e monócitos (19–21).

A HPN pode ser classificada em três formas: a clássica, a com presença de síndrome de falência medular e a subclínica, como demonstrada na Tabela 2 (22,23). A classificação dos pacientes pode mudar com o tempo e, por esse motivo, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente.

Tabela 2. Classificação de HPN

Categoria	Taxa de hemólise intravascular	Medula óssea	Citometria de fluxo de alta sensibilidade
Clássica	LDH anormal e frequentemente apresenta hemoglobinúria macroscópica episódica)	Com hiperplasia eritroide e morfologia normal ou quase normal	Grande proporção (>50%) de células polimorfonucleares com deficiência de GPI
Na presença de síndrome de falência medular	Leve (apresenta frequentemente mínimas anormalidades de biomarcadores de hemólise)	Com evidência de síndrome de insuficiência da medula óssea concomitante	A porcentagem de células polimorfonucleares com deficiência de GPI < 10%
Subclínica	Sem evidências clínicas ou bioquímicas de hemólise intravascular	Com evidência de síndrome de insuficiência da medula óssea concomitante	Pequena proporção (<1%) de células polimorfonucleares com deficiência de GPI

Abreviações: LDH, lactato desidrogenase; GPI: fosfolípido glicosilfosfatidilinositol.

Adaptado de Parker et al (23) e Sahin et al (22).

Além da classificação da doença, as hemácias também podem ser classificadas. A classificação se dá pelo grau da ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana, podendo ser de tipo I, II ou III. As hemácias de tipo I apresentam níveis fisiológicos de GPI, as de tipo II apresentam níveis reduzidos de GPI e sensibilidade modesta (3 a 5 vezes abaixo do valor normal) à lise pelo sistema complemento e as do tipo III tem ausência completa de GPI e são profundamente sensíveis à lise (15 a 25 vezes abaixo do valor normal) (12,24,25).

O monitoramento da doença se dá principalmente pelo controle da hemólise crônica. A hemólise crônica traz grandes complicações aos pacientes, sendo relatado queixas de letargia, astenia, mialgia difusa e perda da sensação de bem-estar, impactando prejudicialmente a qualidade de vida desses pacientes. A hemólise crônica é monitorada pelos níveis séricos da enzima lactato desidrogenase (LDH)¹, que é liberada em situações de destruição de hemácias (7).

¹ Esta enzima é encontrada em grande parte dos tecidos que tem um papel importante no metabolismo da glicose dentro do organismo. Por ser uma enzima encontrada nos tecidos, o aumento do LDH pode ser um sinal de lesão em órgãos ou tecidos, já que essa lesão libera o LDH de dentro das células na corrente sanguínea. Portanto, o Exame LDH é recomendado para avaliar o nível dessa enzima no sangue (127)

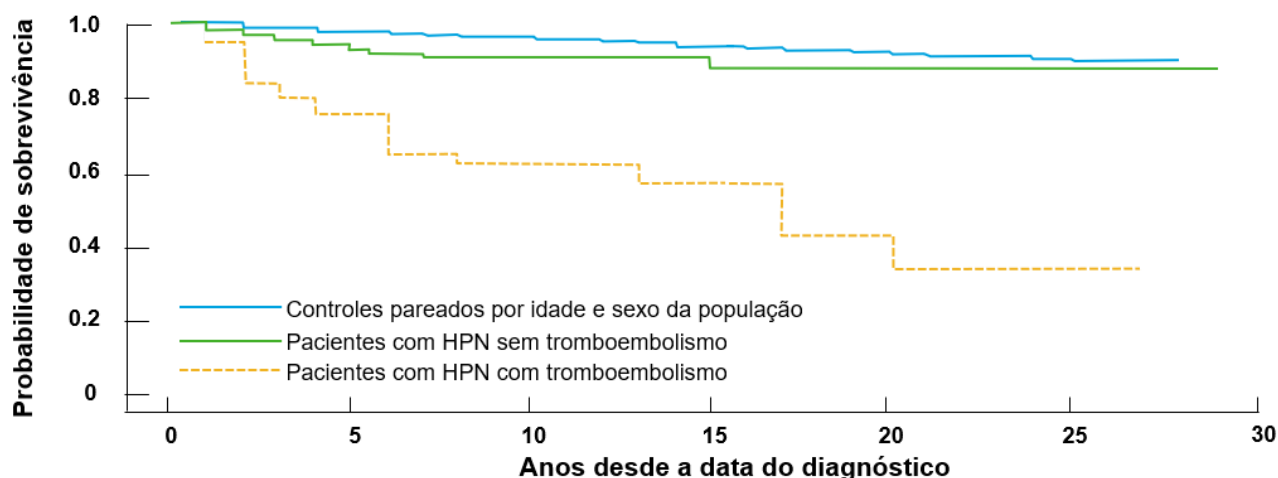
Complementarmente, a trombose também deve ser monitorada, pois trata-se da principal causa de óbito associada à HPN. Isso acontece, pois, as duas formas principais de apresentação de HPN, aplásica e clássica, estão associadas a elevada taxa de trombose, que pode surgir como primeira manifestação ou durante seu curso, de forma que 40 a 67% dos indivíduos com HPN apresentarão trombose em algum momento. Pode ocorrer em território arterial, mas é mais comum no sistema venoso (85% dos casos), além de acometer sítios concomitantes em 20,5% das vezes. A apresentação em sítio incomum (localizada em veias de membros superiores (MMSS), cerebrais e intra-abdominais) é frequente e descrita em 40 a 44% dos pacientes (4,26–29).

Em pacientes com clones maiores de HPN, há indícios de que a hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, devido a uma correlação temporal entre os surtos hemolíticos e a maior incidência de tromboembolismo (18). Embora o mecanismo não esteja completamente elucidado, a hemólise pode estar envolvida na ativação e agregação plaquetária e são diversas as ativações do sistema de coagulação que podem culminar com a formação de trombos (30).

Um possível mecanismo está relacionado à mutação no gene do fosfatidilinositolglicana classe A (PIG-A) que leva à deficiência na síntese de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI), o que, por sua vez, reduz a concentração de proteínas de superfície, inclusive de algumas como o CD55 e CD59, responsáveis por controlar a ativação da cascata do complemento. A ativação do sistema complemento gera a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) com consequente ativação de plaquetas, neutrófilos, monócitos e desenvolvimento de anemia hemolítica intravascular. Estes mecanismos atuam em diferentes frentes, culminando com ativação da coagulação e formação de trombos. Há estimulação endotelial, maior exposição de fator tissular e de fator X, liberação de armadilhas neutrofílicas extracelulares e de micropartículas plaquetárias com formação de agregados plaquetários. A formação de trombos, por sua vez, é capaz de provocar mais ativação do sistema complemento perpetuando o mecanismo inicial (30).

O estudo conduzido por Jang JH, et al. (2016), realizou uma análise retrospectiva de 301 pacientes coreanos com HPN para identificar sistematicamente os sintomas clínicos e sinais preditivos de mortalidade. De acordo com os autores, o diagnóstico de HPN aumentou o risco de mortalidade em 3,9 vezes ($P < 0,001$), sendo o maior fator de risco o tromboembolismo, que aumentou a mortalidade em 13,9 vezes em comparação à população em geral ($P < 0,001$) (Figura 3) (31).

Figura 3. Sobrevida Kaplan-Meier de pacientes coreanos com HPN em comparação com a população geral coreana de mesma idade e gênero



Adaptado do Jang et. al. (2016) (31).

Os anticoagulantes são utilizados no tratamento de HPN como tromboprofilaxia. Alguns estudos apontam que o risco de trombose é de quase 40% para pacientes com $\geq 50\%$ de clones deficientes em GPI (23,28,29,32–34). Na fase aguda, a trombose deve ser manejada conforme as orientações habituais, iniciando heparina não fracionada com posterior substituição por varfarina e até mesmo indicação de trombólise. Contudo, apesar da terapia anticoagulante promover certa proteção, novos episódios são frequentes, caso o paciente mantenha elevação de LDH, demonstrando mecanismo persistente de hemólise intravascular (35,36). Denotando a necessidade de novos tratamentos para enfrentar a manifestação (7,37).

2.2 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos de HPN são escassos devido a raridade da doença. Um estudo no Reino Unido estimou que a taxa de incidência mundial é de 0,35 casos por 100.000 pessoas anualmente e que a taxa de prevalência é de 3,81 casos por 100.000 (38). Em outro estudo britânico conduzido em Yorkshire, a incidência estimada da doença é de 0,13 casos por 100.000 pessoas e sua prevalência de 0,16 casos por 100.000 habitantes (27,29,39–41).

A HPN não apresenta uma grande distinção de prevalência e incidência entre homens e mulheres e não há evidências de fatores étnicos ou geográficos que alterem a prevalência e a incidência da doença, apesar de haver mais casos registrados na região da Ásia e do Pacífico (22,27,31,34,38).

2.3 Diretrizes

O tratamento em pacientes com HPN se apresenta como uma grande dificuldade, pois, até recentemente, os tratamentos disponíveis para o bloqueio de hemólise crônica e/ou redução dos

sintomas da HPN eram principalmente de suporte, através da reposição de elementos como ferro e folatos. Essas reposições são realizadas através de transfusões, que apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, ainda se apresentam como procedimentos de risco, podendo gerar dependência transfusional nos pacientes e aumento da hemólise. Adicionalmente, a falta de consenso sobre a doença, dificulta o diagnóstico precoce e o manejo dos pacientes com HPN, limitando as suas opções terapêuticas (19).

2.3.1 The Life Saving Drugs Program (LSDP) (42)

O LSDP é um programa que estabelece diretrizes para o governo australiano para tratamento de doenças raras e com risco de vida. A diretriz para HPN foi publicada em 2018. Ela recomenda o eculizumabe como tratamento para HPN. Para receber o tratamento, o paciente deve ter clone de HPN igual ou superior a 10% e se for < 10% ele deve ter tido um evento trombótico, ter tido pelo menos 4 transfusões sanguíneas nos últimos 12 meses, anemia crônica ou recorrente, histórico de insuficiência renal, episódios recorrentes de espasmos musculares, eventos de falta de ar e/ou dor no peito resultante de atividade normal. O paciente deve ter recebido a vacina para meningite pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento.

2.3.2 PNH Education and Study Group (PESG) (22)

O PESG é uma associação médica da Turquia fundada em 2013 que em 2016 publicou uma diretriz sobre o cuidado e manejo de HPN. Na diretriz, a HPN é dividida em hemolítica e não hemolítica. A HPN hemolítica corresponde à HPN clássica e a não hemolítica à HPN subclínica.

A HPN subclínica com deficiência da medula óssea é separada em três categorias. Os pacientes que apresentam hemólise crônica, tromboembolismo venoso e episódios hemolíticos.

No caso dos pacientes com hemólise crônica, é recomendado o tratamento com eculizumabe e tratamento suporte; para os com tromboembolismo venoso, é recomendado eculizumabe e tratamento suporte com anticoagulante. Já para os pacientes com episódios hemolíticos, é recomendado o tratamento com eculizumabe e tratamento suporte com esteroides a curto prazo.

Para o tratamento da HPN clássica, sem alta atividade da doença, é recomendado o monitoramento do paciente e tratamento de suporte com anticoagulante profilático e, para o paciente com alta atividade da doença, é recomendado eculizumabe como tratamento de suporte.

2.3.3 UK National PNH Service (43)

O UK National PNH Service é conhecido mundialmente por sua experiência no tratamento de pacientes com HPN. No protocolo, são apresentadas as indicações para tratamento com eculizumabe, ravulizumabe e pegcetacoplan. Eculizumabe e ravulizumabe estão indicados para pacientes com trombose, complicações associadas à hemólise e doença hemolítica sintomática, como apresentado

na Tabela 3. Em grávidas e puérperas o eculizumabe é o tratamento indicado (por pelo menos 3 meses após o parto).

O pegcetacoplan é indicado para pacientes em tratamento com ravulizumabe ou eculizumabe por ao menos 3 meses e anemia (Hb < faixa normal).

Tabela 3. Indicações para Tratamento com Eculizumabe e Ravulizumabe

Indicações para Tratamento com Eculizumabe e Ravulizumabe		
Pacientes que preenchem qualquer uma das seguintes categorias:	Eculizumabe	Ravulizumabe
Trombose relacionada à HPN	X	X
Complicações associadas à hemólise: 1. Insuficiência renal 2. Hipertensão pulmonar	X	X
HPN sintomática hemolítica (LDH >1,5xULN) com: 1. anemia (Hb <90g/dL) ou 2. acordo com os colegas do Serviço Conjunto do MDT.	X	X
Casos excepcionais em que o medicamento seja considerado adequado (não preenchendo os critérios acima) serão aprovados por meio de discussão entre os 2 Serviços da HPN Comissionados Nacionalmente e os Comissários Nacionais	X	X
Gravidez e puerpério (pelo menos 3 meses após o parto).	X	

Adaptado do PNH National Service. Leeds & London. (2023) (43).

2.3.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (18))

O tratamento da HPN no Sistema Único de Saúde (SUS) segue o PCDT do Ministério da Saúde para a doença, publicado em 2019. Segundo o documento, o tratamento é principalmente sintomático, contemplando medidas medicamentosas e não medicamentosas, cujas intervenções objetivam reduzir a hemólise intravascular, assim como prevenir e tratar episódios tromboembólicos e complicações associadas (18).

Contemplando as medidas medicamentosas e não medicamentosas, existem dois tipos de tratamento para HPN, o curativo e não curativo. O curativo é composto somente pelo transplante alogênico de células-tronco hematopoiética e o não curativo contempla eculizumabe, corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores e anticoagulantes (44–46)

Figura 4. Tipos de tratamento da HPN: curativo e não curativo



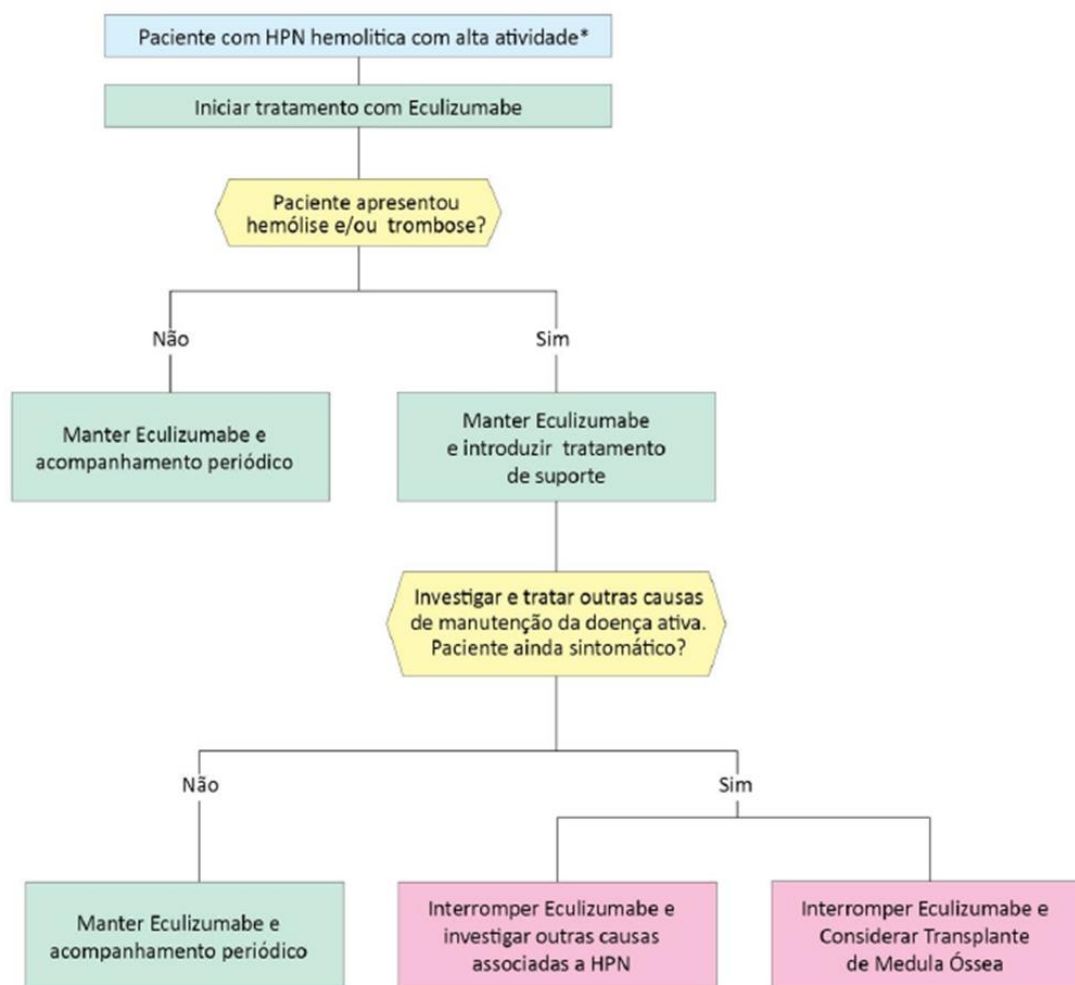
Contudo, a falta de consenso sobre a doença dificulta o diagnóstico precoce e o manejo dos pacientes com HPN, limitando as opções terapêuticas. Até recentemente, os tratamentos disponíveis para o bloqueio de hemólise crônica e/ou redução dos sintomas da HPN eram principalmente de suporte, por meio da reposição de elementos como ferro e folatos, através de transfusões (44–46).

Desta forma, o tratamento é instituído de acordo com as manifestações clínicas da doença e apesar de muitas alternativas terapêuticas não serem curativas, podem reduzir as complicações (44–46).

O protocolo estabelece que são elegíveis ao tratamento com eculizumabe pacientes maiores de 14 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo. Entre as abordagens terapêuticas listadas e protocoladas na diretriz, estão eculizumabe e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. O tratamento com eculizumabe é indicado a pacientes que apresentam LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$, tamanho de clone $> 10\%$, com histórico de evento tromboembólico, anemia crônica com hemoglobina $\leq 7\text{mg/dL}$, hipertensão pulmonar, história de insuficiência renal e/ou gravidez (Figura 5).

Adicionalmente, o tratamento com transplante de medula óssea é recomendado para pacientes com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, como nos casos de insuficiência da medula óssea, com citopenias graves, necessidade de tratamentos adicionais ao eculizumabe, ou de hemotransfusões e evolução da doença para mielodisplasia ou leucemia aguda.

Figura 5. Fluxograma de tratamento da HPN



* LDH $\geq 1,5$ vezes o limite superior

Adaptado do Ministério da Saúde. (2019) (18).

2.4 Tratamento

O transplante, apesar de ainda ser o único tratamento curativo, está associado a uma alta mortalidade, sendo indicado para pacientes com maior probabilidade de pior evolução da doença ou morte. Esses fatores são a falência da medula óssea com citopenia grave, necessidade de tratamento adicional com eculizumabe, evolução da doença para mielodisplasia ou leucemia aguda, necessidade de transfusões e desenvolvimento de anemia aplásica grave (12,23,29,44,47–52).

Em casos de HPN pediátrico, de 0 a 17 anos, com anemia aplásica, o transplante é recomendado por alguns autores como primeira linha de tratamento, uma vez que esse grupo de pacientes apresenta melhor resposta ao tratamento.

Nas opções terapêuticas não curativas, a transfusão sanguínea é o único tratamento não medicamentoso e tem como objetivo aumentar a concentração de hemoglobina e reduzir a hemólise, que se dá pela supressão da eritropoiese normal e clonal. (29,48).

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal que inibe o complemento terminal de se ligar à proteína C5 do complemento, impedindo a clivagem dele em C5a e C5b. Essa inibição impede que o complexo C5b-9 ataque a membrana das hemácias. O eculizumabe é um tratamento direcionado eficaz, que reduz a hemólise intravascular e a necessidade de transfusão, aumentando, por sua vez, a qualidade de vida do paciente (53).

O eculizumabe foi uma revolução no tratamento de HPN, o seu tratamento a longo prazo trouxe aos pacientes uma sobrevida em 5 anos de 95,5%, ou seja, semelhante a pacientes sem a doença. Antes do tratamento o paciente tinha uma taxa de sobrevida de 66,8% (14), além da sobrevida o paciente apresentou melhoras na sua qualidade de vida, com uma estimativa de ganho incremental de 9,2 ganhos de anos de vida ajustados por qualidade (54). Houve um ganho significativo na redução do sintoma da fadiga (um dos sintomas mais debilitantes) e o ganho mais significativo foi a redução da hemólise intravascular representada pelo controle efetivo das taxas de LDH, consequentemente reduzindo eventos trombóticos.

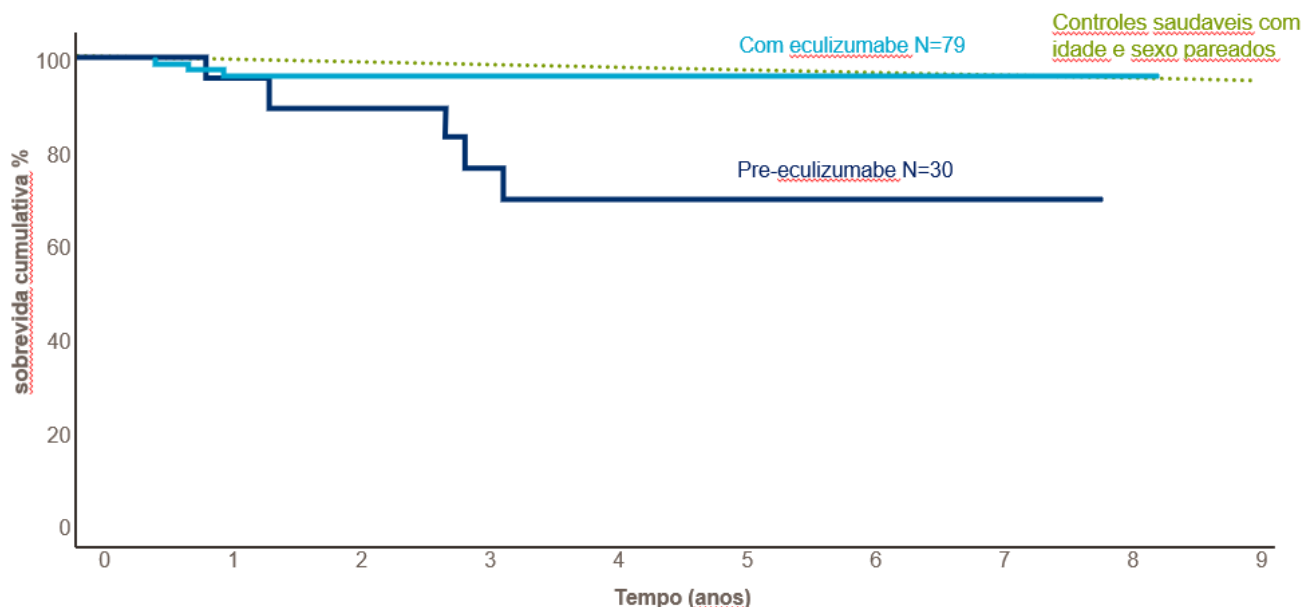
O tratamento com eculizumabe é composto de 28 infusões no primeiro ano, com quatro doses de ataque na primeira semana e doses quinzenais a partir da quinta semana, e 26 infusões a partir do segundo ano. Este esquema posológico gera desconforto ao paciente e dificuldade de adesão. Além da frequência de dose, existe o deslocamento do paciente até o local da infusão que dificulta o tratamento (55).

Carga da doença e necessidades não atendidas

A HPN, até o ano de 2007, não apresentava nenhuma opção direcionada de tratamento. Naquele ano, eculizumabe, foi registrado no *Food and Drugs Administration* (FDA), como uma opção terapêutica para a enfermidade (58).

Um estudo conduzido por Kelly e colaboradores (2011) (14) avaliou 79 pacientes consecutivos tratados com eculizumabe entre maio de 2002 e julho de 2010. Segundo os autores, o estudo mostrou que a sobrevida dos pacientes tratados com eculizumabe foi significativamente melhor do que em 30 pacientes semelhantes que não haviam sido tratados com eculizumabe ($P = 0,030$) (Figura 6). O tratamento em longo prazo com eculizumabe resultou em melhora direta e substancial na sobrevida dos pacientes, apresentando uma taxa de sobrevida em 5 anos de 95,5% (IC 95%, 87,6%-98,5%), significativamente melhor do que a taxa de 66,8% (IC 95%, 41,4%-85,1%) para os pacientes tratados antes do surgimento do eculizumabe (Figura 6) (14).

Figura 6. Sobrevida global dos pacientes antes e depois eculizumabe.



Adaptado do Kelly et. al. (2011) (14).

De acordo com os autores, o eculizumabe alterou drasticamente o curso natural da HPN, reduzindo os sintomas e as complicações da doença, bem como melhorando a sobrevida atingindo patamares semelhantes ao da população em geral. Contudo, o tratamento com eculizumabe ainda apresenta algumas necessidades não atendidas que devem ser consideradas durante o tratamento da HPN (15,23,59–62).

Devido a meia-vida do eculizumabe, as infusões do tratamento ocorrem com alta frequência, consistindo em uma fase de indução com infusões semanais nas primeiras 4 semanas, seguidas de sessões a cada 2 semanas na fase de manutenção (22,58) totalizando 28 infusões por ano (55). Tal programação pode ser percebida pelos pacientes e cuidadores como um óbice ao tratamento. Os pacientes com HPN consideram a alta frequência de infusões um limitador, que afeta negativamente a adesão terapêutica e, por conseguinte, acaba por comprometer a sua efetividade (15,22,60,63,64).

Além disso, a alta frequência de infusões demanda um alto volume de recursos em saúde, especialmente humano, com equipes especializadas para realização e acompanhamento das infusões (65,66). O tempo de infusão do medicamento é de 35 minutos e o paciente deve ficar em observação por mais uma hora no final da aplicação (22,67).

Tudo isso pode ocasionar o consumo de recursos de saúde associado ao tratamento com eculizumabe. De acordo com modelos desenvolvidos para outras condições crônicas, o trabalho desenvolvido pelos profissionais no tratamento pode corresponder de 53% a 57% dos custos da infusão em um centro de infusões hospitalar (68,69).

Estudos apontam que cerca de 10% dos pacientes tratados com eculizumabe apresentam hemólises de escape² (HE), resultando em retorno dos sintomas. A ocorrência de HE deve-se a alguns fatores conhecidos como: inibição insuficiente de C5 (níveis de C5 livre $\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$), condições amplificadoras do complemento - CDC (por exemplo, no contexto de uma infecção) e gestação. Os sintomas se manifestam como: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina < 10 g/dL), MAVE (inclusive trombose), disfagia e disfunção erétil. Devido a essas complicações, a HE afeta os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes, necessitando a utilização de recursos de saúde, além de gerar perda de produtividade dos cuidadores (22,64,66,67). São estimados ônus de mais de meio milhão de dólares com perda de produtividade por 100 pacientes tratados por 2 anos, nos EUA (64).

Desta forma, apesar dos significativos benefícios de eculizumabe, persiste a necessidade de uma terapia com menor frequência de doses, evitando transfusões e HE reduzida.

○ Ravulizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor de C5, indicado para uso adulto e pediátrico. Ravulizumabe gera inibição imediata e mais duradoura de C5, uma vez que o seu tempo de meia vida é quatro vezes maior que a do eculizumabe. Além disso, as coortes tratadas com ravulizumabe tiveram um número menor de eventos de HE reportados se comparado com pacientes tratados eculizumabe, potencialmente vinculada a uma inibição mais efetiva do complemento C5. Em razão da PK/PD, a administração de ravulizumabe se dá por infusão a cada 4 ou 8 semanas, um regime posológico mais confortável, que propicia melhor adesão e, por conseguinte, potencial melhora na qualidade de vida do paciente (48,51,61–65).

² Hemólise de escape (HE) é caracterizada pelo retorno da hemólise intravascular e reaparecimento dos sintomas clássicos de HPN, pode ocorrer devido à inibição subótima de C5 e/ou condições de amplificação do complemento, como infecção, cirurgia ou gravidez, que podem levar ao aumento da ativação do complemento resultante da maior densidade de C3b (74).

3 DESCRIÇÃO E CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DA TECNOLOGIA

3.1 Características da tecnologia

Tabela 4. Informações gerais sobre a tecnologia

Substância ativa	ravulizumabe
Nome comercial	Ultomiris®
Empresa detentora do registro no Brasil	ALEXION SERVICOS E FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA
Indicação aprovada pela ANVISA	Hemoglobinúria paroxística noturna
Mecanismo de ação	Inibidor do complemento C5

Tabela 5. Administração e posologia

Via de administração	Infusão Intravenosa
Forma de apresentação	Solução para diluição para infusão
Posologia	Posologia baseada no peso, descrita na Erro! Fonte d e referência não encontrada.
Empresa detentora do registro no Brasil	ALEXION SERVICOS E FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA

Ravulizumabe induz à inibição sustentada de C5, promovendo máximo controle da hemólise intravascular. Com meia vida quatro vezes mais longa comparado ao eculizumabe, são necessárias apenas sete infusões ao ano de ravulizumabe, comparadas às 28 infusões por ano com eculizumabe (55). A posologia é baseada no peso do paciente, como descrito na Tabela 6 (62,70,71).

Tabela 6. Posologia do Ultomiris®

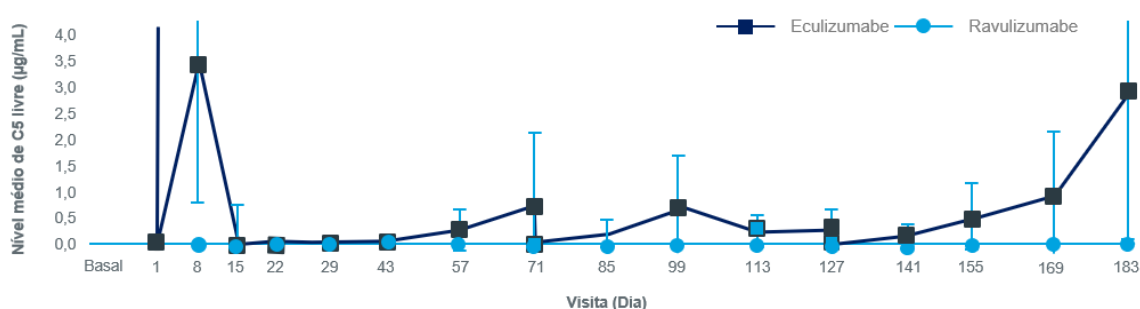
Peso corporal (kg)	Dose Inicial (mg)	Dose de Manutenção (mg)	Intervalo das doses
≥ 10 a < 20	600	600	A cada 4 semanas
≥ 20 a < 30	900	2100	A cada 8 semanas
≥ 30 a < 40	1200	2700	
≥ 40 a < 60	2400	3000	
≥ 60 a < 100	2700	3300	
≥ 100	3000	3600	

Ravulizumabe foi desenvolvido para ter meia-vida mais longa e promover maior depuração de C5, limitando as lesões mediadas pela ativação descontrolada do complemento. Para isso, realizou-se uma reengenharia da estrutura básica de eculizumabe através de substituições de 4 aminoácidos nas regiões determinantes de complementaridade e Fc do eculizumabe (71). As modificações fazem com que a afinidade de ravulizumabe pelo C5 no pH endossômico possa ser reduzida, permitindo a dissociação do ravulizumabe e C5, minimizando assim a eliminação do fármaco

mediado pelo alvo. Também, a afinidade de ravulizumabe pelo FcRn no pH endossômico tornou-se mais alta, aumentando a probabilidade de reciclagem, com liberação de ravulizumabe livre de volta à circulação (ou seja, prolongando a sua meia-vida). Essas alterações resultam em uma meia-vida terminal que é aproximadamente quatro vezes mais longa que a do eculizumabe (71).

De acordo com o estudo conduzido por Lee, et al. (2019), ravulizumabe alcançou inibição completa do complemento terminal (definida como C5 livre de soro, 0,5 mg/mL) ao final da primeira infusão, que foi mantida durante o período de tratamento de 183 dias em todos os pacientes. Este limite não foi atingido de forma consistente em pacientes recebendo eculizumabe (Figura 7) (72).

Figura 7. Nível médio de C5 livre nos grupos ravulizumabe e eculizumabe ao longo do tempo.



Adaptado de Alexion, 2021 (55)

Esta melhor inibição de C5, garantiu um melhor controle da hemólise intravascular e possivelmente um menor risco da hemólise de escape. Em um estudo de não inferioridade, as proporções de pacientes com HE foram de 4,0% (5 de 125 pacientes tiveram 1 evento cada) no grupo ravulizumabe e 10,7% (13 de 121 pacientes tiveram um total de 15 eventos) no grupo eculizumabe (diferença, - 6,7% [IC 95%, -14,21, 0,18]; $P_{inf} < 0,0001$). Dos 15 eventos de HE no grupo eculizumabe, 7 foram associados à inibição inadequada do complemento terminal, 4 foram associados a infecções e 4 não tiveram causa determinada (72) Resultado que denota a não inferioridade dos tratamentos para o desfecho. Complementarmente, um estudo de preferência mostrou que a grande periodicidade das infusões foi o maior problema relatado em relação à doença. Esse fator também impacta na adesão ao tratamento, uma vez que a falha compromete a eficácia e aumenta o risco de HE. A ocorrência da HE resulta no retorno dos sintomas (14,15,59,60,64,73–75).

A melhor comodidade posológica do ravulizumabe foi observada como um importante fator em estudo de preferência dos pacientes, em regiões onde as duas tecnologias (eculizumabe e ravulizumabe) estavam disponíveis para HPN. A avaliação foi feita através do Questionário de Preferência do Paciente específico para HPN de 11 itens (HPN-QPP) (76). De acordo com o estudo, 93% dos pacientes preferiram ravulizumabe, enquanto 7% dos pacientes não tiveram preferência (6%) ou preferiram eculizumabe (1%) ($P < 0,001$). Para aspectos específicos do tratamento, ravulizumabe foi preferido (em comparação a nenhuma preferência ou eculizumabe) na frequência de infusão (98% vs. 0% vs. 2%), capacidade de planejar atividades (98% vs. 0% vs. 2%), e qualidade de vida geral

(88% vs. 11% vs. 1%), entre outros aspectos. Desta forma, considerando a perspectiva dos pacientes, a grande maioria preferiu ravulizumabe ao eculizumabe, demonstrando que a maioria dos pacientes consideram a frequência das infusões como o fator mais importante para determinar a preferência (43%), seguido pela qualidade de vida geral (23%) (76)..

3.2 Situação regulatória da tecnologia

Ravulizumabe foi aprovado pelo FDA em dezembro de 2018 e pela European Medicines Agency (EMA) em julho de 2019, com a indicação em bula para o tratamento de HPN em pacientes adultos e pediátricos com peso igual ou superior a 10 kg. Ravulizumabe é utilizado em pacientes com hemólise sintomática com indicativo de alta atividade da doença ou em pacientes clinicamente estáveis que tenham sido tratados com eculizumabe pelo menos nos últimos 6 meses (58,77).

No Brasil, a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi em 02 de agosto de 2019.

3.3 Preço proposto para incorporação

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

Segundo dados da lista de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2023, o preço máximo de venda ao governo com alíquota de 18% (PMVG 18%) de imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) é de R\$ 24.630,67 para ravulizumabe. (78).

Para esta proposta de incorporação, a Alexion determinou o preço de R\$ 15.517,32 para a apresentação de 3mL ravulizumabe 100mg/mL e R\$ 56.896,84 para a apresentação de mesma concentração de 11mL (Tabela 7)

Tabela 7. Preço proposto para incorporação de ravulizumabe

Descrição do item	Preço unitário proposto (sem impostos)	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ¹	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ²
Ravulizumabe 100mg/mL 3mL	R\$ 15.517,32	R\$ 24.630,67	Não disponível
Ravulizumabe 100mg/mL 11 mL	R\$ 56.896,84	R\$ 90.312,46	Não disponível

1. Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Importante: o produto não possui atualmente indicação de desconto pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP);

2. Não foram identificados registro de preço de ravulizumabe no Banco de Preço em Saúde.

COMPARADORES PARA ESTA AVALIAÇÃO

Pelo Sistema Único de Saúde são contemplados como tratamento da HPN, eculizumabe, transfusão de hemocomponentes e anticoagulantes, além do Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética.

O atual PCDT para HPN prevê o eculizumabe como tratamento padrão para pacientes com HPN hemolítica com alta atividade da doença. A alta atividade da doença é definida como lactato desidrogenase (LDH) $\geq 1,5$ vez LSN e tamanho do clone $> 10\%$, além de pelo menos um dos critérios abaixo:

- Histórico de evento tromboembólico com necessidade de anticoagulação terapêutica (comprovado por exame de imagem), após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAAF) e neoplasia;

- Anemia crônica demonstrada por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 7 mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 10 mg/dL com sintomas concomitantes de anemia, em que outras causas além da HPN foram excluídas;

- Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35 , em que outras causas além da HPN foram excluídas;

- História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular ≤ 60 mL/min/1,73 m², em que outras causas além da HPN foram excluídas; ou

- Gestação, evidenciada por beta-HCG > 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional.

4 USO DA TECNOLOGIA

4.1 Recomendações por agências internacionais de ATS

A recomendação quanto à incorporação do medicamento ravulizumabe em primeira linha para o tratamento dos pacientes com HPN, se encontra aprovada em agências de ATS ao redor do mundo.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS da Inglaterra e do país de Gales, aprovou a incorporação do medicamento ao sistema de saúde inglês em 19 de maio de 2021. O *Scottish Medical Consortium* (SMC) também incorporou o medicamento ao sistema de saúde escocês em 08 de fevereiro de 2021 (82,83).

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, assim como as outras duas agências de ATS anteriores, aprovou a incorporação do medicamento desde que, o custo do tratamento com ravulizumabe não seja superior ao custo do tratamento com eculizumabe (84).

A agência de ATS da Austrália, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), aprovou a incorporação de ravulizumabe em julho de 2021 (85).

4.2 Exigências para uso da tecnologia

Seguindo a especificação do PCDT, o ravulizumabe está indicado para uso infanto-juvenil em indivíduos acima de 14 anos. A bula do medicamento (Ultomiris® - ravulizumabe) ainda traz que o tratamento é indicado para pacientes adultos e pediátricos com um peso corporal de ao menos 10 Kg. Cabe ressaltar que o uso de ravulizumabe está associado ao aumento da susceptibilidade à infecção por *Neisseria meningitidis*, devido ao seu mecanismo de ação. Para reduzir este risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados contra infecções meningocócicas antes ou no momento de iniciar tratamento com o ravulizumabe. Caso o paciente inicie o tratamento com ravulizumabe num curto intervalo de tempo após terem recebido a vacina meningocócica (menos de 2 semanas), ele deve receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas depois da vacinação. As vacinas contra os sorogrupos A, C, Y, W135 e B são recomendadas para prevenir os sorogrupos meningocócicos patogênicos mais comuns. Contudo, a vacina contra o sorogrupo B não está incluída no SUS, não sendo considerada obrigatória pelo PCDT de HPN e não foi incluída nesta análise.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A TECNOLOGIA

5.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

Por meio de uma revisão sistemática, foi feito um levantamento das evidências científicas disponíveis sobre hemoglobinúria paroxística noturna. Para a realização da revisão sistemática, as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde" e as recomendações do *"Handbook for systematic reviews of Cochrane interventions"* foram seguidas (86,87).

5.1.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

A questão de pesquisa definida foi: *"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?"*

Tabela 8. Critérios da pergunta PICOS

Critérios de inclusão	População	Pacientes adultos e pediátricos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que são virgens de tratamento ou que já receberam tratamento com eculizumabe
	Intervenção	Ravulizumabe
	Comparador(es)	Sem restrições*
	Desfechos	Eficácia: Primários: • Mortalidade • Incidência de trombose • Transfusões evitadas • Normalização dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) Secundários: • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal • Proporção de pacientes que apresentam hemólise de escape (HE) Segurança: • Eventos adversos • Eventos adversos sérios • Eventos adversos vasculares graves • Níveis séricos de C5 livre Qualidade de vida: • Avaliação da fadiga, utilizando questionário do FACIT- Fadiga scale e o Quality of Life Questionnaire–Core 30
	Desenho(s) de estudo	Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), ensaios clínicos de fase III e estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas)

*Medicamentos com aprovação regulatória da Anvisa para a mesma indicação.

O FACIT- Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* - FACIT) é um questionário utilizado para medir a qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas com doenças crônicas. A

escala de fadiga, que é avaliada através do FACIT, se apresenta como uma das queixas mais frequentes dos idosos e está fortemente associada à perda da independência e diminuição da atividade física e declínio funcional. Depressão leve, anemia, insônia e má nutrição têm sido associados à fadiga (88). Já o EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire* - EORTC QLQ-C30) é um sistema integrado para avaliar a qualidade de vida (QoL) de pacientes com câncer que participam de ensaios clínicos e outros tipos de pesquisa em que os resultados relatados pelos pacientes são coletados (89).

Pelo Sistema Único de Saúde são contemplados como tratamento da HPN, eculizumabe, transfusão de hemocomponentes e anticoagulantes. Desta forma, o comparador da PICOS foi considerado sem restrição para poder englobar todos os pacientes e não restringir a pesquisa mais do que o necessário.

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 hemoglobinúria paroxística noturna (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 e revisões narrativas e ensaios clínicos de fase I e II não serão selecionados. Além disso, os estudos que não tiverem nenhuma outra característica especificada na PICOS não serão elegíveis.

Databases: PubMed, Embase, Cochrane e Lilacs

Idiomas: sem restrição de idiomas

5.1.2 Busca de evidências e extração de dados

A estratégia de busca foi elaborada para cada base a ser pesquisada utilizando termos da doença e da intervenção. As estratégias foram compostas por termos como “ravulizumab”, “Ultomiris”, “Hemoglobinuria, Paroxysmal”, combinados com operadores booleanos AND/OR. No Pubmed, foram utilizados também *Medical Subject Headings* (MeSH) e sinônimos correlatos (em inglês, *entry-terms*) para localizar e recuperar as evidências disponíveis. Além disso, as possíveis variações gráficas utilizadas no inglês britânico e americano foram utilizadas na estratégia de busca para aumentar a sensibilidade da busca. A busca foi realizada no dia 20/03/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). Adicionalmente, buscas manuais foram feitas em todas as referências dos estudos incluídos, com o intuito de capturar outras publicações que avaliaram o uso da HPN.

Não foram aplicadas restrições de idioma ou data de publicação. As estratégias de buscas completas utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no Apêndice I. Os estudos

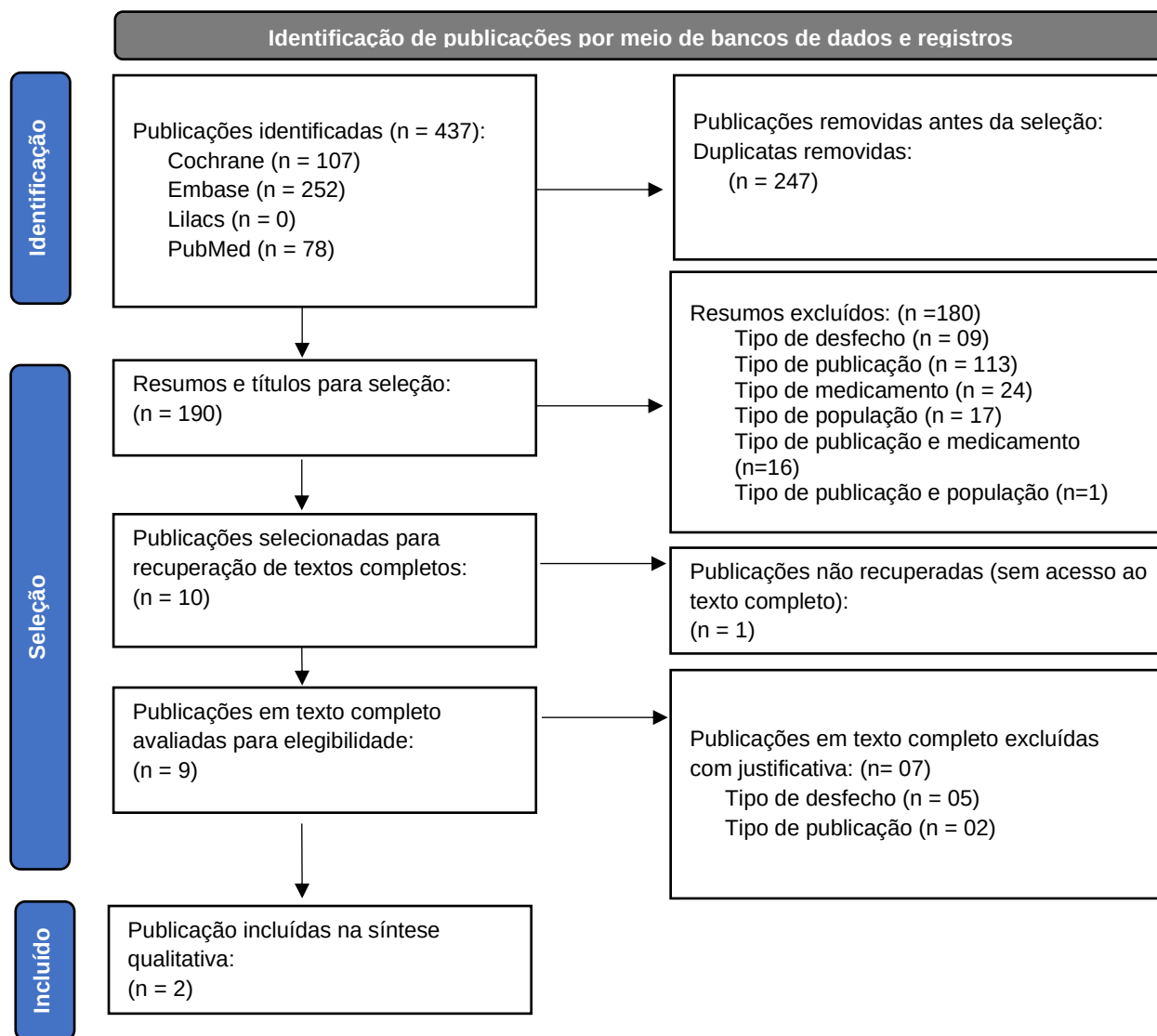
recuperados das bases de dados foram agrupados no *software* EndNote® para agrupar as referências e eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® para a seleção dos estudos elegíveis (90).

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde. (87) Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0) (91). 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 *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (92).

5.2 Síntese das evidências

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 437 publicações. Foram retiradas 247 duplicatas pelos *softwares* EndNote® e Rayyan®. Nas 190 referências restantes, foram aplicados os critérios de elegibilidade. Destas, 9 publicações foram para leitura completa e, ao final, dois estudos foram incluídos neste dossiê. No Apêndice II, há uma tabela com as publicações excluídas após leitura completa e as respectivas justificativas de exclusão, também consta em outra tabela os estudos não selecionados na fase de triagem por títulos e resumos. Os artigos incluídos são 2 ensaios clínicos, cujos principais aspectos metodológicos e resultados são apresentados na Tabela 9 a seguir.

Figura 8. Fluxograma Prisma



Adaptado de Page et al. 2021 (93)

Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos na RSL.

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 naíves 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: • 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 secundários: • 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	Ravulizumabe vs. Eculizumabe Para todos os desfechos, ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe ($P_{inf}<0,0006$) Desfecho primários: • Alteração dos níveis de LDH em relação ao basal: -0,82% vs. 8,39% (diferença 9,21 IC95% -0,42, 18,84) Desfecho secundários: • 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.

5.2.1 Descrição dos estudos

5.2.1.1 Metodologia dos estudos incluídos

5.2.1.1.1 Lee et al. (2019) (72)

O ensaio clínico randomizado fase 3, aberto, multicêntrico conduzido por **Lee e colaboradores (2019)** (72) avaliou a não inferioridade do ravulizumabe em relação ao eculizumabe para tratamento da HPN em pacientes virgens de tratamento ≥ 18 anos. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de HPN documentado por citometria de fluxo, com nível de LDH $\geq 1,5 \times$ LSN. Após 3 meses da triagem, foi avaliado se os pacientes apresentaram um ou mais sintomas. O estudo foi conduzido em 123 centros em 25 países, com acompanhamento de 26 semanas e seguido de uma extensão de dois anos. Foram randomizados 246 pacientes em uma proporção de 1:1 para receber ravulizumabe ($n=125$) ou eculizumabe ($n=121$). O limite de não inferioridade foi estabelecido em 0,39. A idade mediana no grupo ravulizumabe foi de 44,8 anos (desvio padrão 15,2) e no grupo eculizumabe de 46,2 anos (desvio padrão 16,2). Mais da metade dos participantes eram homens (54,5%) (Tabela 9). Os desfechos primários avaliados no estudo foram as transfusões evitadas, utilizando os pacientes livres de transfusão até o dia 183 (26ª semana), e o nível de hemólise, por meio da normalização de LDH entre a 4ª semana e a 26ª semana. Outros desfechos avaliados foram a alteração do LDH em relação à linha de base após o dia 183, a qualidade de vida avaliado por meio do *FACIT-Fatigue Scale* Versão 4.0, a proporção de pacientes com HE e a incidência de eventos adversos e a incidência de imunogenicidade.

Em relação às características basais, não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento. No geral, 99,2% dos pacientes receberam todas as infusões planejadas do medicamento no estudo.

5.2.1.1.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

O ensaio clínico randomizado fase 3, aberto, multicêntrico conduzido por **Kulasekararaj e colaboradores (2019)** (94) 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 critérios de inclusão foram os mesmos de **Lee et al. (2019)** (72). Todos os pacientes deveriam estar vacinados para *Neisseria meningitidis* há, pelo menos, 3 anos antes da primeira dose. O estudo foi conduzido em 49 centros em 11 países, sendo projetado para um período de tratamento de 26 semanas, seguido de uma extensão de dois anos. Foram randomizados 195 pacientes em uma proporção de 1:1 para receber ravulizumabe ($n=97$) ou eculizumabe ($n=98$). A mediana de idade do grupo ravulizumabe foi de 46,6 anos (desvio padrão 14,4) e do grupo eculizumabe de 48,8 anos (desvio padrão 14,0). Cerca de metade dos participantes eram homens (50,3%) (Tabela 10). O desfecho primário avaliado no estudo foi o nível de hemólise, por meio da % de alteração do LDH em relação à linha de base após o dia 183. Outros desfechos avaliados foram: número de transfusões

evitadas, qualidade de vida avaliado por meio do *FACIT-Fatigue Scale* Versão 4.0, proporção de pacientes com HE e incidência de eventos adversos.

Em relação às características basais, os resultados foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento. Todos os pacientes selecionados e receberam todas as infusões planejadas do medicamento em estudo.

5.2.2 Resultados de eficácia

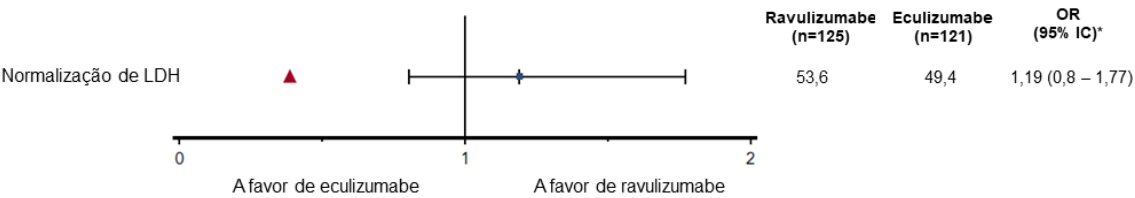
Os resultados de eficácia foram descritos para cada desfecho avaliado. Os desfechos selecionados para eficácia foram a normalização dos níveis de LDH, transfusões evitadas, alteração dos níveis de LDH em relação ao basal e proporção de pacientes que apresentam HE. As evidências da revisão sistemática disponíveis foram extraídas dos dois estudos clínicos randomizados incluídos na análise.

5.2.2.1 Normalização dos níveis de LDH

5.2.2.1.1 Lee et al. (2019) (72)

Ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe para a normalização dos níveis de LDH, conforme pode ser observado na Figura 9 e Tabela 10 abaixo.

Figura 9. Efeito do tratamento para normalização de LDH do estudo de Lee et al. (2019)



Adaptado de Lee et al. (2019) (72)

A prevalência 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). Desta forma, o limite inferior do IC 95% foi maior que a margem de não inferioridade estabelecida no protocolo, de 0,39 (Tabela 10)

Tabela 10. Resultado da normalização do LDH até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão
Desfechos primários						
Normalização de LDH, % (IC 95%)	53,6 (45,9 - 61,2)	49,4 (41,7 - 57,0)	OR	1,19 (0,80 – 1,77)	0,39	Não inferior

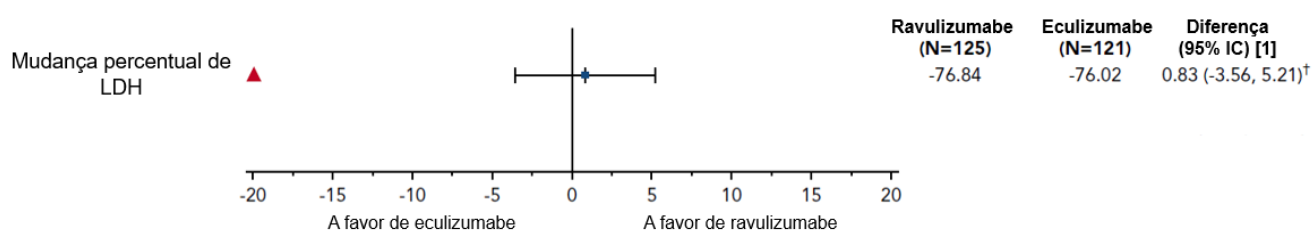
Para o ponto final de Normalização de LDH, é exibida a prevalência ajustada dentro de cada tratamento. O teste da hipótese de não inferioridade foi avaliado comparando o limite em negrito do IC 95% com a margem de não inferioridade.
Abreviações: OR, Odds ratio.
Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

Percentual de mudança dos níveis de LDH em relação ao basal

5.2.2.1.2 Lee et al. (2019) (72)

Na 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), conforme Figura 10. Dessa forma o ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe para este desfecho avaliado.

Figura 10. Eficácia da mudança percentual de LDH no estudo de Lee et al. (2019)

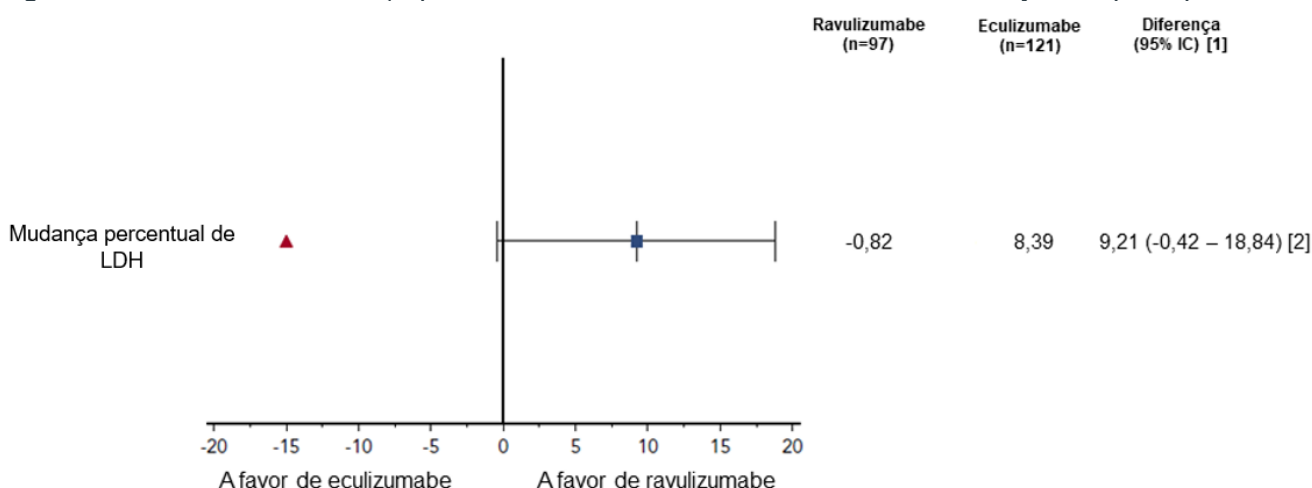


[1] A diferença (IC 95%) foi baseada na diferença estimada em porcentagem com IC 95%, Adaptado de Lee et al. (2019) (72)

5.2.2.1.3 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

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 tratamentos, conforme mostra a Figura 11 e a Tabela 11 abaixo.

Figura 11. Eficácia da mudança percentual de LDH no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)



[1] A diferença (IC 95%) foi baseada na diferença estimada em porcentagem com IC 95%, [2] A diferença de tratamento foi estimada para eculizumabe-ravulizumabe. Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

A variação percentual da LDH entre a 1ª semana e a 26ª 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%, demonstrando assim que para esse desfecho o ravulizumabe não é inferior ao eculizumabe (94).

Tabela 11. Desfechos da mudança percentual de LDH até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão*
Desfechos primários						
Mudança percentual do LDH, % (IC 95%)	-0,82 (-7,8 – 6,1)	8,4 (1,5 – 15,3)	Diferença na mudança da linha de base	9,2 (-0,42 – 1,77)	-15%	Não inferior

O teste da hipótese de não inferioridade é avaliado comparando o limite em negrito do IC 95% com a margem de não inferioridade.

*Uma conclusão de não inferioridade indica que a margem de não inferioridade é maior ou menor que o limite inferior ou superior do IC 95% indicado em negrito.

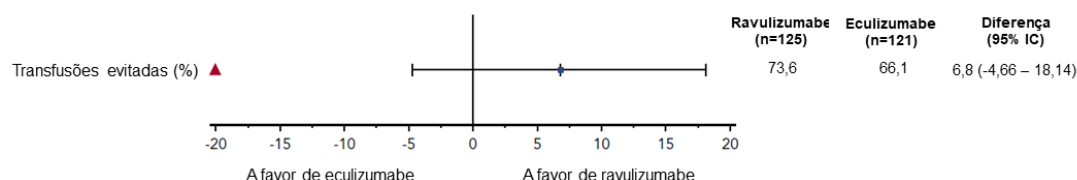
Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

5.2.2.2 Transfusões evitadas

5.2.2.2.1 Lee et al. (2019) (72)

Ravulizumabe se mostrou não inferior à eculizumabe para o desfecho de transfusões evitadas, como mostra a Figura 12 e a Tabela 12. Resultado das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)

Figura 12. Efeito do tratamento para as transfusões evitadas do estudo de Lee et al. (2019)



Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

Tabela 12. Resultado das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão
Desfechos primários						
Taxa de transfusão evitadas, % (IC 95%)	73,6 (65,87-81,33)	66,1 (57,68 - 74,55)	Taxa de diferença	6,8 (-4,66 – 18,14)	- 20%	Não inferior

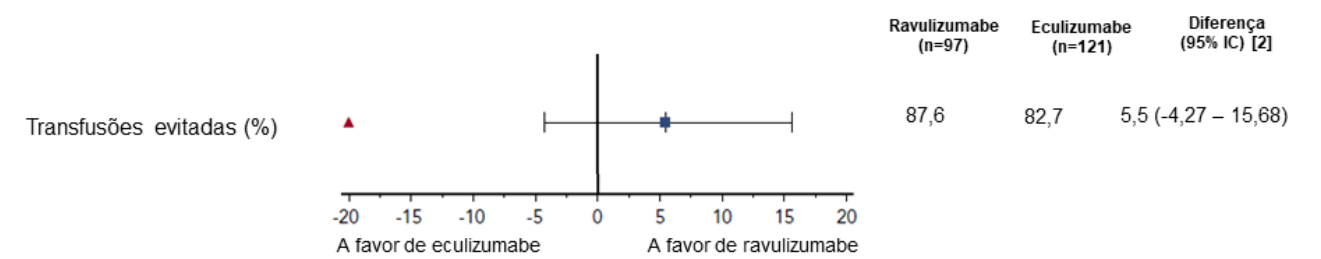
Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

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).

5.2.2.2.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

Na avaliação das transfusões evitadas, o ravulizumabe em comparação ao eculizumabe apresentou uma diferença de 5,5% (IC 95%: 24,27% à 15,68%, $P<0,0001$), Figura 13. Igualmente ao estudo anterior, a maioria dos pacientes que receberam ravulizumabe (87,6%; 85/97) e eculizumabe (82,7%; 81/98) não necessitaram transfusões (Tabela 13). Dessa forma o ravulizumabe se mostrou não inferior ao eculizumabe em número de pacientes que não precisaram realizar transfusões.

Figura 13. Eficácia das transfusões evitadas no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)



Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

Tabela 13. Desfechos das transfusões evitadas até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão*
Principais desfechos secundários de eficácia						
Taxa de transfusões evitadas, % (IC 95%)	87,6 (81,1 – 94,2)	82,7 (75,2 – 90,2)	Taxa de diferença	5,5 (-4,3 – 15,7)	- 20%	Não inferior

Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

5.2.2.3 Hemólises de escape

5.2.2.3.1 Lee et al. (2019) (72)

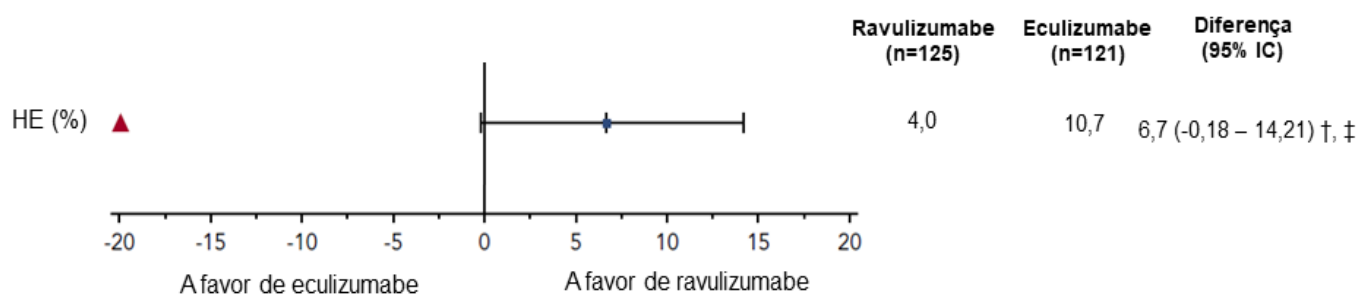
A proporção de pacientes com hemólise foi de 4,0% (5 pacientes) no grupo do ravulizumabe e 10,7% (13 pacientes) no grupo do eculizumabe (72) (Tabela 14). O teste de superioridade hierárquica para o desfecho mostrou, no entanto, não significativo ($P<0,06$). Dos 15 eventos de HE no grupo de eculizumabe, 7 foram associados à inibição inadequada do complemento terminal, Figura 14.

Tabela 14. Resultado das Hemólises de escape até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão
Principais desfechos secundários de eficácia						
Taxa de hemólise de escape, % (IC 95%)	4,0 (0,56 - 7,44)	10,7 (5,23 - 16,26)	Taxa de diferença	-6,7 (-14,21 - 0,18)	20%	Não inferior

Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

Figura 14. Efeito do tratamento para as hemólises de escape do estudo de Lee et al. (2019)

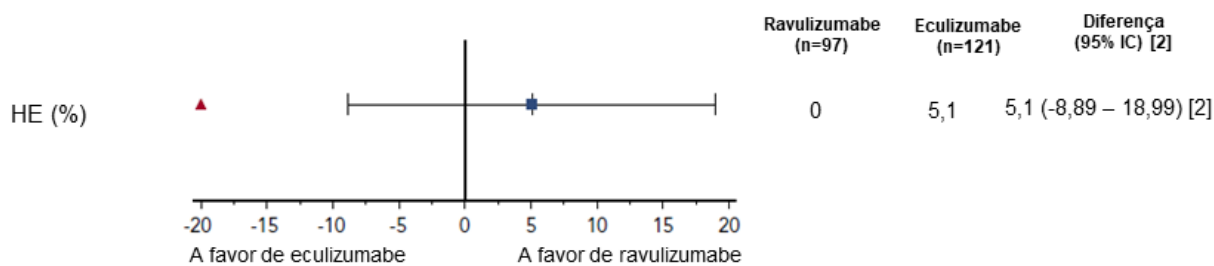


Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

5.2.2.3.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

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, Tabela 15 e Figura 15.

Figura 15. Eficácia das hemólises de escape no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)



Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

Tabela 15. Desfechos das hemólises de escape até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão*
Principais desfechos secundários de eficácia						
Taxa de HE % de variação (IC 95%)	0 (0 – 3,7)	5,1 (1,7 – 11,5)	Taxa de diferença	5,1 (-8,9 – 19,0)	- 20%	Não inferior

Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

5.2.3 Resultados sobre 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. O *FACIT-Fatigue scale* é uma ferramenta de avaliação com 13 itens, ela avalia especificamente a fadiga/cansaço e seu impacto nas atividades diárias dos pacientes de doenças crônicas (95). Os dois estudos clínicos incluídos apresentados, avaliaram o desfecho em questão.

5.2.3.1 Qualidade de vida

5.2.3.1.1 Lee et al. (2019) (72)

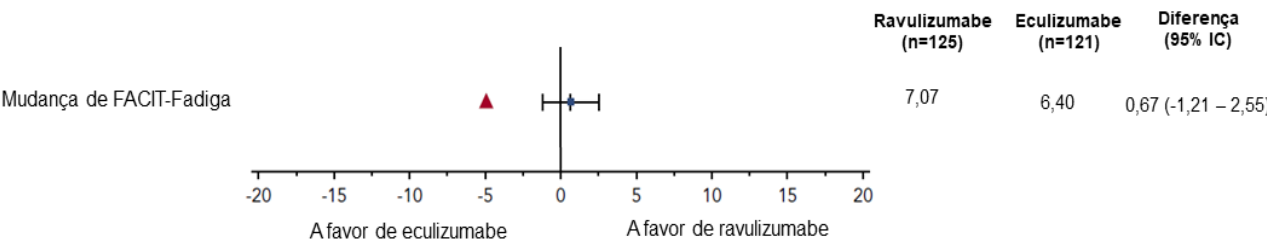
A diferença percentual entre os grupos em relação à média dos mínimos quadrados foi de 0,67 (IC 95%: 21,21 à 2,55; P< 0,0001) para a pontuação FACIT-Fadiga, atingindo os requisitos de não inferioridade (Tabela 16Tabela 16). Adicionalmente, foi reportado que o percentual de pacientes que apresentaram melhora de ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fadiga foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe (58,7% vs. 61,7%), reforçando essa conclusão (Figura 16)

Tabela 16. Resultado da pontuação FACIT - Fadiga até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Lee et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão
Pontuação FACIT- Fadiga, média dos mínimos quadrados mudança (IC 95%)	7,07 (5,55 - 8,60)	6,40 (4,85 - 7,96)	Diferença na mudança da linha de base	0,67 (-1,21 – 2,55)	- 5,0	Não inferior

Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

Figura 16. Efeito do tratamento para a pontuação FACIT-Fadiga do estudo de Lee et al. (2019)

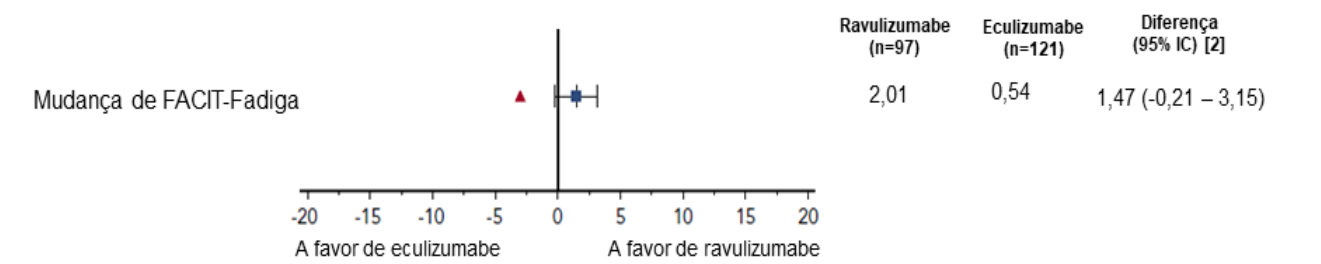


Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

5.2.3.1.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

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), Figura 17 e Tabela 17. 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%).

Figura 17. Eficácia da Mudança da pontuação do FACIT-Fadiga no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)



Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

Tabela 17. Desfechos da mudança da pontuação FACIT até o dia 183 (26ª semana) no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)

	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n = 121)	Comparação estatística	Efeito do tratamento	Margem de não inferioridade	Conclusão*
Principais desfechos secundários de eficácia						
Pontuação FACIT- Fadiga, média dos mínimos quadrados mudança (IC 95%)	2,0 (0,6 – 3,4)	0,54 (-0,8 – 1,9)	Diferença na mudança da linha de base	1,5 (-0,20 – 3,2)	- 3,0	Não inferior

Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

5.2.4 Resultados sobre segurança e tolerabilidade

Os desfechos selecionados para segurança foram a taxa de eventos adversos e eventos adversos sérios. Os dois estudos clínicos apresentados avaliaram o desfecho em questão.

5.2.4.1 Lee et al. (2019) (72)

O ravulizumabe foi bem tolerado pelos pacientes no estudo da mesma forma que o eculizumabe. A incidência de eventos adversos está resumida na Tabela 18. 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.

Tabela 18. Eventos adversos no estudo de Lee et al. (2019)

Variáveis	Ravulizumabe (n = 125)	Eculizumabe (n= 121)
Pacientes com eventos adversos, n (%)	110 (88,0)	105 (86,8)
Eventos adversos mais comuns (≥5% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento), n (%)		
Dor de cabeça	45 (36,0)	40 (33,1)
Nasofaringite	11 (8,8)	18 (14,9)
Náusea	11 (8,8)	10 (8,3)
Infecção do trato respiratório superior	13 (10,4)	7 (5,8)
Pirexia	6 (4,8)	13 (10,7)
Infecção viral do trato respiratório superior	9 (7,2)	10 (8,3)
Artralgia	8 (6,4)	8 (6,6)
Tontura	9 (7,2)	7 (5,8)
Dor nas extremidades	9 (7,2)	7 (5,8)
Diarréia	10 (8,0)	5 (4,1)

Mialgia	7 (5,6)	9 (7,4)
Dor abdominal	7 (5,6)	7 (5,8)
Dor orofaríngea	8 (6,4)	6 (5,0)
Dor nas costas	7 (5,6)	6 (5,0)
Tosse	4 (3,2)	8 (6,6)
Hipocalemia	6 (4,8)	6 (5,0)
Dispepsia	4 (3,2)	6 (5,0)
Insônia	2 (1,6)	6 (5,0)
Pacientes com eventos adversos graves, n (%)*	11 (8,8)	9 (7,4)
Infecções meningocócicas, n (%)	0	0
Morte, n (%)	0	1 (0,8)†
Pacientes com eventos adversos levando à retirada do medicamento do estudo, n (%)	0	1 (0,8)†
Pacientes com eventos adversos graves levando à retirada do medicamento do estudo, n (%)	0	1 (0,8)

*Eventos adversos graves no grupo ravulizumabe incluíram: anemia, anemia aplástica, neutropenia, trombocitopenia, insuficiência ventricular esquerda, isquemia miocárdica, pirexia, leptospirose, infecção, laceração, leiomioma uterino, cólica renal e trombose venosa profunda (n = 1 paciente cada). EAs graves no grupo eculizumabe incluíram: pirexia (n=2 pacientes), íleo, neutropênico, colite, abscesso de membro, celulite, infecção, pneumonia, infecção viral do trato respiratório superior, adenocarcinoma de cólon, adenocarcinoma de pulmão e hemoglobinúria paroxística noturna (n = 1 paciente cada). †Um paciente no braço de eculizumabe morreu de câncer de pulmão (não relacionado ao tratamento) durante a fase de extensão do estudo.

Adaptado de Lee et al. (2018) (72)

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.

5.2.4.2 Kulasekararaj et al. (2019) (94)

O ravulizumabe e o eculizumabe foram bem tolerados pelos pacientes e os eventos adversos estão resumidos na Tabela 19. Ao longo do estudo, 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%). No estudo, assim como anterior, nenhum paciente apresentou infecção meningocócica.

Tabela 19. Eventos adversos no estudo de Kulasekararaj et al. (2019)

Variável	Ravulizumabe (n = 97)	Eculizumabe (n = 98)
Pacientes com eventos adversos	85 (87,6)	86 (87,8)
Eventos adversos mais comuns (≥ 5% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento)		
Dor de cabeça	26 (26,8)	17 (17,3)
Nasofaringite	21 (21,6)	20 (20,4)
Infecção do trato respiratório superior	18 (18,6)	10 (10,2)
Diarreia	9 (9,3)	7 (7,1)
Pirexia	9 (9,3)	5 (5,1)
Náusea	8 (8,2)	9 (9,2)
Constipação	7 (7,2)	5 (5,1)
Doença semelhante à gripe	7 (7,2)	8 (8,2)
Dor abdominal	6 (6,2)	9 (9,2)
Anemia	6 (6,2)	3 (3,1)
Fadiga	6 (6,2)	6 (6,1)
Vômito	6 (6,2)	4 (4,1)
Tosse	5 (5,2)	10 (10,2)
Dor nas extremidades	5 (5,2)	4 (4,1)
Rinite	5 (5,2)	4 (4,1)
Dor orofaríngea	4 (4,1)	9 (9,2)
Dor no peito	3 (3,1)	9 (9,2)

Tontura	3 (3.1)	7 (7.1)
Dor musculoesquelética	2 (2.1)	5 (5.1)
Dispneia	0 (0,0)	6 (6.1)
Pacientes com eventos adversos graves	4 (4.1)	8 (8,2)
Infecções meningocócicas	0	0
Morte	0	0
Pacientes com eventos adversos que levaram à retirada do medicamento do estudo	0	0
Pacientes com eventos adversos graves levando à retirada do medicamento do estudo	0	0

Os valores são relatados como n (%) de pacientes.
Adaptado de Kulasekararaj et al. (2018) (94)

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 antidroga.

5.3 Análise da qualidade metodológica e certeza da evidência

O risco de viés dos dois ensaios clínicos randomizados foi realizado utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (91). Em geral, os estudos foram classificados como tendo risco de viés incerto, justificado pelos domínios *desvios das intenções pretendidas e mensuração do desfecho*. O fato de os estudos terem delineamento aberto, em que tanto pacientes quanto os cuidadores estavam cientes das intervenções atribuídas aos participantes durante o estudo, contribuiu para a avaliação. Contudo, cabe ressaltar que embora os estudos fossem abertos, a grande maioria dos desfechos analisados não tinham caráter subjetivo, o que fez com que a avaliação em ambos os domínios tivesse risco moderado.

Figura 18. Risco de Viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos de acordo com a ferramenta Risk of Bias 2.0

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Lee, 2019						
	Kulasekararaj, 2019						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Some concerns
 Low

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (92). O conjunto das evidências teve qualidade moderada tanto para os desfechos críticos transfusões evitadas e hemólises de escape, quanto para os desfechos importantes normalização dos níveis de LDH, eventos adversos e qualidade de vida.

Tabela 20. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta GRADE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

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

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	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

5.4 Evidências adicionais

Durante a busca por evidências do ravulizumabe, foram encontrados 3 estudos de extensão abertos relacionados aos estudos de fase 3, o de Lee *et al* (2019) (72) e de Kulasekararaj *et al* (2019), supracitados (94). O primeiro deles, o estudo de Schrezenmeier *et al.* (2020) , trata-se de um estudo de extensão da coorte incluída no estudo de Lee *et al* (2019) (52 semanas) (96), o segundo, o estudo de Kulasekararaj *et al.* (2020), trata-se do estudo de extensão da coorte do estudo de Kulasekararaj *et al* (2019), (52 semanas) (97) e o último, o estudo de Kulasekararaj *et al.* (2022), é a extensão de ambas as coortes dos estudos de Lee *et al* (2019) e Kulasekararaj *et al* (2019) em 104 semanas (98).

Adicionalmente, também foi encontrado o estudo de Griffin *et al* (2022), com resultados interinos do estudo 401, realizado com o objetivo de avaliar a segurança da permuta entre eculizumabe em alta dose (1.200 mg a cada duas semanas) para um regime baseado em faixas de peso, com ravulizumabe em pacientes com HPN (99).

Schrezenmeier et al. (2020) - One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study (96)

O estudo de Lee *et al* (2019) (72), de fase 3, foi estendido para até 52 semanas após a análise primária de 26 semanas. Nesta continuação da análise do estudo, todos os pacientes passaram a receber ravulizumabe. O resumo dos desfechos de eficácia está mostrado na tabela abaixo.

Tabela 21. Resumo dos desfechos de eficácia na avaliação primária no período de extensão no estudo de Schrezenmeier *et al.* (2020)

Pacientes, n (%)	Ravulizumabe-ravulizumabe		Eculizumabe – ravulizumabe	
	Período de avaliação primária* semanas 1–26 n = 125	Período de extensão† semanas 27–52 n = 124	Período de avaliação primária* semanas 1–26 n = 121	Período de extensão† semanas 27–52 n = 119
Normalização LDH	61 (48,8)	54 (43,5)	54 (44,6)	48 (40,3)
Evitar transfusão	92 (73,6)	95 (76,6)	80 (66,1)	80 (67,2)
HE	5 (4,0)	4 (3,2)	13 (10,7)	2 (1,6)
Hemoglobina estabilizada	85 (68,0)	91 (73,4)	78 (64,5)	78 (65,5)
Melhoria de ≥3 pontos em FACIT-Fadiga	77 (61,6)	80 (64,5)	71 (58,7)	68 (57,1)

Abreviações: HE, hemólise de escape; LDH, lactato desidrogenase. *Conjunto de análise completo (todos os pacientes que receberam ≥ 1 dose do medicamento do estudo e tiveram ≥ 1 avaliação de eficácia após a primeira infusão). †Conjunto de extensão (todos os pacientes que entraram no período de extensão).

Adaptado de Schrezenmeier *et al.* (2020) (96)

Kulasekararaj et al. (2020) - One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab (97)

O estudo de Kulasekararaj *et al* (2019) (94) é um ECR de 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. Neste estudo, é realizada uma análise da extensão até 52 semanas após a análise primária de 26 semanas. Nesta

continuação, todos os pacientes passaram a receber ravulizumabe. O resumo dos resultados de eficácia está resumido na tabela abaixo.

Tabela 22. Resumo dos desfechos de eficácia do estudo Kulasekararaj et al. (2020)

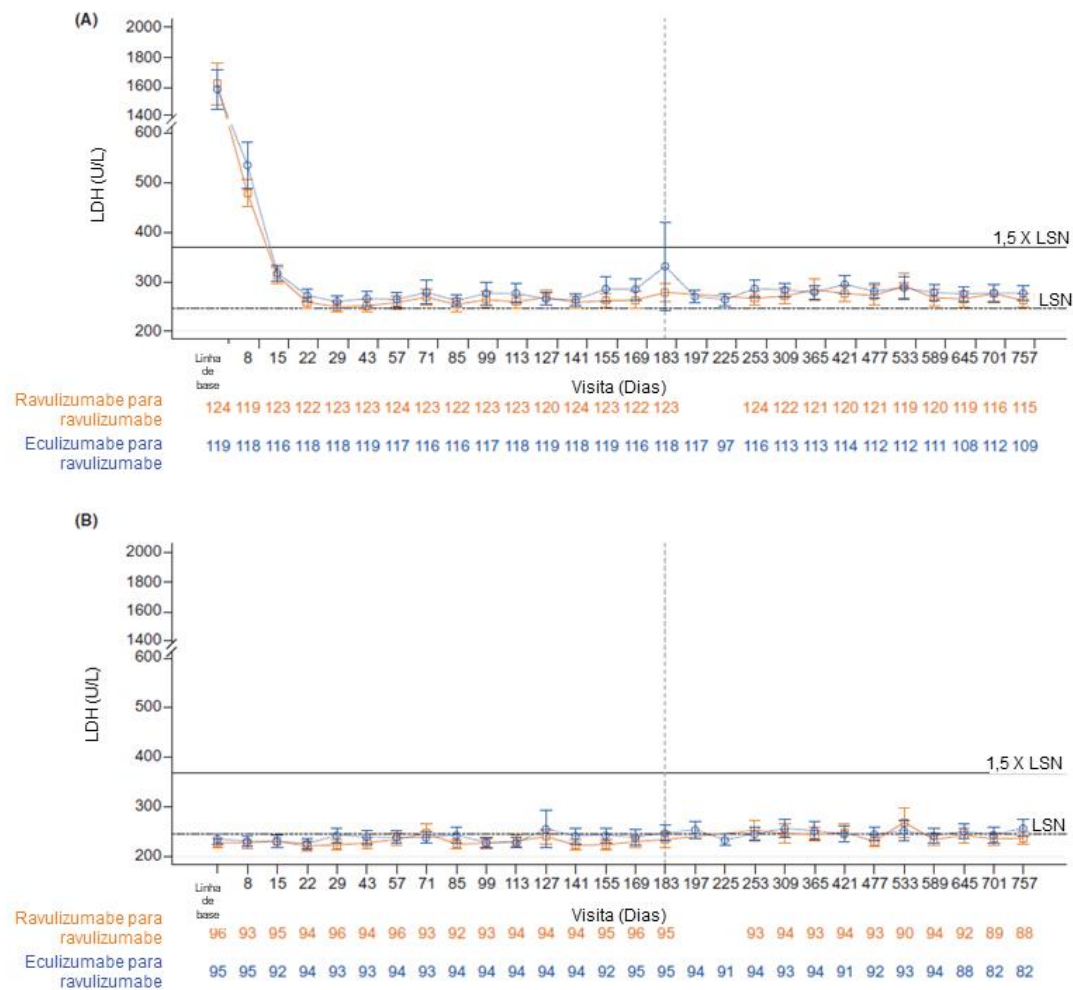
	Ravulizumabe – ravulizumabe		Eculizumabe - ravulizumabe	
	Período de avaliação primária (n = 97) ^a	Período de Extensão (n = 96)	Período de avaliação primária (n = 98) ^a	Período de Extensão (n = 95)
Hemólise de escape, pacientes, n (%)	0	3 (3.1)	5 (5.1)	1 (1.1) ^b
Hemólise de escape, eventos, n	0	3	7	1
C5 livre de soro $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$	0	0	4 ^c	0
Infecção (sem elevação de C5 livre de soro)	0	2 ^d	2 ^e	1 ^b
Desconhecido	0	1	1	0
Transfusões evitadas, n (%)	85 (87,6)	83 (86,5)	81 (82,7)	79 (83,2)
Estabilização da hemoglobina, n (%)	74 (76,3)	78 (81,2)	74 (75,5)	77 (81,1)

^aOs dados do período de avaliação primária (semanas 0–26) são baseados no conjunto de análise completo. ^bO 1 paciente que apresentou hemólise durante o período de extensão já havia experimentado hemólise durante o período de avaliação primária. Entre a linha de base e a semana 26, este paciente apresentou sintomas semelhantes aos da gripe; entre as semanas 27 e 52, o paciente apresentou uma infecção do trato respiratório superior. ^cUm paciente no braço eculizumabe-ravulizumabe entre BL e a semana 26 com inibição inadequada de C5 também apresentou infecção concomitante. ^dOs 2 eventos de HE foram associados às seguintes infecções relatadas da semana 27 à semana 52 no braço ravulizumabe-ravulizumabe: nasofaringite (1 paciente) e infecção do trato respiratório superior (1 paciente). ^eOs seguintes sintomas e infecções foram relatados de BL até a semana 26 no braço eculizumabe-ravulizumabe: sintomas semelhantes aos da gripe (1 paciente) e pielonefrite aguda (1 paciente).
Adaptado de Kulasekararaj et al. (2020) (97)

Kulasekararaj et al. (2022) - Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies (98)

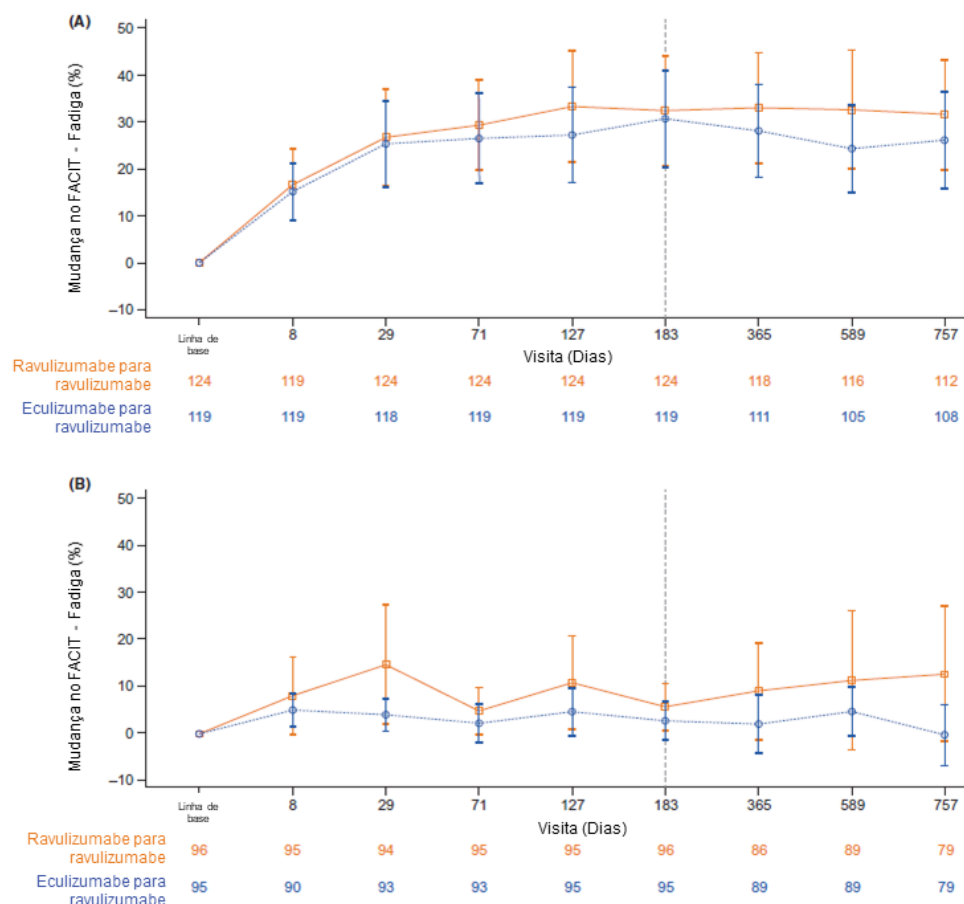
Os estudos de Lee et al (2019) e de Kulasekararaj et al (2019), (72, 94), de fase 3, foram inicialmente publicados como uma análise primária de 26 semanas. Adicionalmente, uma análise estendida desses estudos por até 104 semanas foi realizada por Kulasekararaj et al. (2022). Na continuação da análise, todos os pacientes passaram a receber ravulizumabe. Os pacientes contemplados nessa fase de extensão representam a maior amostra com HPN tratada com ravulizumabe, cujo período de acompanhamento foi o maior até o momento. Os dois principais resultados de eficácia avaliados (Níveis Médios de LDH e Qualidade de Vida) podem ser observados nas figuras 19 e 20.

Figura 19. Níveis médios de LDH (U/L) (IC 95%) ao longo do tempo no (A) Estudo 301 e (B) Estudo 302, por tratamento no estudo de Kulasekararaj et al. (2020)



Adaptado de Kulasekararaj et al. (2020) (84)

Figura 20. Variação do percentual médio (IC 95%) do FACIT-Fadiga basal ao longo do tempo em (A) estudo 301 e (B) estudo 302, por tratamento no estudo de Kulasekararaj et al. (2020)



Adaptado de Kulasekararaj et al. (2020) (84)

Terminal Complement Inhibition and Control of Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Following Switching from High-Dose Eculizumab to Ravulizumab: An Interim Analysis (85)

O estudo 401 é um estudo fase 4 em andamento, multicêntrico, braço único, conduzido por Griffin e colaboradores (2022) com o objetivo de avaliar a segurança da troca do eculizumabe em alta dose para ravulizumabe. Os pacientes incluídos deveriam ser adultos, com diagnóstico de HPN e estar recebendo altas doses de eculizumabe (1200 mg) a cada duas semanas por três meses (período de avaliação) para que pudesse ser realizada a troca por ravulizumabe. O desfecho primário avaliado foi a taxa de hemólise de escape associado a C5 livre no soro e os desfechos secundários avaliados foram alteração da concentração de C5 livre, normalização de LDH e eventos adversos. Durante a análise, nenhum evento de HE relacionado a C5 livre foi reportado, a concentração de C5 ficou abaixo de 0,5µ/mL em todos os pacientes. A normalização do LDH se manteve estável em todos os pacientes durante os 183 dias. No estudo, foi relatado um caso de HE, que ocorreu devido a uma vacina de influenza e covid-19. Ao longo dos 183 dias de estudo, 7 (70%) dos pacientes relataram EA leves (30%) ou moderados (40%), nenhum paciente relatou casos de infecção meningocócica. Além disso, nenhum paciente foi retirado ou desistiu do estudo devido a EA.

Conclusão das evidências adicionais

Os resultados das evidências adicionais aumentam o corpo de dados de que ravulizumabe mantém ser perfil de eficácia e segurança a longo prazo tanto em pacientes com HPN *naïves* de tratamento quanto naqueles que realizaram tratamento prévio com eculizumabe.

5.5 Discussão sobre as evidências

A revisão sistemática foi realizada com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança do uso de ravulizumabe em pacientes com HPN virgens de tratamento ou que já realizavam tratamento com eculizumabe. Ao todo, duas publicações foram incluídas, sendo ensaios clínicos randomizados de fase 3 do ravulizumabe além de quatro evidências adicionais.

O estudo de Lee e colaboradores (2019), envolveu pacientes com HPN virgens de tratamento. O estudo avaliou a não inferioridade do ravulizumabe em comparação ao padrão de tratamento, o eculizumabe. O estudo não só atingiu todos os desfechos primários como também os secundários. Os resultados de eficácia demonstraram que o limite inferior do IC 95% foi maior que a margem de não inferioridade estabelecida de 0,39, reforçando a força da evidência. A HE, um dos maiores problemas do tratamento atual, foi relatado em apenas 5 pacientes no grupo ravulizumabe em comparação a 13 do grupo eculizumabe, nenhum dos episódios foi relacionado à inibição incompleta de C5. A HE é um fator de grande impacto para os pacientes, uma vez que, com o aumento da taxa de hemólise, os pacientes voltam a lidar com os sintomas da HPN, como anemia, hipertensão pulmonar, fadiga e dispneia. Portanto, os resultados do estudo mostraram que ravulizumabe não é inferior ao comparador, e os resultados foram impulsionados pela inibição sustentada de C5 no período de análise primária de 26 semanas.

No período de extensão, os resultados de um ano de aplicação do medicamento, em que todos os pacientes passaram a receber ravulizumabe após as 26 semanas, a eficácia de ravulizumabe foi sustentada durante o período de análise. Os pacientes que realizaram a troca de intervenção apresentaram desfechos comparáveis aos pacientes que estiveram no tratamento contínuo de ravulizumabe. Além disso, o perfil de segurança do ravulizumabe foi semelhante ao seu comparador e nenhum paciente apresentou infecção meningocócica.

O estudo de Kulasekararaj e colaboradores (2019) abrangeu pacientes com HPN que estavam em tratamento há pelo menos seis meses com eculizumabe. Assim como no estudo anterior, este também foi um estudo de não inferioridade do ravulizumabe em relação ao padrão de tratamento, eculizumabe. Na análise primária de 26 semanas, o ravulizumabe inibiu o complemento com controle eficaz da hemólise e perfil de segurança semelhante ao do seu comparador. Todos os desfechos primários e secundários de eficácia foram atingidos, garantindo a sua não inferioridade. Um fator importante que ocorreu durante o estudo foi que 5 pacientes que estavam recebendo eculizumabe

apresentaram HE enquanto nenhum paciente do braço ravulizumabe teve tal condição. Ao final do período de análise, 7 pacientes do grupo eculizumabe tiveram episódios de HE.

Os resultados do estudo foram qualitativamente semelhantes aos observados em pacientes virgens de terapia com inibidor de C5, trazendo mais evidências de que ravulizumabe fornece inibição completa de C5 em comparação ao eculizumabe, que não atingiu inibição completa em todos os pacientes. Podendo atenuar a incidência observada e as sequelas clínicas de HE que foram observadas com eculizumabe. Além disso, a infecção meningocócica não foi relatada em nenhum paciente do estudo, demonstrando que pacientes com HPN podem trocar de eculizumabe para ravulizumabe com segurança e eficácia.

No período de extensão de um ano, em que todos os pacientes passaram a receber o ravulizumabe após as 26 semanas, os resultados com a intervenção mostraram eficácia duradoura durante o período de análise. Não houve nenhuma nova consideração de segurança relacionada a intervenção de interesse. Apesar de não ter novas preocupações, foram registrados dois eventos de HE no grupo ravulizumabe-ravulizumabe, porém associados a infecções bacterianas e virais do trato respiratório. Além disso, 86,5% dos pacientes do braço ravulizumabe-ravulizumabe e 83,2% do braço eculizumabe-ravulizumabe tiveram transfusões evitadas. No período de extensão de um ano, o perfil de segurança do ravulizumabe foi consistente com os relatos anteriores de eculizumabe e ravulizumabe em pacientes com HPN não tratados previamente.

Na análise de 2 anos do período de extensão dos estudos de Lee *et al* (2019) e Kulasekararaj *et al* (2019), ravulizumabe demonstrou segurança e eficácia comparável ao eculizumabe. Houve eficácia sustentada do ravulizumabe, que foi bem tolerado em pacientes com HPN não tratados previamente com inibidores C5 e com inibidores C5, sem novos sinais de segurança. Durante o estudo, o número de pacientes tratados unicamente com ravulizumabe que apresentaram HE foi baixa (<10 %), e mais de 40% dos eventos de HE experimentados por esses pacientes foram associados a eventos de infecção (a maioria dos quais foram infecções virais ou bacterianas).

No entanto, o número de eventos de HE relatados no estudo de Lee *et al* (2019) (72) durante o período de extensão foi mais que o dobro do estudo de Kulasekararaj *et al* (2019), (25 vs. 11, respectivamente). Mostrando assim que ravulizumabe forneceu inibição eficaz do complemento terminal durante todo o período de extensão e que os eventos de HE relatados foram provavelmente devidos a eventos estressantes vivenciados pelos pacientes.

Com base nas evidências publicadas, pode-se afirmar que ravulizumabe supre a maioria das necessidades não atendidas da doença, normalizando os níveis de LDH de forma rápida e eficaz, além de demonstrar um indicativo de que pode apresentar menos HE devido a uma inibição mais efetiva do C5. Adicionalmente, os resultados mostraram impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes em uso do novo medicamento. O impacto foi apontado pelos questionários de avaliação da qualidade

de vida, EORTC QLQ-C30 e *FACIT- Fatiga scale*. O questionário *FACIT- Fatiga scale* demonstrou que o tratamento com ravulizumabe melhorou pontuações médias relacionadas à fadiga. Os resultados para EORTC QLQ-C30 demonstram que ravulizumabe não é inferior ao eculizumabe na avaliação global de estado de saúde qualidade de vida, funcionamento físico, emocional e social, e nas avaliações de sintomas e na escala de dor.

Outro fator de grande impacto na qualidade de vida, é a grande periodicidade das infusões, relatadas pelos pacientes no estudo de preferência como o maior problema em relação à doença. Esse fator também impacta na adesão ao tratamento, uma vez que a falha compromete a eficácia e aumenta o risco de HE. Desta forma, o fato das infusões de ravulizumabe serem mais espaçadas que as de eculizumabe, pode gerar um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com HPN.

Ravulizumabe, demonstrou ser tão seguro quanto o eculizumabe em pacientes virgens de tratamento e naqueles que já recebiam tratamento com eculizumabe. Além disso, o ravulizumabe apresenta a vantagem de comodidade posológica, devido ao espaçamento entre as doses, importante tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Existem indícios de que uma inibição mais efetiva do C5 com ravulizumabe pode levar a menos hemólise de escape quando comparado ao tratamento com eculizumabe.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA – CUSTO MINIMIZAÇÃO

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de avaliação econômica estão resumidos na Tabela 23. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Foi possível observar ao longo da seção clínica deste dossiê que ravulizumabe e eculizumabe possuem eficácia semelhantes, evidenciados sobretudo por meio de estudos de não inferioridade (72,94). Desta forma, em linha com a Diretriz de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (100), foi elaborado uma análise de custo-minimização (ACM), de modo a estimar os custos da incorporação de ravulizumabe ao SUS.

Tabela 23. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de custo-minimização

Componente	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-minimização
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Resultados	Comparativo entre os custos no horizonte temporal
Horizonte Temporal	<i>Lifetime</i>
Taxa de desconto	5% ao ano para custos
População	Pacientes adultos e pediátricos com idade de 14 anos ou mais (conforme estabelecido no PCDT de HPN)
Comparadores	Eculizumabe
Tratamento	Ravulizumabe
Custo anual	Ao iniciar a terapia: - Eculizumabe: R\$ 1.195.129,05 - Ravulizumabe: R\$ 1.303.314,91 Ao continuar a terapia - Eculizumabe: R\$ 1.165.185,06-1.209.999,87 - Ravulizumabe: R\$ 1.000.712,19-1.167.564,17
Principais fontes de dados	- O ajuste para tratamento até o <i>lifetime</i> foi fundamentado na expectativa de vida específica à idade, proveniente da tabela de mortalidade completa do IBGE para 2021. - A escolha da idade de entrada no modelo do caso-base é proveniente do PCDT de HPN, que determina a idade inicial para a qual os pacientes com HPN seriam elegíveis a eculizumabe. - Os pesos de acordo com a idade foram retirados de tabela de pesquisa de orçamentos familiares do IBGE de 2010 e orientam a posologia de ambos os medicamentos. - A distribuição de pesos para ajuste posológico de ravulizumabe foi fundamentado em dados dos estudos pivotais, estudo de Lee et al (2019) e Kulasekararaj et al (2019). - O custo de ravulizumabe foi definido pela Alexion e o custo de eculizumabe é proveniente do contrato de fornecimento firmado com o Governo Federal. - O custo de administração dos medicamentos foi retirado do SIGTAP, enquanto o custo da vacina meningocócica ACWY foi calculado pelo preço ponderado proveniente do Painel de Preços de compras federais.
Resultados Caso base	Pacientes com HPN, iniciando ravulizumabe aos 14 anos até a expectativa de vida para esta idade (78,2 anos) e considerando uma taxa de desconto anual de 5% para os custos, apresentam uma economia de cerca de R\$ 1,47 milhões de reais, comparado à eculizumabe, em um horizonte de <i>lifetime</i>.

- Em um horizonte mais breve, de 15 anos, com a taxa de desconto anual de 5%, o primeiro ano apresenta um incremento em relação a eculizumabe, de cerca de R\$ 107 mil, sendo sucedido de ciclos de economias a partir do 2º ano até o fim do horizonte de tempo.
- Os resultados acumulados em **5, 10 e 15 anos** representam economias de **R\$ 184,3 mil, R\$ 528,2 mil e R\$ 706 mil, respectivamente.**

SUS: Sistema Único de Saúde; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; HPN: hemoglobínúria paroxística noturna; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; PMVG: preço máximo de venda ao governo; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS.

6.1 Objetivo

Conduzir uma análise de custo-minimização visando comparar os custos associados a eculizumabe e ravulizumabe em pacientes com HPN elegíveis ao tratamento com inibidores de complemento, em linha com o PCDT que orienta a conduta clínica desta enfermidade (18).

6.2 Métodos

6.2.1 População

Pacientes adultos e pediátricos com HPN e idade de 14 anos ou mais, em linha com o que estabelece o PCDT desta doença (18).

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde – SUS.

6.2.3 Comparadores

De acordo com o PCDT, eculizumabe seria o comparador mais adequado para ravulizumabe pois ambos estão inseridos na mesma linha de cuidado e são da mesma classe terapêutica (inibidores de complemento) (18).

6.2.4 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal *lifetime*, delimitado pela expectativa de vida específica à idade proveniente da tabela completa de mortalidade, conforme apêndice V, para o ano de 2021 publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (101), conforme abaixo:

Como mencionado anteriormente, a população selecionada tem idade de 14 anos ou mais. Desta forma, como também destacado acima, a expectativa de vida estimada segundo a tabela é de 78,2 anos e delimita o ano final da estimativa de custos.

Adicionalmente, um horizonte de custo mais curto, de até 15 anos, também será apresentado. Desta forma será possível explorar em diferentes horizontes, curto e longo, qual seria o impacto em termos de custo entre as duas alternativas terapêuticas para o paciente com HPN elegível.

6.2.5 Taxa de desconto

Foram aplicadas taxas de desconto anuais de 5% sobre o custo dos parâmetros do modelo.

6.2.6 Desfechos

Os desfechos desta análise são custo dos medicamentos, expressos em unidade monetária (real, R\$), em horizontes *lifetime* e de 15 anos.

6.2.7 Custos

6.2.7.1 Medicamentos

Foi assumida a mesma eficácia e segurança dos medicamentos, desta forma apenas uma comparação de custo será conduzida. Assim, os medicamentos são SOLIRIS® (eculizumabe), com preço definido em contrato firmado com o governo federal em 31/10/2022 em R\$ 14.938,06 e ULTOMIRIS® (ravulizumabe), com PMVG sem impostos definido pela CMED de Abril de 2023, totalizando R\$ 17,549,65 (78).

Para esta proposta de incorporação, a Alexion definiu o preço para ULTOMIRIS® em R\$ 15.517,31 por frasco com 300 mg (Tabela 24).

Tabela 24. Preço dos medicamentos

Medicamento	Preço	Fonte
Eculizumabe (SOLIRIS® 300 mg)	R\$ 14.938,06	Contrato com Governo Federal
Ravulizumabe (ULTOMIRIS® 300 mg)	R\$ 15.517,31	Definido pela Alexion

6.2.7.1.1 Posologia

As posologias de eculizumabe e ravulizumabe foram baseadas em suas respectivas bulas (102,103). Cada uma das bulas preconiza uma faixa de peso e uma dose adequada a esta faixa, como pode ser observado na Tabela 25 e na Tabela 26:

Tabela 25. Distribuição de doses e frequência de eculizumabe de acordo com o peso do paciente

Peso do paciente (kg)	Dose inicial (mg)	Dose de manutenção (mg)	Frequência
≥ 5 a < 10	300	300	Semana 2 e A cada 3 semanas
≥ 10 a < 20	600	300	Semana 2 e A cada 3 semanas

≥ 20 a < 30	600	600	Semana 3 e A cada 2 semanas
≥ 30 a < 40	600	900	Semana 3 e A cada 2 semanas
Acima de 40	600	900	Dose inicial: 1 vez por semana por 4 semanas Dose de manutenção: A cada duas semanas

Tabela 26. Distribuição de doses e frequência de ravulizumabe de acordo com o peso do paciente

Peso do paciente	Dose inicial (mg)	Dose de manutenção (mg)	Frequência
≥ 10 a < 20	600	600	A cada 4 semanas
≥ 20 a < 30	900	2100	A cada 8 semanas
≥ 30 a < 40	1200	2700	
≥ 40 a < 60	2400	3000	
≥ 60 a < 100	2700	3300	
≥ 100	3000	3600	

Desta forma, a estimativa de custo foi mensurada semanalmente, em linhas com as bulas dos medicamentos, sendo convertida em anos para o reporte dos resultados de acordo com os horizontes de tempo abordados no item 6.2.4.

Para esta análise, consideramos a população acima de 14 anos em linha com 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, conforme a Tabela 27. A partir dessa tabela, a faixa de peso dos pacientes foi definida, entre 50-52 kg para a população de 14 anos, como destacado abaixo (104).

Tabela 27. Distribuição de doses e frequência de ravulizumabe de acordo com o peso do paciente

Idade	Masculino	Feminino
Menos de 1 ano	8,1	7,5
1 ano	11,5	10,9
2 anos	13,9	13,5
3 anos	16	15,4
4 anos	18	17,6
5 anos	19,9	19,6
6 anos	22,2	22,2
7 anos	25,1	24,9
8 anos	27,7	27,7
9 anos	31,6	31,7
10 anos	33,4	34,3
11 anos	36,8	39,5
12 anos	42	44,2

13 anos	47,4	47,9
14 anos	52,3	50
15 anos	57	52,6
16 anos	60,1	53,3
17 anos	63,1	54,1
18 anos	65,3	55,4
19 anos	65,9	56,2
20 a 24 anos	69,4	57,8
25 a 29 anos	72,7	60,5
30 a 34 anos	74,2	62
35 a 44 anos	74,6	63,8
45 a 54 anos	74,6	65,1
55 a 64 anos	73,1	65,3
65 a 74 anos	70,3	63,4
75 anos ou mais	66,8	59,2

Observa-se, desta forma, que o paciente elegível a eculizumabe sempre seguirá a posologia de pacientes acima de 40 kg.

Para ravulizumabe, um ajuste posológico se faz necessário. Isso decorre pois esse paciente envelhece ao longo do modelo, atingindo novas faixa de peso. Buscando fundamentar qual seria a faixa etária para este aumento de peso, verificou-se quais eram as medianas de idades em registros internacionais (105,106), estudos clínicos pivotais (72,94) e em um estudo nacional (107). Observou-se que a mediana de faixa etária variou de 41-50 anos de idade. Aplicou-se essa faixa à tabela do IBGE e se destacou duas faixas de peso, que agrupadas revelam uma faixa de peso de 63,8-74,6 kg, correspondente a população adulta.

Para balancear a população pediátrica e a população adulta no modelo, buscou-se dados nos estudos pivotais (de Lee *et al* (2019) e Kulasekararaj *et al* (2019)) acerca da faixa de peso de indivíduos elegíveis com HPN incluídos nos estudos. Realizou-se um agrupamento desses dados, e as faixas de peso de 40-60 kg, 60-100 kg e mais de 100 kg foram calculadas e disponibilizadas na Tabela 28.

Tabela 28. Distribuição das faixas de peso agrupadas de pacientes incluídos nos estudos de Lee *et al* (2019) e Kulasekararaj *et al* (2019)

População agrupada	Estudo de Lee et al (2019)	Estudo de Kulasekararaj et al (2019)	Total	Percentual
40-60 kg	79	49	128	29,0%
60-100 kg	160	136	296	67,1%
100 kg +	7	10	17	3,9%
		Total	441	100,0%

Fonte: Alexion (108).

6.2.7.2 Vacina Meningocócica

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 (102,103). 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 (18).

Desta forma, consultou-se o Pannel de Preços de compras do governo federal para o imunizante conjugado ACWY, contemplando compras de 2022 (109). 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.

6.2.7.3 Administração por infusão intravenosa

Por ser um medicamento 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 (102,103). Assim, consultou-se o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP) (110).

Cada procedimento de administração foi precificado com o código SIGTAP 03.01.10.001-2, definido como “administração de medicamentos na atenção especializada” e custo de R\$ 0,63.

6.2.8 Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada (ASU) avaliou um limite inferior e superior para cada parâmetro considerado no modelo. Os limites foram derivados de variações em 20% a partir do valor de base, em linha com as diretrizes de avaliação econômica (100). Para ampliar o intervalo para idade de entrada no modelo, considerou-se como limite superior a idade mediana de pacientes em registros internacionais (105,106), estudos clínicos pivotais (72,94) e em um estudo nacional (107), de forma análoga ao ajuste de peso proposto na posologia. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível. Foram selecionados o custo dos medicamentos, a idade de entrada no modelo, a taxa de desconto anual, a quantidade de anos no modelo e as distribuições de peso de ravulizumabe entre os intervalos de 40-60 kg e 60-100 kg, conforme disposto na Tabela 29.

Tabela 29. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da ACM

Parâmetros	Valor Base	Limite Inferior	Limite Superior
Custo de eculizumabe	R\$ 14.938,06	R\$ 11.950,45	R\$ 17.925,67
Custo de ravulizumabe	R\$ 15.517,31	R\$ 12.413,85	R\$ 18.620,78
Taxa de desconto anual (custo)	5,0%	4,0%	6,0%

Idade de entrada do modelo	14,00	14,00	50,00
Quantidade de anos no modelo	64,19	51,4	77,0
% Ravu ≥ 40 a < 60 kg	29,0%	23,2%	34,8%
% Ravu ≥ 60 a < 100 kg	67,1%	53,7%	80,5%

6.3 Resultados

Os resultados em um horizonte *lifetime* e em 15 anos estão dispostos na Tabela 30 e na Tabela 31, respectivamente.

Tabela 30. Resultados da ACM em um horizonte *lifetime*

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

Tabela 31. Resultados da ACM em um horizonte de 15 anos

Horizonte de 15 anos				
Custo total ano-a-ano	Eculizumabe	Ravulizumabe	Diferença	Diferença acumulada
1	R\$ 1.168.144,32	R\$ 1.275.306,69	R\$ 107.162,37	R\$ 107.162,37
2	R\$ 1.084.080,31	R\$ 930.167,00	-R\$ 153.913,31	-R\$ 46.750,94
3	R\$ 1.032.457,44	R\$ 1.033.550,43	R\$ 1.092,99	-R\$ 45.657,95
4	R\$ 983.292,80	R\$ 843.688,89	-R\$ 139.603,91	-R\$ 185.261,86
5	R\$ 936.469,33	R\$ 937.460,71	R\$ 991,37	-R\$ 184.270,49
6	R\$ 891.875,56	R\$ 765.250,69	-R\$ 126.624,86	-R\$ 310.895,35
7	R\$ 849.405,29	R\$ 850.304,49	R\$ 899,20	-R\$ 309.996,15
8	R\$ 808.957,42	R\$ 694.104,94	-R\$ 114.852,48	-R\$ 424.848,63
9	R\$ 770.435,64	R\$ 771.251,24	R\$ 815,60	-R\$ 424.033,03
10	R\$ 733.748,23	R\$ 629.573,64	-R\$ 104.174,59	-R\$ 528.207,62
11	R\$ 698.807,83	R\$ 699.547,61	R\$ 739,78	-R\$ 527.467,84
12	R\$ 665.531,27	R\$ 571.041,85	-R\$ 94.489,42	-R\$ 621.957,26
13	R\$ 633.839,31	R\$ 634.510,31	R\$ 671,00	-R\$ 621.286,26
14	R\$ 603.656,48	R\$ 517.951,79	-R\$ 85.704,69	-R\$ 706.990,95
15	R\$ 574.910,93	R\$ 575.519,55	R\$ 608,62	-R\$ 706.382,33
Acumulado em 5 Anos	R\$ 5.204.444,21	R\$ 5.020.173,71	-R\$ 184.270,50	
Acumulado em 10 Anos	R\$ 9.258.866,34	R\$ 8.730.658,71	-R\$ 528.207,63	
Acumulado em 15 Anos	R\$ 12.435.612,16	R\$ 11.729.229,82	-R\$ 706.382,35	

O paciente com HPN ao entrar com 14 anos no modelo, fica cerca de 64,2 anos até a expectativa de vida ser atingida (78,2 anos). Neste horizonte, o custo de eculizumabe foi estimado em cerca de R\$ 22,9 milhões enquanto o de ravulizumabe ficou em R\$ 21,4 milhões, representando uma economia próxima de R\$ 1,47 milhões por paciente (Tabela 30). Sem descontos, essa economia chega a R\$ 5,1 milhões.

Em um horizonte de tempo mais curto, 15 anos, observa-se um incremento no primeiro ano, de cerca de R\$ 107,2 mil, sendo já superado no segundo ano, e é sucedido de uma série cíclica de grandes reduções de custo (de até R\$ 153,9 mil) e pequenos incrementos (de até de R\$ 1,09 mil), com saldo positivo cumulativo até o fim do horizonte de tempo com ravulizumabe comparado a eculizumabe.

Os resultados acumulados em 5, 10 e 15 anos representam economias de cerca de R\$ 184,3 mil, R\$ 528,2 mil e R\$ 706,4 milhões, respectivamente (Tabela 31). Sem descontos, esses valores atingem R\$ 216,1 mil, R\$ 704,9 mil e R\$ 1,03 milhões de economia em 5, 10 e 15 anos, respectivamente.

Esse efeito cíclico é observado em razão do espaçamento de doses ravulizumabe (8 semanas) que pode computar mais uma infusão na dose recomendada segundo a faixa de peso do paciente no referido ano. Isso ocorre de forma constante em anos pares e ímpares, conforme a tabela abaixo:

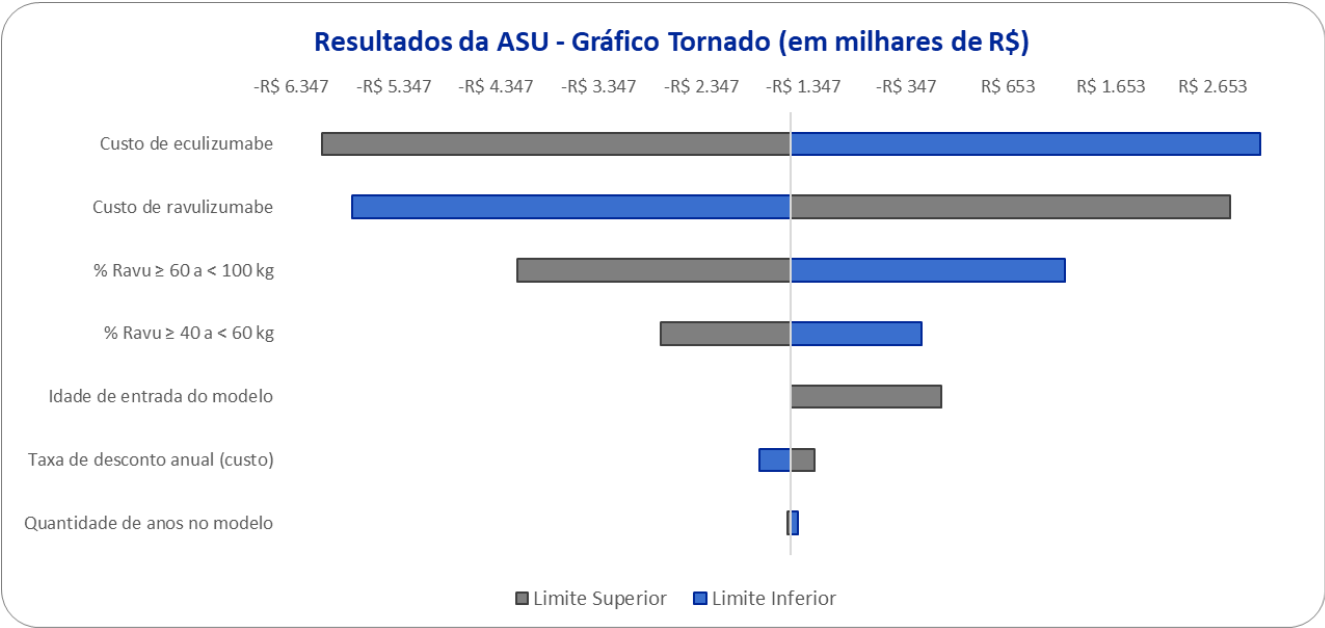
Tabela 32. Custos anuais dos medicamentos de pacientes novos e pacientes em manutenção – sem descontos

Medicamento	Dose total anual	Quantidade de frascos	Custo anual da droga
Eculizumabe			
Manutenção	23.400	78	R\$ 1.165.185,06
Novos Pacientes	24.000	80	R\$ 1.195.129,05
Ravulizumabe			
Manutenção - Anos Ímpares	22.571	75	R\$ 1.167.497,56
Manutenção - Anos Pares	19.347	64	R\$ 1.000.712,19
Novos Pacientes	25.196	84	R\$ 1.303.314,91

Note que os valores são diferentes dos observados na Tabela 31, uma vez que a Tabela 32 se refere a valores sem desconto e a análise aqui reportada considera uma taxa de desconto de 5% ao ano.

Os resultados da análise de sensibilidade estão resumidos no gráfico tornado abaixo (21):

Figura 21. Análise de sensibilidade univariada da ACM – Gráfico Tornado



Nota-se que os parâmetros que mais alteram o resultado da ACM são os custos de ambos os medicamentos, seguidos das distribuições de peso e, por fim, a idade de ingresso no modelo, taxa de desconto anual e quantidade de anos no modelo (em essência, a expectativa de vida subtraída pela idade de entrada).

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Os principais parâmetros e resultados para o modelo de impacto orçamentário (AIO) estão resumidos na Tabela 33. Cada tópico será discutido em detalhes em sua respectiva seção.

Tabela 33. Resumo dos principais parâmetros e resultados da análise de impacto orçamentário

Componente	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Resultados	Custo incremental ano a ano e custo incremental cumulativo
Horizonte Temporal	5 anos
População	Pacientes adultos e pediátricos com idade de 14 anos ou mais (segundo o PCDT de HPN)
Comparadores	Eculizumabe
Tratamento	Ravulizumabe
Custo anual	Ao iniciar a terapia (pacientes novos): - Eculizumabe: R\$ 1.195.129,05 - Ravulizumabe: R\$ 1.303.314,91 Ao continuar a terapia (tratamento contínuo): - Eculizumabe: R\$ 1.165.185,06 - Ravulizumabe (anos pares): R\$ 1.000.712,19 - Ravulizumabe (anos ímpares): R\$ 1.167.497,56
Principais fontes de dados	- As fontes e suposições de custo, posologia e distribuição de pacientes foram as mesmas descritas em detalhes para a análise de custo-minimização. - Os dados populacionais foram obtidos do IBGE para as projeções populacionais para os anos de 2023 a 2027. - Para estabelecer o <i>market share das tecnologias</i>, foram considerados os relatórios CONITEC anteriores de eculizumabe, o de inclusão e o de não exclusão do medicamento. - Com isso, três cenários com diferentes <i>market shares</i> foram explorados, o caso base, o de difusão lenta e um com 100% da nova tecnologia já no primeiro ano - A estimativa por demanda aferida tomou por base publicações oficiais que informavam o número estimado de pacientes com HPN entre os anos de 2017 à 2021, com exceção de 2019. - Para os dados de prevalência, incidência e percentual de pacientes com doença hemolítica, tomou-se por base a publicação de Hills et al. (2006).
Resultados Caso base	- No cenário base (demanda epidemiológica), estimou-se uma população tratada de 6.012 pacientes ao longo de 5 anos, com 1.032 pacientes no primeiro ano e 1.374 pacientes no quinto ano. - Ao fim de 5 anos, foi totalizada em economia superior a R\$ 115 milhões em favor de ravulizumabe comparado a eculizumabe.
Resultados da Análise de cenários	Demanda epidemiológica: - Cenário com Ultomiris em 100%: Economia de R\$ 211 milhões em 5 anos. - Cenário de Difusão Lenta: Economia de R\$ 71 milhões em 5 anos. Demanda aferida Linha de tendência:

- Caso base: **Economia de R\$ 67 milhões** em 5 anos.
- Cenário com Ultomiris em 100%: **Economia de R\$ 126 milhões** em 5 anos.
- Cenário de Difusão Lenta: **Economia de R\$ 41 milhões** em 5 anos.
- **Taxa de crescimento composta anual (TCCA)**
 - Caso base: **Economia de R\$ 70 milhões** em 5 anos.
 - Cenário com Ultomiris em 100%: **Economia de R\$ 131 milhões** em 5 anos.
 - Cenário de Difusão Lenta: **Economia de R\$ 43 milhões** em 5 anos.

SUS: Sistema Único de Saúde; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; TCCA: taxa de crescimento composta anual.

7.1 Objetivo

Conduzir uma análise de impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe na linha de cuidado de pacientes com HPN elegíveis a terapia com inibidores de complemento, com critérios de elegibilidade descritos segundo o PCDT da doença (18) e em consonância com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, elaboradas pelo Ministério da Saúde (111).

7.2 Métodos

7.2.1 População

Pacientes adultos e pediátricos com HPN e idade de 14 anos ou mais, em linha com o PCDT desta doença (18).

7.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde – SUS.

7.2.3 Comparadores

De acordo com o PCDT, eculizumabe seria o comparador mais adequado para ravulizumabe pois ambos estão inseridos na mesma linha de cuidado e são da mesma classe terapêutica (inibidores de complemento) (18).

7.2.4 Horizonte temporal

Foi adotado um horizonte temporal de 5 anos.

7.2.5 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto.

7.2.6 Desfechos

Os desfechos desta análise são custos de eculizumabe e ravulizumabe comparados, expressos em unidade monetária (real, R\$), em horizonte de 5 anos.

7.2.7 Estimativa de pacientes no modelo

7.2.7.1 Demanda epidemiológica

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 (112).

Deste número, foi aplicada a prevalência estimada a partir de dados internacionais, de um estudo proposto por Hill et al. (2006), uma vez que dados nacionais não estavam disponíveis. O dado informa uma prevalência de HPN em 15 anos correspondente a 0,00159% (113).

Além disso, em linha com o PCDT desta doença, somente pacientes com HPN que tenham atividade hemolítica verificada são candidatos a terapia com inibidores de complemento. Segundo reportado por Almeida et al. (2017), pacientes com alta atividade da doença (isto é, LDH ≥ 1,5x o valor normal, associado a sinais e sintomas clínicos típicos da HPN hemolítica), correspondem a 30% dos pacientes com HPN (114).

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 é 1.032 pacientes.

Em seguida, estimamos quantos pacientes seriam elegíveis nos anos seguintes. Para tanto, como ponto inicial, realizou-se um ajuste na população projetada a cada ano por meio da taxa de crescimento composta anual (TCCA), correspondente ao período de 2023-2027, aplicando-se a seguinte equação:

Figura 22. Equação para cálculo da taxa de crescimento composta anual

$$TCCA = \left(\frac{População_{(2027)}}{População_{(2023)}} \right)^{\frac{1}{(n^o\ de\ anos)}} - 1$$

A equação foi aplicada para os anos apresentados abaixo, resultando em um TCCA para o crescimento da população de 0,60% ao ano. A população inicial ajustada ano-a-ano está disposta na Tabela 34.

Tabela 34. População de indivíduos projetados ano-a-ano

2023	2024	2025	2026	2027
216.284.269	217.587.681	218.898.947	220.218.116	221.545.234

A partir deste número, determinamos o número de novos pacientes, ajustando o crescimento de pacientes segundo a incidência. Segundo Hill et al. (2006), a incidência de HPN é estimada em 0,00013%, assim o número de pacientes ano-a-ano, com o mesmo perfil estimado pela prevalência, está resumido na Tabela 35 (113).

Tabela 35. População de pacientes elegíveis no período de 2023-2027

	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes atualmente em tratamento	1.032	1.032	1.117	1.202	1.288
Novos pacientes	0	85	85	86	86
Total de pacientes elegíveis ano-a-ano	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374

7.2.7.2 Demanda aferida

Como uma análise de cenário, considerou-se também uma estimativa por demanda aferida. Coletou-se dados de diversas publicações de órgãos oficiais contendo um número estimado de pacientes com HPN entre 2017 e 2021, com exceção de 2019, ano em que nenhum dado foi encontrado (115–117) (Tabela 36). A partir destes números, duas metodologias foram criadas para projetar os pacientes para o ano de 2022 e 2023, uma linha de tendência ou a partir da TCCA. Em ambos os casos, os anos de 2024 a 2027 foram ajustados pelo exato número de novos pacientes da demanda epidemiológica. Ambas as estimativas serão exploradas na análise de cenário considerando as demais variáveis do caso base, quando aplicável.

Tabela 36. Demanda aferida entre os anos de 2017-2021 (115–117)

2017	2018	2019	2020	2021
428	442	-	478	540

7.2.7.2.1 Linha de tendência

Uma linha de tendência foi extraída a partir de um gráfico de dispersão elaborado, cruzando os dados de anos e pacientes (Figura 22). 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 (Tabela 37).

Figura 23. Equação da linha de tendência a partir do gráfico de dispersão

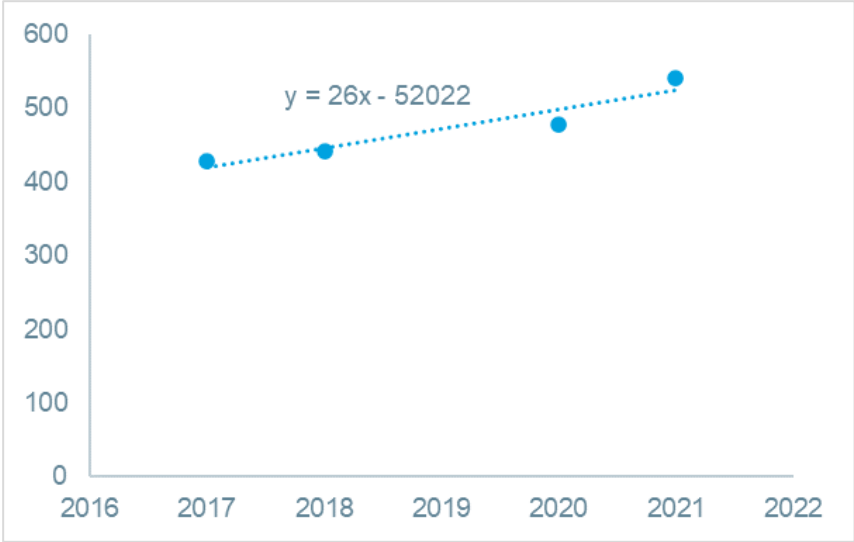


Tabela 37. Projeção de pacientes de 2022 e 2023 segundo a linha de tendência e consequente ajuste pela incidência

Projeção		Ajuste pela Incidência			
2022	2023	2024	2025	2026	2027
550	576	661	746	832	919
Novos Pacientes		85	85	86	86

7.2.7.2.2 TCCA

Analogamente, a TCCA foi utilizada para estimar os dois primeiros anos para, em seguida, seguir com o cálculo de novos pacientes pela incidência (Tabela 38). A TCCA calculada a partir da mesma metodologia aplicada na Figura 22, resultou em uma taxa de 5,98% ao ano.

Tabela 38. Projeção dos de 2022 e 2023 segundo a TCCA e consequente ajuste pela incidência

Projeção		Ajuste pela Incidência			
2022	2023	2024	2025	2026	2027
572	607	691	777	863	949
Novos pacientes		85	85	86	86

7.2.8 Custos

Os custos, suas fontes e as suposições foram abordadas em detalhes na ACM, item 6.2.7 deste documento, sendo adotados na íntegra. Algumas particularidades quanto a posologia dos medicamentos é descrita abaixo.

7.2.8.1 Posologia

As posologias de eculizumabe e ravulizumabe, como na análise anterior, foram baseadas em suas respectivas bulas (102,103) e a quantidade de frascos, bem como o custo anual das terapias, foi resumida na Tabela 32.

No entanto, algumas suposições foram adotadas. A primeira delas é a de que, uma parcela dos pacientes de eculizumabe que a princípio iniciariam o próximo ano sob eculizumabe, realizam a troca da terapia para ravulizumabe. Desta forma, a população de ravulizumabe aumenta tanto pela incidência, como pela permuta de pacientes de eculizumabe, que migram para o novo tratamento, enquanto eculizumabe só aumenta pela incidência. Ambas as parcelas de pacientes novos e que permutam de terapia são orientados pelo *market share* de cada medicamento, como será abordado a seguir.

A ferramenta ainda permite que os novos pacientes sejam inseridos diferentemente entre os regimes. Além de sua segmentação segundo o *market share* (caso base), é possível alocar metade dos pacientes para eculizumabe e ravulizumabe, ou 100% dos pacientes para a nova tecnologia. Inicialmente pensou-se incluir este parâmetro como uma análise de cenário, porém a permuta gerou alterações menores no resultado (inferiores a 10%) em comparação a outros incluídos e, dessa forma, não foram descritos neste relatório, pois além de adicionar mais complexidade, geraria cenários adicionais, com diferenças pouco evidentes.

7.2.9 Market share

O *market share* dos medicamentos foi estimado segundo relatórios anteriores publicados pela CONITEC, a saber: o de inclusão e o de não exclusão de eculizumabe para o tratamento da HPN (118,119). Foram considerados três diferentes cenários: o caso base, o cenário de difusão lenta e o cenário com 100% de ravulizumabe (Tabela 39). Os mesmos cenários serão aplicados para a demanda epidemiológica e para a demanda aferida, nas duas estimativas, por linha de tendência e por TCCA.

Tabela 39. *Market share* propostos para os medicamentos

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027
Caso Base					
Eculizumabe	50,0%	37,5%	25,0%	12,5%	0,0%
Ravulizumabe	50,0%	62,5%	75,0%	87,5%	100,0%
Difusão Lenta					
Eculizumabe	70,0%	60,0%	50,0%	40,0%	30,0%
Ravulizumabe	30,0%	40,0%	50,0%	60,0%	70,0%
100% de Ravu					
Eculizumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ravulizumabe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Em essência, o *market share* determina a quantidade final de pacientes a cada ano. Assim, a dinâmica de novos pacientes e pacientes que permutam de eculizumabe para ravulizumabe também deve seguir a mesma orientação. Desta forma, os dados foram sumarizados considerando todo o exposto acima, considerando os cenários com e sem ravulizumabe e parâmetros do caso base (Tabela 40 e Tabela 41, respectivamente):

Tabela 40. Dinâmica de pacientes no cenário base sem ravulizumabe

Cenário sem ravulizumabe	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes atuais ou que continuam a terapia	1.032	1.032	1.117	1.202	1.288
Novos pacientes	0	85	85	86	86
Total de pacientes sob eculizumabe	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374

Tabela 41. Dinâmica de pacientes nos cenários com ravulizumabe

Cenário com ravulizumabe	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes atuais ou que continuam a terapia	1.032	1.032	1.117	1.202	1.288
Pacientes atuais ou que continuam com Ecu	1.032	516	419	300	161
Pacientes atuais ou que continuam com Ravu	0	516	698	901	1.127
Pacientes que permutam de Ecu para Ravu	516	129	140	150	161
Novos pacientes	0	85	85	86	86
Novos pacientes sob Ecu	0	32	21	11	0
Novos pacientes sob Ravu	0	53	64	75	86
Total de pacientes sob eculizumabe	516	419	300	161	0
Total de pacientes sob ravulizumabe	516	698	901	1.127	1.374
Total de pacientes com HPN	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374

Ecu: eculizumabe; Ravu: ravulizumabe; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

É importante salientar que, no cenário sem ravulizumabe, eculizumabe é considerado como 100% em todos os anos, uma vez que já corresponde a uma população pré-selecionada de pacientes elegíveis a terapia com inibidores de complemento, nos moldes do PCDT vigente de HPN.

7.2.10 Análise de sensibilidade

A ASU considerou a mesma variação percentual dos parâmetros da análise de 20% da ACM. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado, classificando do parâmetro mais sensível ao menos sensível. Foram selecionados: o custo dos medicamentos, a incidência e a prevalência de HPN, assim como as distribuições de peso de ravulizumabe entre os intervalos de 40-60 kg e 60-100 kg, conforme disposto na Tabela 42.

Tabela 42. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada da AIO

Parâmetros	Valor Base	Limite Inferior	Limite Superior
Custo de eculizumabe	R\$ 14.938,06	R\$ 11.950,45	R\$ 17.925,67
Custo de ravulizumabe	R\$ 15.517,31	R\$ 12.413,85	R\$ 18.620,78
Prevalência de HPN	0,00159%	0,00127%	0,00191%
Incidência de HPN	0,00013%	0,00010%	0,00016%
% Ravu $\geq$ 40 a < 60 kg	29,0%	23,2%	34,8%
% Ravu $\geq$ 60 a < 100 kg	67,1%	53,7%	80,5%

7.2.11 Resultados

O resultado dos cenários com e sem ravulizumabe estão dispostos, respectivamente, nas Tabela 43 e Tabela 44. Observa-se que, no caso base, com a estimativa epidemiológica, os custos no cenário sem ravulizumabe variaram de R\$ 1,20-1,60 bilhões ao longo do horizonte de tempo (Tabela 43), totalizando cerca de 7,01 bilhões acumulados em 5 anos, enquanto o cenário com ravulizumabe variou de R\$ 1,27-1,57 bilhões, com 6,90 bilhões acumulados no mesmo período (Tabela 44).

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 de reais poupados nesta linha de cuidado, considerando uma população tratada de mais de 6 mil indivíduos (Tabela 45).

Além disso, o maior espaçamento entre as doses gera comodidade posológica sensível em relação a eculizumabe, que substituiria infusões a cada duas semanas para infusões a cada oito semanas, quadruplicando o tempo entre as doses sem comprometer a eficácia e o tratamento do paciente, como observado nos estudos pivotais de ravulizumabe. Pelo contrário, é ainda observada um controle mais eficaz da atividade do complemento, o que poderia reduzir o risco da hemólise de escape, associada a comorbidades da HPN. Em termos monetários, ao longo de 5 anos, o espaçamento entre as administrações gera uma economia de cerca de R\$ 56 mil, podendo ainda ser traduzida em benefício de aspectos menos tangíveis de custo de oportunidade, como maior eficiência dos leitos de infusão.

A tabela de análise de cenários por *market share* revela os custos ano-a-ano e acumulados ao longo de 5 anos dos cenários de difusão lenta e de 100% de ravulizumabe. Observa-se que quanto maior o *market share* de ravulizumabe, maior será a economia gerada, uma vez que o cenário de difusão lenta, que preconiza uma menor absorção da nova tecnologia, pode gerar uma economia de cerca de R\$ 71 milhões em 5 anos. Já no cenário com 100% de ravulizumabe, estima-se uma potencial economia de aproximadamente R\$ 211 milhões no mesmo período (Tabela 46).

Quando a estimativa de pacientes é alternada de demanda epidemiológica para demanda aferida, observa-se uma redução do número de pacientes do primeiro ano de 1.032 para até 572,

oferecendo um contrabalanço desta primeira estimativa (Tabela 35 vs. Tabela 37 e Tabela 38). Isso também impacta na magnitude dos resultados observados. Porém, a tendência é mantida, com economias já observáveis a partir do segundo ano de análise em ambas as estimativas e em todos os cenários de *market share* explorados. Os resultados acumulados em 5 anos evidenciam potencial economia entre R\$ 41,1 à 126 milhões para a demanda aferida ajustada pela linha de tendência e R\$ 43 à 131 milhões para o ajuste via TCCA.

Tabela 43. Resultados do cenário sem ravulizumabe

Cenário sem Ravu	2023	2024	2025	2026	2027	Total (2023 - 2027)
População total tratada	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374	6.012
Custos com Ecu	R\$ 1.202.076.520	R\$ 1.303.492.713	R\$ 1.402.979.162	R\$ 1.503.065.155	R\$ 1.603.754.304	R\$ 7.015.367.854
Custos de administração	R\$ 16.899	R\$ 18.396	R\$ 19.795	R\$ 21.202	R\$ 22.618	R\$ 98.910
Total	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

Ecu: eculizumabe; Ravu: ravulizumabe.

Tabela 44. Resultados do cenário base com ravulizumabe (demanda epidemiológica e market share 50-100% de ravulizumabe)

Cenário com Ravu	2023	2024	2025	2026	2027	Total (2023 - 2027)
População total tratada	1.032	1.117	1.202	1.288	1.374	6.012
Ecu	516	419	300	161	0	1.396
Ravu	516	698	901	1.127	1.374	4.616
Custos dos medicamentos	R\$ 1.273.334.991	R\$ 1.242.211.000	R\$ 1.400.454.680	R\$ 1.414.055.225	R\$ 1.570.013.849	R\$ 6.900.069.745
Custos de administração	R\$ 11.049	R\$ 9.766	R\$ 8.938	R\$ 7.308	R\$ 5.959	R\$ 43.020
Total	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

Ecu: eculizumabe; Ravu: ravulizumabe.

Tabela 45. Impacto orçamentário ano-a-ano e acumulado em 5 anos – Cenário sem ravulizumabe vs Cenário com ravulizumabe

Impacto orçamentário	2023	2024	2025	2026	2027	Total (2023 - 2027)
Custos dos medicamentos	R\$ 71.258.471	-R\$ 61.281.713	-R\$ 2.524.482	-R\$ 89.009.930	-R\$ 33.740.455	-R\$ 115.298.109
Custos de administração	-R\$ 5.850	-R\$ 8.630	-R\$ 10.857	-R\$ 13.894	-R\$ 16.659	-R\$ 55.890
Total	R\$ 71.252.621	-R\$ 61.290.344	-R\$ 2.535.339	-R\$ 89.023.824	-R\$ 33.757.114	-R\$ 115.353.999

Tabela 46. Análise de cenário variando market share por demanda epidemiológica – Custos Totais

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Total (2023 - 2027)
Caso base	R\$ 71.252.621	-R\$ 61.290.344	-R\$ 2.535.339	-R\$ 89.023.824	-R\$ 33.757.114	-R\$ 115.353.999
Difusão lenta	R\$ 42.751.573	-R\$ 32.982.061	-R\$ 1.794.732	-R\$ 53.795.453	-R\$ 25.390.482	-R\$ 71.211.155
100% de ravulizumabe	R\$ 142.505.242	-R\$ 160.502.139	-R\$ 2.335.396	-R\$ 174.236.063	-R\$ 16.152.086	-R\$ 210.720.441

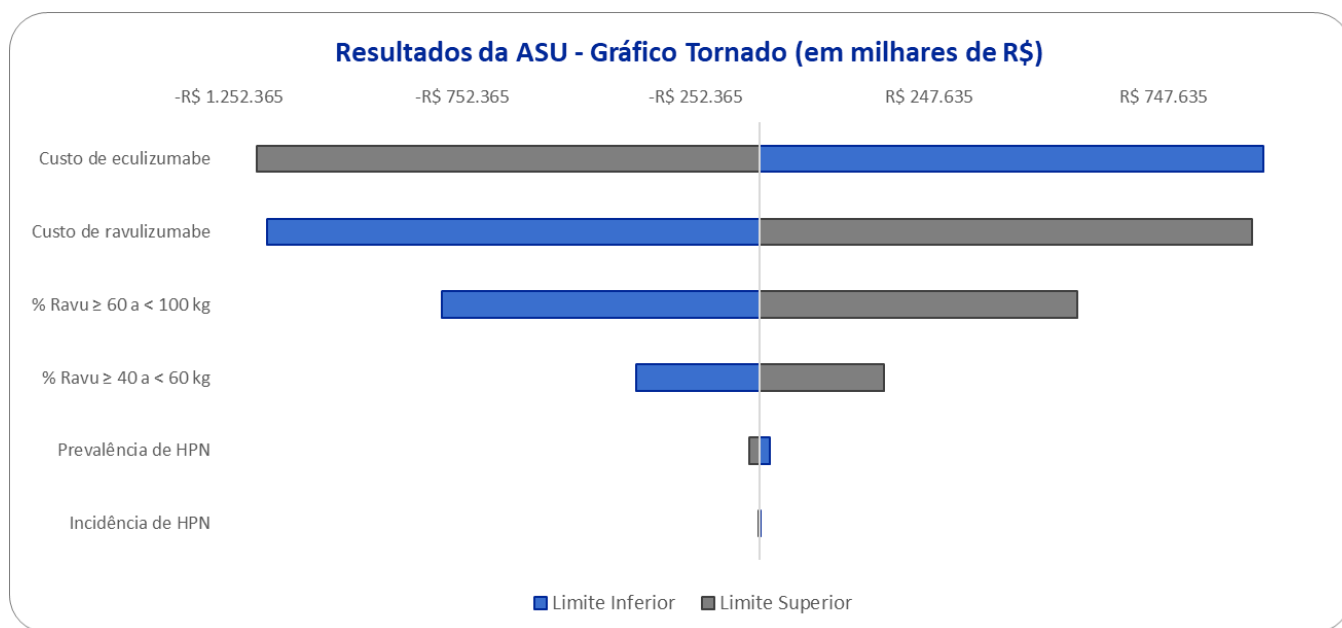
Tabela 47. Análise de cenário por demanda aferida – Custos Totais

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Total (2023 - 2027)
Linha de tendência						
Caso base	R\$ 39.781.396	-R\$ 31.684.984	-R\$ 1.561.729	-R\$ 50.181.892	-R\$ 23.546.931	-R\$ 67.194.139
Difusão lenta	R\$ 23.868.837	-R\$ 16.792.406	-R\$ 910.468	-R\$ 30.216.540	-R\$ 17.116.961	-R\$ 41.167.538
100% de ravulizumabe	R\$ 79.562.791	-R\$ 85.555.807	-R\$ 3.389.146	-R\$ 99.289.731	-R\$ 17.205.836	-R\$ 125.877.728
TCCA						
Caso base	R\$ 41.891.536	-R\$ 33.670.018	-R\$ 1.627.009	-R\$ 52.786.237	-R\$ 24.231.522	-R\$ 70.423.250
Difusão lenta	R\$ 25.134.922	-R\$ 17.877.920	-R\$ 969.758	-R\$ 31.797.502	-R\$ 17.671.699	-R\$ 43.181.958
100% de ravulizumabe	R\$ 83.783.072	-R\$ 90.580.946	-R\$ 3.318.492	-R\$ 104.314.870	-R\$ 17.135.182	-R\$ 131.566.418

TCCA: taxa de crescimento composta anual.

O resultado da ASU é disposto no gráfico tornado abaixo (Figura 24).

Figura 24. Resultados da ASU da AIO



De modo análogo a ACM, os custos dos medicamentos e os percentuais de distribuição dos pacientes foram os parâmetros mais sensíveis da análise, com pequeno impacto estimado nas variações de prevalência e incidência, que acabam por alterar minimamente a economia observada.

8 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

8.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido (120)

O ravulizumabe foi aprovado pelo NICE em maio de 2021 para pacientes adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

O uso de condições menos restritivas se deve ao fato de as evidências clínicas mostrarem que o ravulizumabe é tão eficaz quanto o eculizumabe e igualmente seguro. Ademais, o ravulizumabe por ser administrado com menor frequência do que o eculizumabe, refletindo na qualidade de vida. Além disso, há uma economia de recursos pois são necessárias menos administrações.

8.2 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) – Canadá (84)

O ravulizumabe foi aprovado em dezembro de 2021 pelo CADTH para pacientes adultos com HPN. Contudo, algumas condições foram estabelecidas: a prescrição deve ocorrer de modo semelhante ao do eculizumabe, os pacientes que falharam a eculizumabe não são elegíveis ao ravulizumabe, a dose recomendada deve ser a aprovada em bula, seu preço não deve exceder o custo do tratamento com eculizumabe e a viabilidade do uso deve ser avaliada.

Tais condições foram estabelecidas devido ao alto custo do tratamento com ravulizumabe, a evidência científica não indicar superioridade do ravulizumabe em relação ao eculizumabe e a taxa de resposta ao ravulizumabe nos pacientes que falharam ao eculizumabe.

8.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália (121)

A aprovação de ravulizumabe pelo PBAC ocorreu em fevereiro de 2022 devido ao fato de as evidências clínicas mostrarem que ele é tão eficaz quanto eculizumabe e menos oneroso. O medicamento segue incorporado para pacientes adultos com diagnóstico estabelecido de HPN por citometria de fluxo, nível de LDH $\geq 1,5$ vezes maior que o limite superior e vacinação meningocócica documentada.

8.4 Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia (83)

A SMC aprovou em fevereiro de 2021 o ravulizumabe para adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

8.5 Haute Autorité de Santé (HAS) – França (122,123)

O ravulizumabe foi aprovado pela HAS em setembro de 2020 para pacientes adultos com HPN. Posteriormente, em junho de 2022, a agência também aprovou para pacientes pediátricos com peso

de ao menos 10 quilos que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

8.6 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Itália (124)

A AIFA aprovou em dezembro de 2021 o ravulizumabe para pacientes adultos com HPN que apresentem hemólise com sintomas clínicos e doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

8.7 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – Alemanha (125)

O ravulizumabe foi aprovado pela B-GA em março de 2022 para pacientes adultos e pediátricos com HPN com ao menos 10 quilos e que apresentem hemólise com sintomas clínicos e com doença estável há pelo menos 6 meses após o uso de eculizumabe.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hemoglobinúria paroxística noturna é uma doença hematológica intravascular rara e potencialmente fatal, com morbidade significativa e mortalidade prematura. Esta doença é manifestada pela ativação descontrolada da via do complemento terminal levando à hemólise intravascular, um dos principais contribuintes para morbidades associadas à doença (3,31).

Historicamente, antes da disponibilidade de eculizumabe, o controle sintomático e inespecífico era o único caminho terapêutico dos pacientes, cenário em que até 35% dos pacientes com HPN morriam em até 5 anos após o diagnóstico (2,14,15,126), em sua maioria, por eventos trombóticos ou por insuficiência renal (2,34,37).

Após a introdução do eculizumabe, as taxas de mortalidade dos pacientes tratados tiveram redução drástica, fazendo com que a sobrevida destes pacientes fosse comparável à de indivíduos sem a doença (15,31,126). Isso motivou a incorporação deste importante medicamento no SUS e sua inclusão no PCDT de HPN, que, por se tratar de uma doença rara, na ausência de terapias efetivas e da magnitude do benefício observado, teve um parecer positivo mesmo diante de um impacto importante ao sistema. Tendo sido mantido sua incorporação em uma posterior avaliação de exclusão (18,118,119).

Neste sentido, ravulizumabe traz de imediato uma importante mudança posológica, reduzindo a carga da terapia pela quantidade de infusões necessárias por ano, caindo de 26 infusões anuais com eculizumabe para apenas 7 com o ravulizumabe em indivíduos acima de 20 kg. Isso é possível sem comprometer a eficácia e perfil de segurança, semelhantes à do eculizumabe. Pelo contrário, com meia-vida aproximadamente 4 vezes mais longa que a de eculizumabe (71,102,103), o controle da hemólise de escape foi mantido em seu mais alto nível e de forma prolongada, como observável nos estudos pivotais de ravulizumabe (72,94).

Além disso, de acordo com as avaliações econômicas aqui conduzidas, para o preço proposto neste dossiê, a incorporação de ravulizumabe pode gerar economia tanto na perspectiva individual do paciente com HPN quanto na populacional e em horizontes de tempo de curto e longo prazos, gerando oportunidade de poupar recursos enquanto oferece melhora da linha de cuidado do paciente com a doença.

Em uma análise de custo minimização observou-se em um horizonte de tempo ajustado pela expectativa de vida (*lifetime*) e com taxa de desconto anual de 5% sobre o custo, economias acumuladas de R\$ 1,47 milhões por paciente. Já em horizonte de curto prazo, até 15 anos, as economias acumuladas foram da ordem de R\$ 706,4 mil. Sem descontos, a economia da estimativa *lifetime* atinge 5,1 milhões e do horizonte de 15 anos chega à R\$ 1,03 milhões.

Na análise de impacto orçamentário, tendências semelhantes foram observadas. Em todos os cenários analisados, houve um incremento de custo somente no primeiro ano, que já foi superado no ano seguinte, tendo, no caso base, uma economia de R\$ 115 milhões acumulada em 5 anos em favor de ravulizumabe, comparado a eculizumabe. Esta economia foi proporcional ao aumento do número de pacientes ou *share* de ravulizumabe, em que, no cenário com 100% de incorporação da tecnologia já no primeiro ano, ofereceu um potencial de economia superior a R\$ 211 milhões.

Desta forma, com uma meia-vida superior à de eculizumabe é permitida uma importante redução da carga do tratamento pela otimização da dose, associado ainda a uma eficaz e prolongada inibição do complemento terminal, o que pode reduzir o risco da hemólise de escape. Além disso, o resultado positivo das avaliações econômicas conduzidas favorece a incorporação de ravulizumabe e evidencia oportunidades em potencial para poupar recursos do SUS, podendo redirecionar recursos a outras áreas da saúde e aprimorar o cuidado ao paciente em uma perspectiva plena e sustentável.

10 REFERÊNCIAS

1. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006 Nov;108(11):985–985.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995 Nov;333(19):1253–8.
3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct;124(18):2804–11.
4. Risitano A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biol Targets Ther*. 2008 Jun;205.
5. Sahin F, Ozkan MC, Mete NG, Yilmaz M, Oruc N, Gurgun A, et al. Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Blood Res*. 2015;5(1):1–9.
6. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993 May;73(4):703–11.
7. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(2):214–21.
8. Nafa K, Mason PJ, Hillmen P, Luzzatto L, Bessler M. Mutations in the PIG-A gene causing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are mainly of the frameshift type. *Blood*. 1995 Dec;86(12):4650–5.
9. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, et al. Inherited Complete Deficiency of 20-Kilodalton Homologous Restriction Factor (CD59) as a Cause of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1990 Oct;323(17):1184–9.
10. Johnston JJ, Gropman AL, Sapp JC, Teer JK, Martin JM, Liu CF, et al. The Phenotype of a Germline Mutation in PIGA: The Gene Somaticallly Mutated in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hum Genet*. 2012 Feb;90(2):295–300.
11. Kinoshita T. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Anchors: Biochemistry and Cell Biology: Introduction to a Thematic Review Series. *J Lipid Res*. 2016 Jan;57(1):4–5.
12. Brodsky RA. Narrative Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Physiology of Complement-Related Hemolytic Anemia. *Ann Intern Med*. 2008 Apr;148(8):587.
13. Röth A, Maciejewski J, Nishimura J-I, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol*. 2018 Jul;101(1):3–11.
14. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun;117(25):6786–92.
15. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62–73.
16. COSTA FF, FERTRIN KY, CONRAN N. Síndrome Hemolítica. Fisiopatologia e Clínica. Classificação. *Tratado Hematol ed 1*. 2013;(161–167).

17. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:1–7.
18. Brasil M da S. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA. 2019;413–9.
19. Keeney M, Illingworth A, Sutherland DR. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Assessment by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. 2017 Dec;37(4):855–67.
20. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010 May;85(8):553–9.
21. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Dec;3(1):17028.
22. Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19–27.
23. Parker CJ. Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. *Hematology*. 2011 Dec;2011(1):21–9.
24. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 - Clinical Utility. *Cytom Part B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):16–22.
25. DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Jun;29(3):479–94.
26. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014 May;99(5):922–9.
27. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet*. 1996 Aug;348(9027):573–7.
28. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003 Nov;102(10):3587–91.
29. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699–709.
30. Peacock-Young B, Macrae FL, Newton DJ, Hill A, Ariëns RAS. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):9–17.
31. Jang JH, Kim JS, Yoon S-S, Lee J-H, Kim Y-K, Jo D-Y, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):214.
32. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004 Jul;126(1):133–8.
33. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med*. 1994 Jan;235(1):85–9.
34. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical

Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):193–207.

35. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017 Mar;8(3):119–26.
36. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019 Jan;102(1):36–52.
37. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun;121(25):4985–96.
38. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021 Aug;107(2):211–8.
39. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995 Jun;85(11):3283–8.
40. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Onset in Childhood and Adolescence. *N Engl J Med*. 1991 Oct;325(14):991–6.
41. Besa EC. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2021.
42. Government A, Haemoglobinuria PN, Saving L, Program D. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. Etc. 2010;(December):2018–20.
43. PNH National Leeds Service. Indications for Treatment with Eculizumab, Ravulizumab and Pegcetacoplan. 2023. Disponível em: <https://pnhserviceuk.co.uk/healthcare-professionals/indications-for-treatment-with-eculizumab-ravulizumab-and->
44. OLIVEIRA M. Transplante de medula óssea para tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna: experiência do hospital de clínicas da universidade federal do paraná. 2011.
45. MARIANA et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from pathophysiology to treatment. *Rev Assoc Med Bras* 562 214-20. 2010;56(2):214–21.
46. RAIOLA et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematol* 851 59-62. 2000;85(January):59–62.
47. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):983–8.
48. de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012 Nov;97(11):1666–73.
49. van den Heuvel-Eibrink MM. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):11–6.
50. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory

phenomena. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):704–14.

51. Araújo CJ, Soares FVM, Rocha FD, Silva HF, Nogueira JOL, Correia JW, et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: relato de dois casos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002 Dec;24(4).
52. RAIOLA A. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2001;85(January):59–62.
53. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008 Feb;111(4):1840–7.
54. Technology Assessment Report (TAR). Report No. 209: Preliminary economic analysis on eculizumab for paroxysmal nocturnal hemolysis (PNH). May, 2013. Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/assets/tar-209-eculizumab.pdf>
55. Alexion. Bula do Profissional de Saúde. Bulário Eletrônico ANVISA. 2021;(11):1–13.
56. HARTMANN RC, JENKINS DE, McKEE LC, HEYSSEL RM. PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: CLINICAL AND LABORATORY STUDIES RELATING TO IRON METABOLISM AND THERAPY WITH ANDROGEN AND IRON. *Medicine (Baltimore)*. 1966 Sep;45(5):331–63.
57. Rosse W. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1982 Jul;60(1):20–3.
58. FDA F and DA. Ultomiris, label packing. *Interactions*. 1998;50(July):1–25.
59. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orit T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):285–8.
60. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, 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 Feb;133(6):530–9.
61. O USO DA LENALIDOMIDA PARA O TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO.
62. Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):564–77.
63. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)—report on phases I and II. *Ann Hematol*. 2017 Feb;96(2):171–81.
64. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb;133(6):540–9.
65. European Medicines Agency (EMA). Soliris, INN-eculizumab. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_en.pdf
66. Levy A. Comparison of lost productivity due to eculizumab and ravulizumab treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States [Poster]. ISPOR. 2019;
67. FDA. SOLIRIS® (eculizumab) injection, for intravenous use: Full Prescribing Information. 2019;1–42.

68. Afzali A, Ogden K, Friedman ML, Chao J, Wang A. Costs of providing infusion therapy for patients with inflammatory bowel disease in a hospital-based infusion center setting. *J Med Econ.* 2017 Apr;20(4):409–22.
69. Schmier J, Ogden K, Nickman N, Halpern MT, Cifaldi M, Ganguli A, et al. Costs of Providing Infusion Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Hospital-based Infusion Center Setting. *Clin Ther.* 2017 Aug;39(8):1600–17.
70. Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, Larouche R, Yu Z-X, Zhang Y, et al. First in Human Single-Ascending Dose Study: Safety, Biomarker, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of ALXN1210, a Humanized Monoclonal Antibody to C5, with Marked Half-Life Extension and Potential for Significantly Longer Dosing Intervals. *Blood.* 2015 Dec;126(23):4777–4777.
71. Sheridan D, Yu Z-X, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One* [Internet]. 2018 Apr 12;13(4):e0195909. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195909>
72. 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.
73. Tomazos I, Sierra JR, Johnston KM, Cheung A, Brodsky RA, Weitz IC. Cost burden of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ravulizumab versus eculizumab. *Hematology.* 2020 Jan;25(1):327–34.
74. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2020 Jan;106(1):230–7.
75. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood.* 2015 Jan;125(5):775–83.
76. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Dingli D, editor. *PLoS One.* 2020 Sep;15(9):e0237497.
77. European Medicines Agency (EMA). Ultomiris. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>
78. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ANVISA). Lista CMED de Abril de 2023. 2023; Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
79. Sharma R, Keyzner A, Liu J, Bradley T, Allen SL. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Reports.* 2015;4(1):36–8.
80. Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and New Hope for Patients. *Semin Hematol.* 2009 Jan;46:S1–16.
81. Kelly R. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Nov;9:11.

82. NICE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance. 2021;(May).
83. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Ravulizumab 300mg / 30mL concentrate for solution for infusion (Ultomiris®). 2021. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf>
84. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Reimbursement Recommendation. Ravulizumab (Ultomiris). 2022;2(3). Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>
85. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - July 2020 PBAC Meeting. RAVULIZUMABE. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ravulizumab-psd-july-2020.pdf>
86. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. Cochrane. 2021.
87. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
88. Butt Z, Lai J, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue (FACIT-F) scale. J Psychosom Res. 2013 Jan;74(1):64–8.
89. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 reference values manual. 2008;
90. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
91. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug;366:l4898.
92. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
93. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 May 16];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
94. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. Blood. 2019;133(6):540–9.
95. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health Qual Life Outcomes. 2015 Dec;13(1):60.
96. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. Ther Adv Hematol. 2020 Jan;11(6):204062072096613.
97. 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;106(3):389–97.

98. 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.
99. Griffin M, Gandhi S, Hicks E, Jain D, Kelly R, Munir T, et al. Terminal Complement Inhibition and Control of Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Following Switching from High-Dose Eculizumab to Ravulizumab: An Interim Analysis. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):2928–30.
100. Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde. p. 134 p.
101. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade - 2021. 2021; Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
102. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Profissional de Saúde - ULTOMIRIS® (ravulizumabe). 2023; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
103. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do Profissional de Saúde - SOLIRIS® (eculizumabe). 2023; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
104. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA - Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008; Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
105. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019 Nov;134(Supplement_1):3407.
106. Hubert Schrezenmeier, Petra Muus, Gérard Socié, Jeffrey Szer, Alvaro Urbano-Ispizua, Jaroslaw P. Maciejewski, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* [Internet]. 2014 May 1;99(5 SE-Articles):922–9. Available from: <https://haematologica.org/article/view/7038>
107. Yamakawa PE, Da Fonseca AR, Gomes IBR, de Molla VC, Pereira AD, Shcolnik Szor R, et al. Clinical Characteristics of Brazilian Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Changing Prognosis with Eculizumab. *Blood*. 2019;134:2222.
108. Alexion. Dados agrupados das característica de pacientes incluídos nos estudos 301 e 302 por faixa de peso. Dados internos.
109. Ministério da Economia. Painel de Preços - Materiais [Internet]. 2022. Available from: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>
110. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
111. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1st ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.

112. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060 [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
113. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006 Nov;108(11):985.
114. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J* [Internet]. 2017 Sep 1;47(9):1026–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/imj.13523>
115. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde busca regularizar distribuição do Soliris. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2018/setembro/ministerio-da-saude-busca-regularizar-distribuicao-do-soliris>
116. Controladoria-Geral da União (CGU). RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020; Available from: <https://eaud.cgu.gov.br/relatorios/download/1130821>
117. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Medicamento eculizumabe permanece como opção de tratamento para pacientes com doença rara no SUS. 2021; Available from: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/medicamento-eculizumabe-permanece-como-opcao-de-tratamento-para-pacientes-com-doenca-rara-no-sus>
118. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2021; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210701_relatorio_eculizumabe_hpn_cp_61.pdf
119. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2018; Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>
120. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). New drug: Ravulizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Aust Prescr*. 2022;45(2):66.
121. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. New treatment for Australians with rare blood disease. 2022.
122. Les ASUR. ULTOMIRIS 100 mg/ml. 2022;
123. TRANSPARENCE-HAS CD LA. Ommission de la. 2019;1–27.
124. (AIFA) IMA. Ultomiris registro.
125. Sgb V. Beschluss Ultomiris. 2022;2009(49):2–7.
126. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):366–70.
127. Farhana A, Lappin S. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase.

11 APÊNDICES

12 Apêndice I: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados no dia 20/03/2023
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees 60 #2 ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold"):ti,ab,kw OR ("Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal"):ti,ab,kw OR ("Marchiafava-Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Marchiafava Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Syndrome, Marchiafava-Micheli"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal"):ti,ab,kw OR ("Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw 284 #3 ("ravulizumab"):ti,ab,kw OR ("ALXN-1810"):ti,ab,kw OR ("ALXN1810"):ti,ab,kw OR ("Ultomiris"):ti,ab,kw OR ("ALXN1210"):ti,ab,kw OR ("ALXN-1210"):ti,ab,kw 131 #4 #1 OR #2 284 #5 #3 AND #4 98	107
Embase	(('hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal cold':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, cold':ti,ab,kw OR 'cold paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, cold paroxysmal':ti,ab,kw OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal':ti,ab,kw OR 'marchiafava-micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'marchiafava micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'syndrome, marchiafava-micheli':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, nocturnal':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, nocturnal paroxysmal':ti,ab,kw OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw) AND 'ravulizumab':ti,ab,kw OR 'alxn-1810':ti,ab,kw OR 'alxn1810':ti,ab,kw OR 'ultomiris':ti,ab,kw OR 'alxn1210':ti,ab,kw OR 'alxn-1210':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	252
Lilacs	((("Hemoglobinuria, Paroxysmal") OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria") OR ("Paroxysmal Cold Hemoglobinuria") OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold") OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold") OR ("Cold Paroxysmal Hemoglobinuria") OR ("Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal") OR ("Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria") OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal") OR ("Marchiafava-Micheli Syndrome") OR ("Marchiafava Micheli Syndrome") OR ("Syndrome, Marchiafava-Micheli") OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal") OR ("Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal") OR ("Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria")) AND (("ravulizumab") OR ("ALXN-1810") OR ("ALXN1810") OR ("Ultomiris") OR ("ALXN1210") OR ("ALXN-1210"))	0
MedLine via PubMed	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR "hemoglobinuria paroxysmal"[Text Word] OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[Text Word] OR "Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"[Text Word] OR "hemoglobinuria paroxysmal cold"[Text Word] OR "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"[Text Word] OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"[Text Word] OR "hemoglobinuria paroxysmal nocturnal"[Text Word] OR "marchiafava micheli syndrome"[Text Word] OR "marchiafava micheli syndrome"[Text Word] OR "paroxysmal hemoglobinuria nocturnal"[Text Word] OR "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"[Text Word]) AND ("ravulizumab"[Supplementary Concept] OR "ravulizumab"[Text Word] OR "Ultomiris"[Text Word] OR "ALXN1210"[Text Word])	78

Apêndice II: Estudos excluídos e lidos na íntegra

Nº	Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Brodsky, R. A.; De Latour, R. P.; Rottinghaus, S. T.; Röth, A.; Risitano, A. M.; Weitz, I. C.; Hillmen, P.; Maciejewski, J. P.; Szer, J.; Lee, J. W.; Kulasekararaj, A. G.; Volles, L.; Damokosh, A. I.; Ortiz, S.; Shafner, L.; Liu, P.; Hill, A.; Schrezenmeier, H.;	2021	Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Desfecho errado, caracterização da formação de BHT
2	Kulasekararaj, A.; Glasmacher, A.; Liu, P.; Szer, J.; Araten, D.; Rauch, G.; Gwaltney, C.; Sierra, J. R.; Lee, J. W.;	2022	Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Desfecho errado, avaliação da doença
3	Schrezenmeier, H.; G; hi, S.; Kulasekararaj, A.; Mitchell, L.; Sicre De Fontbrune, F.; Devos, T.; Okamoto, S.; Wells, R.; Rottinghaus, S.; Liu, P.; et al.;	2020	One-year efficacy of ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors	Tipo de publicação errada, review de especialista
4	Schwartz, C. E.; Stark, R. B.; Borowiec, K.; Nolte, S.; Myren, K. J.;	2021	Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Desfecho errado, utilização de análise diferente da pré-especificada
5	Stern, R. M.; Connell, N. T.;	2019	Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação errada, review de especialista
6	Yenerel, M. N.; Sicre de Fontbrune, F.; Platek, C.; Sahin, F.; Füreder, W.; Ortiz, S.; Ogawa, M.; Ozol-Godfrey, A.; Sierra, J. R.; Szer, J.;	2022	Phase 3 Study of Subcutaneous Versus Intravenous Ravulizumab in Eculizumab-Experienced Adult Patients with PNH: Primary Analysis and 1-Year Follow-Up	Desfecho errado, desfechos de avaliação de dose diferente da picos
7	Kaiser, K.; Yount, S. E.; Martens, C. E.; Webster, K. A.; Shaunfield, S.; Sparling, A.; Peipert, J. D.; Cella, D.; Rottinghaus, S. T.; Donato, B. M. K.; Wells, R.; Tomazos, I.;	2020	Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ(©))	Desfecho errado, desfechos de avaliação de dose diferente da picos

Apêndice III: Estudos excluídos na leitura de título e abstract

c	Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
1	_ ³	2012	Ravulizumab	Tipo de publicação
2	_ ⁴	2022	Ravulizumab (ULTOMIRIS®) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Tipo de publicação
3	Aggarwal, R.; Cavagna, L.; Iikuni, N.; Rakhade, S.;	2022	Design of a Global Phase 2/3 Randomized, Placebo-Controlled Trial of Ravulizumab in Adult Dermatomyositis	Tipo de publicação
4	Alashkar, F.; Dampmann, M.; Herich-Terhürne, D.; Chapot, V.; Dührsen, U.; Rottinghaus, S. T.; Röth, A.;	2018	Meningococcal-Septicemia and its resolution in a patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) receiving ALXN1210, a complement C5 inhibitor	Tipo de publicação
5	Alashkar, F.; Klocke, O.; Dührsen, U.; Röth, A.;	2018	Thrombotic storm leading to the diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
6	Alashkar, F.; Rottinghaus, S.; Vance, C.; Herich-Terhürne, D.; Dührsen, U.; Assert, R.; Röth, A.;	2020	No evidence for hypogammaglobulinemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with ravulizumab	Tipo de publicação
7	Al-Dosari, Y.; Al-Zahrani, H.; Al-Mohareb, F.; Hashmi, S.;	2021	Pregnancy with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case series with review of the literature	Tipo de publicação

³ Informação sobre o autor indisponível. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

⁴ Informação sobre o autor indisponível. *Prescrire International* 2022 31:242 (267-).

8	Anderson, S.; Talbird, S. E.; Fishman, J.; Mody-Patel, N.; Sarda, S. P.	2022	POSB145 Budget Impact of Pegcetacoplan, a Complement C3 Inhibitor, for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in US Adults	Tipo de publicação e de medicamento
9	Araten, D. J.; Belmont, H. M.; Schaefer-Cuttillo, J.; Iyengar, A.; Mattoo, A.; Reddy, R.	2020	Mild Clinical Course of COVID-19 in 3 Patients Receiving Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting C5 Complement for Hematologic Disorders	Tipo de publicação
10	Ariceta, G.; Dixon, B. P.; Kim, S. H.; Kapur, G.; Mauch, T. J.; Ortiz, S.; Vallee, M.; Denker, A. E.; Kang, H. G.; Greenbaum, L. A.	2020	Efficacy and safety of ravulizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment: 26-week and 1-year data	Tipo de publicação
11	Baral, A. J.; McKinley, C.; Fellows, R.; Hallam, T.; Cox, T.; Payne, D.; Richards, S.; Pike, A.; Kelly, R.; Griffin, M.; Hillmen, P.; Marchbank, K.; Kavanagh, D.; Newton, D.; Harris, C.	2022	COMMON VARIANTS IN COMPLEMENT PROTEINS, C3 AND CR1, ENHANCE COMPLEMENT ATTACK ON PNH ERYTHROCYTES AND INCREASE RISK FOR EXTRAVASCULAR HAEMOLYSIS	Tipo de publicação e de medicamento
12	Barcellini, W.; Fattizzo, B.; Quattrocchi, L.; Giannotta, J. A.; Aydin, S.; Barone, F.; Carbone, C.; Beggiato, E.; Bianchi, P.; Di Bona, E.; Notaro, R.; Iori, A. P.	2020	COVID-19 Infection in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italy	Tipo de população
13	Bektas, M.; Copley-Merriman, C.; Khan, S.; Sarda, S. P.; Shammo, J. M.	2020	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs	Tipo de publicação
14	Bernuy-Guevara, C.; Chehade, H.; Muller, Y. D.; Vionnet, J.; Cachat, F.; Guzzo, G.; Ochoa-Sangrador, C.; Alvarez, F. J.; Teta, D.; Martín-García, D.; Adler, M.; de Paz, F. J.; Lizaraso-Soto, F.; Pascual, M.; Herrera-Gómez, F.	2020	The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies	Tipo de publicação
15	Bhak, R. H.; Mody-Patel, N.; Baver, S. B.; Kunzweiler, C.; Yee, C. W.; Sundaresan, S.; Swartz, N.; Duh, M. S.; Krishnan, S.; Sarda, S. P.	2021	Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison	Tipo de publicação e de medicamento
16	Bhak, R.; Mody-Patel, N.; Baver, S.; Kunzweiler, C.; Yee, C.; Sundaresan, S.; Swartz, N.; Duh, M. S.; Krishnan, S.; Sarda, S.	2021	COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF PEGCETACOPLAN VERSUS RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON USING 26 WEEK PEGASUS PHASE 3 TRIAL DATA	Tipo de publicação e de medicamento
17	Brodsky, R. A.	2020	A complementary new drug for PNH	Tipo de publicação
18	Brodsky, R. A.	2021	How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
19	Burke, J.; Eckwright, D.; Broderick, K.; Fishman, J.; Gleason, P.	2022	Real-world analysis of C5 inhibitor administration characteristics, resource utilization, and total cost of care among ravulizumab-treated PNH patients using integrated medical and pharmacy claims	Tipo de publicação
20	Burke, J.; Sahli, B.; Broderick, K.; Gleason, P.	2021	PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF C5 INHIBITORS AND COST ASSESSMENT	Tipo de publicação
21	Cavagna, L.; Aggarwal, R.; Iikuni, N.; Rakhade, S.	2022	DESIGN of A GLOBAL PHASE 2/3 RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL EVALUATING the EFFICACY and SAFETY of RAVULIZUMAB in ADULTS with DERMATOMYOSITIS	Tipo de publicação
22	Chen, X.; Cheng, X.; Liu, Q.; Muppa, S.; Parker, C.; Zhu, F.; Raman, K.; Kotian, P. L.; Babu, Y. S.	2020	Preclinical Characterization of BCX9930, a Potent Oral Complement Factor D Inhibitor, Targeting Alternative Pathway-Mediated Diseases Including Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
23	Cheng, L.; Zhang, R.; Gao, Q.; Ma, H.; Liu, H.; He, G.; Li, J.	2020	A Novel pH Dependent C5 Monoclonal Antibody with Better Developability	Tipo de publicação
24	Cheng, W. Y.; Fishman, J.; Yenikomshian, M.; Mahendran, M.; Kunzweiler, C.; Vu, J. D.; Duh, M. S.	2022	HSD77 Real-World Dosing Patterns of Eculizumab-Naïve and Eculizumab-Experienced Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Ravulizumab in the US	Tipo de publicação
25	Cheng, W. Y.; Sarda, S. P.; Mody-Patel, N.; Krishnan, S.; Yenikomshian, M.	2022	Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population	Tipo de medicamento

	Kunzweiler, C.; Vu, J. D.; Cheung, H. C.; Duh, M. S.			
26	Chung, C.	2021	New Therapeutic Targets and Treatment Options for Thrombotic Microangiopathy: Caplacizumab and Ravulizumab	Tipo de publicação
27	Cone, J.; Kimmel, L.; Zhang, Y.; Johnson, K.; Sheridan, D.; Tamburini, P.	2020	Formation of multivalent complexes in the presence of more than one conventional antibody to complement factor C5	Tipo de publicação
28	Connell, N. T.	2019	Ravulizumab: a complementary option for PNH	Tipo de publicação
29	Davidson, M.; Mathis, A.; Mair, S.; Gesty-Palmer, D.; Cornpropst, M.; Sheridan, W. P.; Chen, X.; Reynolds, D.; Parker, C.; Babu, Y. S.	2020	BCX9930, an Oral Factor D Inhibitor, for the Potential Treatment of Alternative Pathway Mediated Diseases: Interim Results of a Phase 1 Study in Healthy Subjects	Tipo de publicação
30	Desai, D.; Mulherin, B. P.; Yeh, M.; Al-Adhami, M.; Savage, J.; Dingli, D.	2022	MDS-111 Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Two Phase 3 Clinical Trials	Tipo de publicação e de medicamento
31	Desai, D.; Wong, R.; Al-Adhami, M.; Savage, J.; Horneff, R.; Yeh, M.; Dumagay, T.; Gomez-Almaguer, D.	2022	MDS-113 Pegcetacoplan Rapidly Stabilizes Complement-Inhibitor Naïve Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Experiencing Hemolysis With Acute Hemoglobin Decreases: A Post Hoc Analysis from the Phase 3 PRINCE Trial	Tipo de publicação e de medicamento
32	Desai, D.; Wong, R.; Fishman, J.; Wilson, K.; Yeh, M.; Hakimi, Z.; Yee, C.; Huynh, L.; Duh, M. S.	2022	MDS-254 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Pegcetacoplan using PRINCE Trial Data versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de medicamento
33	Devalaraja-Narashimha, K.; Ni, Y. G.; Huang, C.; Wang, M. D.; Chaudhari, U.; Prasad, S.; Harari, O.; Rankin, A. J.; Morton, L.; Weyne, J.	2019	Pozelimab, a Human Antibody Against Complement Factor C5, Demonstrates Robust Inhibition of Alternative Complement Activity Both in Normal Human Serum and in Phase I Normal Healthy Volunteers	Tipo de medicamento
34	Devin Peipert, J.; Griffin, M.; Kulasekararaj, A.; Yount, S.; Martens, C.; Sparling, A.; Webster, K. A.; Cella, D.; Tomazos, I.; Ogawa, M.; Yu, J.; Hill, A.; Kaiser, K.	2020	Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results of a patient survey of ravulizumab (ALXN1210) and eculizumab in the UK	Tipo de publicação
35	Dingli, D.; Matos, J. E.; Lehrhaupt, K.; Krishnan, S.; Yeh, M.; Fishman, J.; Sarda, S. P.; Baver, S. B.	2021	Clinical Burden of Illness Survey Results for U.S. Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving C5 Inhibitors	Tipo de publicação
36	Dingli, D.; Matos, J. E.; Lehrhaupt, K.; Krishnan, S.; Yeh, M.; Fishman, J.; Sarda, S. P.; Baver, S. B.	2022	The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey	Tipo de publicação
37	Dingli, D.; Matos, J.; Lehrhaupt, K.; Krishnan, S.; Yeh, M.; Fishman, J.; Sarda, S.; Baver, S.	2021	WORK PRODUCTIVITY LOSS AND QUALITY OF LIFE IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AMONG PATIENTS RECEIVING C5 INHIBITORS IN THE UNITED STATES	Tipo de publicação
38	Dingli, D.; Matos, J.; Lehrhaupt, K.; Krishnan, S.; Yeh, M.; Fishman, J.; Sarda, S.; Baver, S.	2021	CLINICAL BURDEN OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AMONG PATIENTS RECEIVING C5 INHIBITORS IN THE UNITED STATES	Tipo de publicação
39	Dingli, D.; Messer, J.; Mohd Sani, J.; Sherman, A.; Sarode, R.	2022	CHARACTERIZING BLOOD TRANSFUSION BURDEN IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS FROM A PATIENT CHART AUDIT SURVEY	Tipo de publicação
40	Dingli, D.; Yeh, M.; Al-Adhami, M.; Min, J.; Savage, J.; Weitz, I.	2022	INCREASED D-DIMER NORMALIZATION AND REDUCED INCIDENCE OF THROMBOSIS IN PEGCETACOPLAN-TREATED PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: WEEK 48 INTERIM RESULTS FROM THE 307 LONG-TERM EXTENSION STUDY	Tipo de publicação e de medicamento
41	Doll, H.; Coşkun, U.; Hartford, C.; Tomazos, I.	2021	Concept confirmation of the Treatment Administration Satisfaction Questionnaire (TASQ) in rare paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
42	Fattizzo, B.; Kulasekararaj, A. G.	2020	Second-Generation C5 Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
43	Fattizzo, B.; Motta, I.	2022	Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies	Tipo de publicação e de medicamento
44	Fishman, J.; Kuranz, S.; Yeh, M.; Brzozowski, K.; Chen, H.	2022	Breakthrough Haemolysis Rates Among Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Who Switched From Eculizumab to Ravulizumab Treatment: A Real-World Analysis	Tipo de publicação

45	Fishman, J.; Kuranz, S.; Yeh, M.; Brzozowski, K.; Chen, H.	2022	A REAL-WORLD ANALYSIS OF HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO RECEIVED TREATMENT WITH RAVULIZUMAB	Tipo de publicação
46	Frieri, C.; Peffault de Latour, R.; Sicre De Fontbrune, F.	2022	Emerging drugs for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação e de medicamento
47	Füreder, W.; Valent, P.	2020	Switching From High-Dose Eculizumab to Ravulizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Report	Tipo de publicação
48	Gavrilaki, E.; de Latour, R. P.; Risitano, A. M.	2022	Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond	Tipo de publicação e de medicamento
49	Gembillo, G.; Bellinghieri, G.; Savica, V.; Satta, E.; Salvo, A.; Santoro, D.	2022	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria from the first case to the current complement inhibition therapies	Tipo de publicação
50	Gembillo, G.; Bellinghieri, G.; Savica, V.; Satta, E.; Siligato, R.; Salvo, A.; Santoro, D.	2020	History and future perspectives of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
51	Gembillo, G.; Siligato, R.; Cernaro, V.; Santoro, D.	2020	Complement Inhibition Therapy and Dialytic Strategies in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Nephrologist's Opinion	Tipo de publicação
52	Gerber, G. F.; Yuan, X.; Yu, J.; Cher, B. A. Y.; Braunstein, E. M.; Chaturvedi, S.; Brodsky, R. A.	2021	COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
53	Gerber, G.; DeZern, A.; Chaturvedi, S.; Brodsky, R.	2021	Recurrent thromboembolic risk in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients not on anticoagulation treated with terminal complement inhibition	Tipo de publicação
54	Giannotta, J. A.; Fattizzo, B.; Girmenia, C.; Ielo, C.; Metafuni, E.; Visentin, A.; Bianchi, P.; Apolito, V.; Beggato, E.; Di Bona, E.; Sica, S.; Iori, A. P.; Barcellini, W.	2021	Sars-Cov-2 Vaccination in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Italian Multicenter Survey	Tipo de população
55	Gomez-Almaguer, D.; Wong, R.; Dumagay, T.; Al-Adhami, M.; Savage, J.; Hakimi, Z.; Bogdanovic, A.	2022	EFFECT OF PEGCETACOPLAN ON QUALITY OF LIFE IN COMPLEMENT-INHIBITOR NAÏVE PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS FROM THE PHASE 3 PRINCE STUDY	Tipo de publicação e de medicamento
56	Gotoh, A.	2020	[A reference guide for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent updates and points of medical treatment]	Tipo de publicação
57	Greenbaum, L. A.; Fujita, N.; Adams, B. V.; Aris, A. M.; Ogawa, M.; Ortiz, S.; Vallee, M.; Tanaka, K.	2020	Efficacy and safety of ravulizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab: 26-week and 1-year data	Tipo de publicação
58	Griffin, M.; Hillmen, P.; Szer, J.; Weitz, I. C.; R th, A.; H chsmann, B.; Panse, J.; Usuki, K.; Kiladjian, J. J.; De Castro, C. M.; Nishimori, H.; Tan, L.; Hamdani, M.; Deschatelets, P.; Francois, C.; Grossi, F.; Risitano, A.; De Latour, R. P.	2021	Results of the Pegasus Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação e de medicamento
59	Gurnari, C.; Nautiyal, I.; Pagliuca, S.	2021	Current Opinions on the Clinical Utility of Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
60	Gurnari, C.; Pagliuca, S.; Kewan, T.; Bahaj, W.; Nautiyal, I.; Haddad, C.; Mori, M.; Visconte, V.; Maciejewski, J. P.	2021	Is Nature Truly Healing Itself? Spontaneous Remissions and Clonal Replacement in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
61	Hakimi, Z.; Wilson, K.; McAughey, E.; Pochopien, M.; Wojciechowski, P.; Toumi, M.; Knight, C.; Sarda, S. P.; Patel, N.; Wiseman, C.; de Castro, N. P.; Nazir, J.; Kelly, R. J.	2022	The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting	Tipo de publicação e de medicamento
62	Heo, Y. A.	2022	Pegcetacoplan: A Review in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria	Tipo de medicamento
63	Hill, A.; Piatek, C. I.; De Latour, R. P.; Wong, L. L. L.; Wells, R. A.; Brodsky, R. A.; Kim, J. S.; Nishimura, J.; Kuriakose, P.; Pavani, R.; Liu, P.; Ortiz, S.	2019	Breakthrough hemolysis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: Results of a 52-week extension from two phase 3 studies	Tipo de publicação

	Schrezenmeier, H.; Lee, J. W.; Kulasekararaj, A			
64	Hoffman, K.; Machaidze, Z.; Yeh, M.; Weitz, I. C.	2021	Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients: An Extension Study	Tipo de medicamento
65	Hoy, S. M.	2021	Pegcetacoplan: First Approval	Tipo de medicamento
66	Ishiyama, K.; Nakao, S.; Usuki, K.; Yonemura, Y.; Ikezoe, T.; Uchiyama, M.; Mori, Y.; Fukuda, T.; Okada, M.; Fujiwara, S. I.; Noji, H.; Rottinghaus, S.; Aguzzi, R.; Yokosawa, J.; Nishimura, J. I.; Kanakura, Y.; Okamoto, S.	2020	Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients	Tipo de população
67	Ishiyama, K.; Usuki, K.; Ikezoe, T.; Gotoh, A.; Myren, K. J.; Tomazos, I.; Shimono, A.; Ninomiya, H.; Sakurai, M.; Nakao, S.; Nishimura, J. I.	2023	[Japanese patient preferences between ravulizumab and eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]	Tipo de desfecho
68	Jang, J. H.; Hill, A.; Ni, Y. G.; Wang, M. D.; Chaudhari, U.; Prasad, S.; Harari, O.; Rankin, A. J.; Morton, L.; Weyne, J.; Weinreich, D. M.; Yancopoulos, G. D.; Hillmen, P.	2020	Pozelimab inhibits hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Tipo de medicamento
69	Jang, J. H.; Weyne, J.; Chaudhari, U.; Harari, O.; Miller, J.; Dain, B.; Meagher, K. A.; Rodgers, M. L.; Perlee, L.; Morton, L.; Weinreich, D. M.; Yancopoulos, G. D.; Griffin, M.	2021	Pozelimab, a Human Monoclonal Antibody Against Complement Factor C5, Provided Inhibition of Intravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação e de medicamento
70	Jang, J. H.; Wong, L. L.; Ko, B. S.; Yoon, S. S.; Li, K.; Rozenberg, I.; Nidamarthy, P. K.; Chawla, R.; Junge, G.; Yap, E. S.	2021	12-Month Analysis of a Phase 2 Study of Iptacopan (LNP023) Monotherapy for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de medicamento
71	Kaufman, M. B.	2019	Pharmaceutical Approval Update	Tipo de publicação
72	Kavanagh, D.; Greenbaum, L.; Bagga, A.; Chen, C. W.; Karki, R.; Vasudevan, S.; Dahlke, M.; Fakhouri, F.	2022	POS-035 A PHASE 3 STUDY TO SUPPORT IPTACOPAN REGISTRATION IN ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (aHUS): OVERVIEW OF APPELHUS STUDY DESIGN CONSIDERATIONS	Tipo de publicação
73	Khoo, C. M.; Song, X.; Wu, Q.; Cox, G. F.	2022	A PHASE 1 SINGLE ASCENDING DOSE STUDY OF CAN106, A LONG-ACTING ANTI-C5 COMPLEMENT MONOCLONAL ANTIBODY IN CLINICAL DEVELOPMENT FOR PNH AND OTHER COMPLEMENT-MEDIATED DISEASES	Tipo de publicação
74	Kimura, M.; Nishiyama, Y.; Ueda, H.; Kitajo, A.; Arimatsu, T.; Kuboki, M.; Takahata, A.; Saito, M.; Sakashita, C.; Okada, K.; Umezawa, Y.; Nagao, T.; Yamamoto, M.; Tohda, S.; Tanabe, M.; Mori, T.; Nogami, A.	2022	[Perioperative management of laparoscopic cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria undergoing ravulizumab treatment]	Tipo de desfecho
75	Kolbin, A.; Velum, I.; Balykina, Y.; Proskurin, M.	2020	PRO27 Pharmacoeconomic Prospects for the Use of Ravulizumab in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
76	Krishnan, S.; El Mehdi, D.; Kunzweiler, C.; Wu, M.; Sundaresan, S.; Huynh, L.; Duh, M. S.	2020	PRO88 LITERATURE REVIEW OF FATIGUE-SCALES AND ASSOCIATION WITH CLINICALLY MEANINGFUL IMPROVEMENTS IN OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH AND WITHOUT PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA	Tipo de publicação
77	Kubal, T.; Mulherin, B.; Yeh, M.; Al-Adhami, M.; Savage, J.; Dingli, D.	2022	Pegcetacoplan treatment meaningfully improves quality of life and fatigue in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from two phase 3 clinical trials	Tipo de medicamento
78	Kulagin, A.; Chonat, S.; Maschan, A.; Bartels, M.; Buechner, J.; Punzala, R.; Richards, M.; Ogawa, M.; Hicks, E.; Yu, J.; Baruchel, A.; Kulasekararaj, A. G.	2021	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of ravulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Interim analysis of a phase 3, openlabel study	Tipo de desfecho

79	Kulasekararaj, A. G.; Brodsky, R. A.; Nishimura, J. I.; Patriquin, C. J.; Schrezenmeier, H.	2022	The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
80	Kulasekararaj, A.; Brodsky, R.; Griffin, M.; Kulagin, A.; Ogawa, M.; Wang, J.; Mujeebuddin, A.; Nishimura, J. I.; De Latour, R. P.; Szer, J.; Lee, J. W.	2022	LONG-TERM COMPLEMENT INHIBITION AND SURVIVAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: AN INTERIM ANALYSIS OF THE RAVULIZUMAB CLINICAL TRIALS	Tipo de publicação
81	Kulasekararaj, A.; Furedi, W.; G. hi, S.; Cornpropst, M.; Dobo, S.; Farmer, M.; Kargl, D.; Sheridan, W. P.; Griffin, M.; Risitano, A.	2021	BCX9930, An oral factor d inhibitor, controls extravascular hemolysis and alleviates associated symptoms in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria inadequately controlled on c5 inhibitors	Tipo de publicação
82	Kulasekararaj, A.; Glasmacher, A.; Liu, P.; Szer, J.; Araten, D.; Rauch, G.; Gwaltney, C.; Sierra, J. R.; Lee, J. W.	2022	Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
83	Kulasekararaj, A.; Griffin, M.; Langemeijer, S.; Usuki, K.; Kulagin, A.; Ogawa, M.; Yu, J.; Mujeebuddin, A.; Nishimura, J. I.; Lee, J. W.; Latour, R. P. D.	2021	Safety of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Study 301/302 2-year results	Tipo de publicação
84	Kulasekararaj, A.; Hill, A.; Langemeijer, S.; Wells, R. A.; Gonzalez-Fern; ez, F. A.; Gaya, A.; Gutierrez, E. O.; Piatek, C. I.; Mitchell, L. D.; Usuki, K.; Bosi, A.; Brodsky, R. A.; Ogawa, M.; Yu, J.; Ortiz, S.; Röth, A.; Lee, J. W.; De Latour, R. P.	2019	One-year efficacy and safety from a phase 3 trial of ravulizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving prior eculizumab treatment	Tipo de publicação
85	Kulasekararaj, A.; Malherbe, J. L. R.; McDonald, A.; Cornpropst, M.; Collis, P.; Davidson, M.; Chen, X.; Tower, K.; Gesty-Palmer, D.; Sheridan, W. P.; Risitano, A.	2020	BCX9930, a Potent, Selective, Oral Factor D Inhibitor, Demonstrates Proof-of-Concept As Monotherapy in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
86	Kulasekararaj, A.; Risitano, A.; Lee, J. W.; Huang, M.; Nishimura, J. I.; Ramirez-Santiago, A.; Brodsky, R.	2020	Phase 3 Study of Danicopan, an Oral Complement Factor D Inhibitor, As Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Clinically Evident Extravascular Hemolysis	Tipo de medicamento
87	Kulasekararaj, A.; Risitano, A.; Roth, A.; He, G.; Pu, J.; Wright, L.; Appius, A.; Sostelly, A.; Sreckovic, S.; Stanzel, S. F.; Munir, T.; Nishimura, J. I.	2021	Two currently recruiting phase iii trials: Commodore 1 and 2 evaluating crovalimab vs eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without current anti- complement therapy	Tipo de publicação
88	Ladwig, P. M.; Willrich, M. A. V.	2021	Ravulizumab: Characterization and quantitation of a new C5 inhibitor using isotype specific affinity purification and high-resolution mass spectrometry	Tipo de desfecho
89	Lee, J. W.; Bachman, E. S.; Aguzzi, R.; Jang, J. H.; Kim, J. S.; Rottinghaus, S. T.; Shafner, L.; Szer, J.	2016	Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Interim analysis of a dose-escalation study	Tipo de publicação
90	Lee, J. W.; Bachman, E.; Aguzzi, R.; Jang, J. H.; Kim, J. S.; Rottinghaus, S. T.; Shafner, L.; Szer, J.	2016	ALXN1210, A long-acting C5 inhibitor, results in rapid and sustained reduction of LDH with a monthly dosing interval in patients with PNH: Preliminary data from a dose-escalation study	Tipo de publicação
91	Lee, S. E.; Lee, J. W.	2021	Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
92	Legendre, C.; Rebecca Sberro, Soussan; Zuber, J.	2021	Ravulizumab for the Treatment of aHUS in Adults: Improving Quality of Life	Tipo de população
93	Levy, A. R.; Dysart, L.; Patel, Y.; Briggs, A.; Schneider, J.; Myren, K. J.; Tomazos, I.	2019	Comparison of Lost Productivity Due to Eculizumab and Ravulizumab Treatments for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in France, Germany, Italy, Russia, Spain, the United Kingdom, and the United States	Tipo de publicação
94	Levy, A.; Patel, Y.; Briggs, A.; Somera-Molina, K.; Myren, K.; Tomazos, I.	2021	PRELIMINARY COMPARISON OF TIME SPENT IN THERAPY ATTRIBUTABLE TO TREATMENT STANDARDS FOR PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA BETWEEN THE UNITED STATES AND THREE EUROPEAN COUNTRIES	Tipo de publicação
95	Levy, A.; Wang, A.; Patel, Y.	2022	EE100 Treatment-Related Lost Productivity in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Comparison of Investigational Subcutaneous Ravulizumab and Pegcetacoplan in the United States	Tipo de medicamento

96	Lloyd, A. J.; Gallop, K.; Ali, S.; Myren, K. J.; Sierra, J. R.; Anokhina, K.; Patriquin, C.; Hill, A.; Tomazos, I.	2019	PSY9 PREFERENCE WEIGHTS FOR QUALITY-ADJUSTED LIFE-YEARS ESTIMATION FOR TREATMENTS OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN THE UNITED KINGDOM	Tipo de publicação
97	Madan, T.; Jindal, S.; Garg, J.; Saharia, P.	2022	EE603 Economic Evaluation of C5 Inhibitors in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria – A Systematic Literature Review	Tipo de publicação
98	Matos, J. E.; Mnif, T.; Costantino, H.; Lehrhaupt, K.; Le Calve, P.; Sarda, S. P.; Bayer, S. B.; Fishman, J.; Hakimi, Z.; Nazir, J.; Persson, E.; Desgraz, R.; Lui, B.; Panse, J.	2022	POSB353 Quality of Life and Symptom Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States and Europe	Tipo de publicação
99	McEnery-King, A. C.; Monteleone, J. P. R.; Kazani, S. D.; Ortiz, S. R.	2021	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ravulizumab in Adults with Severe Coronavirus Disease 2019	Tipo de população
100	McKeage, K.	2019	Ravulizumab: First Global Approval	Tipo de publicação
101	McKeage, K.; Lyseng-Williamson, K. A.	2019	Ravulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a profile of its use	Tipo de publicação
102	Messer, J.; Rosenblatt, J.; Kaiser, K.; Sherman, A.	2022	Current treatment satisfaction and unmet needs in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An analysis of patient and physician perspectives	Tipo de publicação
103	Mohamed, M. S.; Salama, A.; Hashem, A.; Hussein, A.; Balmer-Swain, M.	2022	Cardiac Arrest Secondary to Inferior STSegment Elevation Myocardial Infarction in Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and COVID 19 Infection	Tipo de população
104	Mujeebuddin, A.; Mitchell, D.; Larouche, R.; Yu, Z. X.; Zhang, Y.; Patel, R.; Lasaro, M.; Bouchard, K.; Andrien, B.; Wang, Y.; Tamburini, P.; Macdonald, S.; Sheridan, D.; Soni, P.	2015	First in human single-ascending dose study: Safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervalsleonardo sahelijo, MD,1	Tipo de publicação
105	Mulherin, B.; Yeh, M.; Al-Adhami, M.; Savage, J.; Dingli, D.	2022	Hemoglobin, lactate dehydrogenase, and facit-fatigue normalization rates in patients treated with pegcetacoplan: Results from the pegasus and prince phase 3 clinical trials	Tipo de medicamento
106	Nagalla, S.; Hill, A.; Royston, M.; Tomazos, I.	2021	Ravulizumab and eculizumab reduce transfusions in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evidence from three real-world databases: Trinetx us emr, trinetx us claims and komodo health	Tipo de publicação
107	Nishimura, J. I.	2020	[Antibody therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]	Tipo de publicação
108	Nishimura, J. I.	2021	[Novel therapeutics for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]	Tipo de publicação
109	Nishimura, J. I.	2020	[Antibody therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]	Tipo de publicação
110	Nishimura, J. I.	2021	[Current treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and prospects for new therapeutic agents in the future]	Tipo de publicação
111	Nishimura, J. I.; Usuki, K.; Ramos, J.; Ichikawa, S.; Hernández-Sánchez, J.; Kiialainen, A.; Sostelly, A.; De Latour, R. P.; Paz-Priel, I.; Röth, A.	2020	Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and complement C5 polymorphism - Experience from the phase I/II COMPOSER study	Tipo de medicamento
112	O'Connell, T.; Buessing, M.; Johnson, S.; Tu, L.; Thomas, S. K.; Tomazos, I.	2020	Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de desfecho
113	Panse, J.; Daguidau, N.; Okuyama, S.; De Latour, R. P.; Schafhausen, P.; Straetmans, N.; Al-Adhami, M.; Ajayi, T.; Persson, E.; Yeh, M.; Wong, R.	2022	NORMALIZATION OF HEMATOLOGIC AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MARKERS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH PEGCETACOPLAN AND BASELINE HEMOGLOBIN AT OR ABOVE 10 G/DL	Tipo de medicamento
114	Panse, J.; Matos, J. E.; Mnif, T.; Lehrhaupt, K.; Sarda, S. P.; Bayer, S. B.; Fishman, J.; Hakimi, Z.; Nazir, J.; Persson, E.; Birkmose, J. C.	2021	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving c5 inhibitors in Europe	Tipo de publicação
115	Panse, J.; Sicre de Fontbrune, F.; Burmester, P.; Piggin, M.; Matos, J. E.; Costantino, H.; Wilson, K.	2022	The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life	Tipo de publicação

	Hakimi, Z.; Nazir, J.; Desgraz, R.; Fishman, J.; Persson, E.; Kulasekararaj, A.			
116	Patriquin, C. J.; Kuo, K. H. M.	2019	Ecuzumab and Beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics	Tipo de publicação
117	Peffault de Latour, R.; Brodsky, R. A.; Ortiz, S.; Risitano, A. M.; Jang, J. H.; Hillmen, P.; Kulagin, A. D.; Kulasekararaj, A. G.; Rottinghaus, S. T.; Aguzzi, R.; Gao, X.; Wells, R. A.; Szer, J.	2020	Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and ecuzumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies	Tipo de desfecho
118	Peffault De Latour, R.; Mitchell, L.; Brodsky, R. A.; Ortiz, S.; Risitano, A. M.; Jang, J. H.; Hillmen, P.; Kulagin, A. D.; Pradhan, R.; Rottinghaus, S. T.; Aguzzi, R.; Wells, R. A.; Szer, J.	2019	Ravulizumab (ALXN1210) versus ecuzumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Pharmacokinetics and pharmacodynamics observed in two Phase 3 randomized, multicenter studies	Tipo de publicação
119	Peffault De Latour, R.; Mitchell, L.; Szer, J.; Kulasekararaj, A.; Kim, J. S.; Piatek, C.; Kulagin, A.; Hill, A.; Wang, J.; Yu, J.; Ogawa, M.; Schrezenmeier, H.; Lee, J. W.	2021	Efficacy and safety of ravulizumab in older patients aged >65 years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the 301 and 302 phase 3 extension studies	Tipo de publicação
120	Peffault de Latour, R.; Roeth, A.; Kulasekararaj, A.; Scheinberg, P.; Ueda, Y.; de Castro, C. M.; Di Bona, E.; Schrezenmeier, H.; Langemeijer, S. M.; Barcellini, W.; Tavittian, S.; Panse, J.; Schafhausen, P.; Mauad, V. A.; Kerloeguen, C.; Levitch, R.; Kumar, R.; Thorburn, C.; Maitra, S.; Dahlke, M.; Risitano, A. M.	2022	Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Ecuzumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study	Tipo de medicamento
121	Peffault De Latour, R.; Hill, A.; Füreder, W.; Piatek, C.; Griffin, M.; Ogawa, M.; Wang, J.; Usuki, K.; Röth, A.; Lee, J. W.	2021	Ravulizumab reduces the risk of thrombosis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and high disease activity: 2-Year data from a phase 3, open-label study	Tipo de publicação
122	Piekarska, A.; Lew,owski, K.	2020	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — current state of knowledge, diagnostics, accessible therapies and future perspectives	Tipo de publicação
123	Pike, A.; Muus, P.; Munir, T.; Mitchell, L.; Arnold, L.; Riley, K.; Houghton, N.; Forrest, B.; Gachev, J.; Hillmen, P.; Griffin, M.	2020	COVID-19 infection in patients on anti-complement therapy: The Leeds National Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria service experience	Tipo de população
124	Pittock, S.; Allen, K.; Mashhoon, Y.; Yountz, M.	2022	A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Study Design and Methodology	Tipo de publicação
125	Quist, S. W.; Postma, A. J.; Myrén, K. J.; de Jong, L. A.; Postma, M. J.	2023	Cost-effectiveness of ravulizumab compared with ecuzumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands	Tipo de desfecho
126	Quist, S.; Postma, A. J.; Myren, K. J.; de Jong, L.; Postma, M. J.	2022	EE233 Cost-Effectiveness of Ravulizumab Compared with Ecuzumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in the Netherlands	Tipo de publicação
127	Roth, A.; Hchsmann, B.; Griffin, M.; De Castro, C. M.; Szer, J.; Usuki, K.; Soret, J.; Hamdani, M.; Ajayi, T.; Sarda, S. P.; Panse, J.	2021	Effect of Pegcetacoplan on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Pegasus Phase 3 Trial Comparing Pegcetacoplan to Ecuzumab	Tipo de medicamento
128	Risitano, A. M.; Kulasekararaj, A.; Castro, C. M. D.; Nakao, S.; Scheinberg, P.; Levitch, R.; Bermann, G.; Dahlke, M.; De Latour, R. P.	2021	PH3 Study of efficacy and safety of iptacopan (Inp023), an oral complement factor b inhibitor, in pts with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia despite anti-c5 antibody treatment	Tipo de medicamento
129	Risitano, A. M.; Marotta, S.; Ricci, P.; Marano, L.; Frieri, C.; Cacace, F.; Sica, M.; Kulasekararaj, A.; Calado, R. T.; Scheinberg, P.; Notaro, R.; De Latour, R. P.	2019	Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT	Tipo de publicação

130	Risitano, A. M.; Peffault De Latour, R.; Rottinghaus, S. T.; Hillmen, P.; Ortiz, S.; Szer, J.; Schrezenmeier, H.; Aguzzi, R.; Hill, A.; Lee, J. W.; Kulasekararaj, A. G.; Brodsky, R. A.	2019	Ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal He-moglobinuria: A prospective analysis on the deepness of C5 inhibition based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and breakthrough hemolysis observed in two phase 3 randomized, multicenter studies	Tipo de publicação
131	Risitano, A.; Jang, J. H.; Gyeong-Won, L.; Wanachiwanawin, W.; Schrezenmeier, H.; Ura, Y. Y.; Munir, T.; Pavani, R.; Wang, J.; Kulagin, A. D.; Kulasekararaj, A.; De Fontbrune, F. S.; Roth, A.	2020	Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without a history of bone marrow disorder receiving ravulizumab and eculizumab: Results from a phase 3 non-inferiority study extension	Tipo de publicação
132	Risitano, A.; Röth, A.; Hill, A.; Charbonnier, A.; Schouten, H. C.; Khaled, S.; Gutierrez, E. O.; Ogawa, M.; Yu, J.; Rottinghaus, S.; Ishiyama, K.; Kulasekararaj, A.	2019	A phase 3 study of Ravulizumab (ALXN1210) vs. Eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria currently treated with Eculizumab: subgroup analysis by transfusion history and demographics	Tipo de publicação
133	Risitano, A.; Röth, A.; Kulasekararaj, A.; Pu, J.; Nishimura, J. I.; Wright, L.; Appius, A.; Sostelly, A.; Sreckovic, S.; Vignal, C.; Munir, T.	2020	Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 1 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with Complement Inhibitors	Tipo de medicamento
134	Risitano, A.; Weitz, I. C.; De Castro, C. M.; Kiladjian, J. J.; Griffin, M.; Nishimori, H.; Hamdani, M.; Ajayi, T.; Bayer, S. B.; De Latour, R. P.	2021	Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Post hoc analysis of data from a phase 3 randomized trial (PEGASUS)	Tipo de medicamento
135	Roeth, A.; Rottinghaus, S. T.; Hill, A.; Kim, J. S.; Schrezenmeier, H.; Terriou, L.; Urbano-Ispizua, A.; Wells, R. A.; Jang, J. H.; Szer, J.; Aguzzi, R.; Bachman, E. S.; Damokosh, A. I.; Shafner, L.; Lee, J. W.	2017	Optimization of dose regimen for ALXN1210, a novel complement C5 inhibitor, in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Results of 2 phase 1/2 studies	Tipo de publicação
136	Röth, A.; Alashkar, F.; Panse, J.; Sockel, K.; Haferlach, T.; Hübel, K.; Blau, I. W.; Platzbecker, U.; Höchsmann, B.; Schrezenmeier, H.	2022		Tipo de publicação
137	Röth, A.; Hill, A.; Aguzzi, R.; Pavani, R.; Ortiz, S.; Kulasekararaj, A.; Schrezenmeier, H.; Lee, J. W.	2020	An interim analysis of a phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous ravulizumab 100 mg/ml formulation in patients with PNH	Tipo de publicação
138	Roth, A.; Risitano, A.; Jang, J. H.; Lee, G. W.; Wanachiwanawin, W.; Schrezenmeier, H.; Yonemura, Y.; Munir, T.; Pavani, R.; Aguzzi, R.; Shafner, L.; Kulagin, A.; Sicre de Fontbrune, F.	2019	Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitors receiving Ravulizumab or Eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study	Tipo de publicação
139	Roth, A.; Risitano, A.; Jang, J. H.; Lee, G. W.; Wanachiwanawin, W.; Schrezenmeier, H.; Yonemura, Y.; Munir, T.; Pavani, R.; Aguzzi, R.; Shafner, L.; Kulagin, A.; Sicre de Fontbrune, F.	2019	Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitors receiving Ravulizumab or Eculizumab: results from a phase 3 non-inferiority study	Tipo de publicação
140	Rovó, A.; Hill, A.; Piatek, C.; Peffault De Latour, R.; Wong, L. L.; Wells, R. A.; Brodsky, R. A.; Kim, J. S.; Nishimura, J.; Kuriakose, P.; Pavani, R.; Liu, P.; Ortiz, S.; Schrezenmeier, H.; Lee, J. W.; Kulasekararaj, A.	2020	Breakthrough haemolysis in ravulizumab-treated adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Results of a 52-week extension from two phase 3 studies	Tipo de publicação
141	Rovó, A.; Peffault De Latour, R.; Hill, A.; Füeder, W.; Piatek, C.; Griffin, M.; Ogawa, M.; Wang, J.; Usuki, K.; Röth, A.; Lee, J. W.	2021	Ravulizumab reduces thrombosis risk in adult PNH patients: 2-year data	Tipo de publicação
142	Rovó, A.; Simeon, L.; Gavillet, M.; Samii, K.	2022	REAL-WORLD EVIDENCE OF SAFETY AND EFFECTIVENESS OF ECULIZUMAB AND SWITCH	Tipo de publicação

	Cantoni, N.; Heim, D.; Stüssi, G.; Bissig, M.		TO RAVULIZUMAB IN A SWISS PATIENT POPULATION WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA	
143	Sakai, K.	2020	Even mild hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria could severely compromise the quality of life due to long-term sustained intolerant fatigue	Tipo de publicação
144	Santagostino, A.; Lombardi, L.; Dine, G.; Hirsch, P.; Misra, S. C.	2019	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with a Distinct Molecular Signature Diagnosed Ten Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia	Tipo de população
145	Schrezenmeier, H.; G; hi, S.; Kulasekararaj, A.; Mitchell, L.; Sicre De Fontbrune, F.; Devos, T.; Okamoto, S.; Wells, R.; Rottinghaus, S.; Liu, P.; Ortiz, S.; Shafner, L.; Lee, J. W.; Socié, G.	2020	One-year efficacy of ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors	Tipo de publicação
146	Schrezenmeier, H.; G; hi, S.; Lee, J. W.; Hill, A.; Ptushkin, V.; Pessoa, V.; Notaro, R.; Wang, J.; Ogawa, M.; Okamoto, S.; Lee Lee, L. W.; Peffault De Latour, R.; Kulasekararaj, A.	2021	Efficacy and Safety of Concomitant Use of Ravulizumab and IST in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria up to 52 Weeks	Tipo de publicação
147	Schrezenmeier, H.; Kulasekararaj, A.; Mitchell, L.; de Latour, R. P.; Devos, T.; Okamoto, S.; Wells, R.; Popoff, E.; Cheung, A.; Johnston, K.; Wang, J.; Gustovic, P.; Wang, A.; Tomazos, I.; Patel, Y.; Lee, J. W.	2022	Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomised, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
148	Schrezenmeier, H.; Lee, J. W.; Rottinghaus, S. T.; Lee Lee, L. W.; Pessoa, V.; Gual, ro, S.; Fureder, W.; Ptushkin, V.; Sicre De Fontbrune, F.; Volles, L.; Shafner, L.; Damokosh, A.; Aguzzi, R.; Pradhan, R.; Ortis, S.; Hill, A.	2019	Results from a phase 3, multicenter, noninferiority study of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab (ECU) in adult patients (pts) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) naive to complement inhibitors (CI)	Tipo de publicação
149	Schwartz, C. E.; Stark, R. B.; Borowiec, K.; Myren, K. J.	2021	No impact of Asian ethnicity on EORTC QLQ-C30 scores: Group differences and differential item functioning in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
150	Sethi, A.; Moses, R.	2021	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Cancer-Induced or Chemotherapy-Induced?	Tipo de população
151	Shammo, J.; Gajra, A.; Patel, Y.; Tomazos, I.; Kish, J.; Hill, A.; Sierra, J. R.; Araten, D.	2022	Low Rate of Clinically Evident Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with a Complement C5 Inhibitor: Results from a Large, Multicenter, US Real-World Study	Tipo de publicação
152	Shang, A.; Faghmous, I.; Drozd, D.; Katz, P.	2020	COMMODORE Cohort: A Novel, Real-World, Noninterventional Cohort Study Using a Patient-Centered Approach to Evaluate the Safety and Effectiveness of C5 Inhibitors in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
153	Sheridan, D.; Yu, Z. X.; Zhang, Y.; Patel, R.; Sun, F.; Lasaro, M. A.; Bouchard, K.; Andrien, B.; Marozsan, A.; Wang, Y.; Tamburini, P.	2018	Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action	Tipo de população
154	Shikdar, S.; Borogovac, A.; Mohamad, E.; Khaw, anah, M.	2021	COVID19 infection in a patient undergoing treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with Ravulizumab	Tipo de população
155	Sicre de Fontbrune, F.; Burmester, P.; Piggin, M.; Matos, J. E.; Costantino, H.; Wilson, K.; Hakimi, Z.; Nazir, J.; Desgraz, R.; Fishman, J.; Persson, E.; Panse, J.	2022	The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective	Tipo de publicação
156	Stern, R. M.; Connell, N. T.	2019	Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
157	Syed, S.; Khan, R.; Khurram, F.; Khan, F. H.; Safi, D.; Safi, S. U. D.	2022	Treatment of Eculizumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction	Tipo de publicação e de medicamento
158	Syed, Y. Y.	2021	Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome	Tipo de publicação e de população
159	Szlendak, U.; Budziszewska, B.; Spychalska, J.; Drozd-	2022	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment	Tipo de publicação

	Sokolowska, J.; Patkowska, E.; Nowak, J.			
160	Takahashi, H.; Mori, H.; Fukatsu, M.; Sano, T.; Harada, K.; Oikawa, M.; Takeishi, Y.; Kimura, S.; Ohkawara, H.; Shichishima, T.; Ikezoe, T.	2022	Successful management of unstable angina in a ravulizumab-treated patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
161	Tanaka, K.; Adams, B.; Aris, A. M.; Fujita, N.; Ogawa, M.; Ortiz, S.; Vallee, M.; Greenbaum, L. A.	2021	The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab	Tipo de população
162	Ter Avest, M.; Langemeijer, S. M. C.; Blijlevens, N. M. A.; van de Kar, Ncaj; Ter Heine, R.	2022	Dose optimization of subcutaneous ravulizumab is predicted to yield significant savings and to improve patient friendliness	Tipo de publicação
163	Ter Avest, M.; Langemeijer, S. M. C.; Schols, S. E. M.; Burger, D. M.; van de Kar, Ncaj; Blijlevens, N. M. A.; Kievit, W.; Ter Heine, R.	2021	The potential of individualized dosing of ravulizumab to improve patient-friendliness of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment at reduced costs	Tipo de desfecho
164	Tiller, E.; Lewis, H.; Harrison, V. A.	2022	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a rare cause of acute renal failure in a pediatric patient	Tipo de publicação
165	Tomazos, I.; Sierra, J. R.; Johnston, K. M.; Cheung, A.; Brodsky, R. A.; Weitz, I. C.	2020	Cost burden of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ravulizumab versus eculizumab	Tipo de desfecho
166	Ueda, Y.; Hosokawa, K.; Ishiyama, K.; Takamori, H.; Yonemura, Y.; Obara, N.; Noji, H.; Ando, K.; Shichishima, T.; Ikezoe, T.; Chiba, S.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nishimura, J. I.; Kanakura, Y.; Nakao, S.	2021	Clinical Significance of Small PNH-Type Cell Populations in Bone Marrow Failure Syndromes - an Interim Analysis of Japanese Multicenter Prospective Study	Tipo de publicação
167	Wang, Y.; Al-Dakkak, I.; Garlo, K.; Ong, M. L.; Tomazos, I.; Mahajerin, A.	2021	Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes for Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Who Have Switched from Eculizumab to Ravulizumab in the USA	Tipo de população
168	Weitz, I.; Al-Adhami, M.; Min, J.; Persson, E.; Yeh, M.; Savage, J.; Dingli, D.	2022	PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH PEGCETACOPLAN SHOW IMPROVEMENTS IN D-DIMER NORMALIZATION AND DECREASE IN INCIDENCE OF THROMBOSIS	Tipo de medicamento
169	Willrich, M. A. V.; Ladwig, P. M.; Martinez, M. A.; Sridharan, M. R.; Go, R. S.; Murray, D. L.	2021	Monitoring Ravulizumab effect on complement assays	Tipo de publicação
170	Wong, R. S. M.	2022	Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de medicamento
171	Wong, R. S. M.; Pullon, H. W. H.; Amine, I.; Bogdanovic, A.; Deschatelets, P.; Francois, C. G.; Ignatova, K.; Issaragrisil, S.; Niparuck, P.; Numbenjapon, T.; Roman, E.; Sathar, J.; Xu, R.; Al-Adhami, M.; Tan, L.; Tse, E.; Grossi, F. V.	2022	Inhibition of C3 with pegcetacoplan results in normalization of hemolysis markers in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de medicamento
172	Wong, R.; Fishman, J.; Wilson, K.; Yeh, M.; Al-Adhami, M.; Zion, A.; Yee, C. W.; Huynh, L.; Duh, M. S.	2022	Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison	Tipo de medicamento
173	Wong, R.; Ignatova, K.; Pullon, H.; Sathar, J.; Niparuck, P.; Numbenjapon, T.; Tse, E.; Issaragrisil, S.; Roman, E.; Amine, I.; Tan, L.; Di Casoli, C.; Deschatelets, P.; Francois, C.; Grossi, F.; Bogdanovic, A.	2021	C3 Inhibition with pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results from the Paddock and Palomino trials	Tipo de medicamento
174	Wühl, E.; Adams, B.; Cheong, H. I.; Constantinescu, A.; Denker, A.; Dixon, B.; Han, K. H.; Hataya, H.; Kapur, G.; Kim, S. H.; Mauch, T.; Ortiz, S.; Vallee, M.; Greenbaum, L. A.; Ariceta, G.	2020	The long-acting complement inhibitor ravulizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome (interim analysis)	Tipo de população

175	Yeh, M.; Kuranz, S.; Brzozowski, K.; Hoffman, K.; Fishman, J.; Chen, H.	2021	Changes in Hemoglobin Measures Observed in PNH Patients Treated with Both C5 Inhibitors Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US-Based EMR Network	Tipo de publicação e de medicamento
176	Yenerel, M. N.; De Fontbrune, F. S.; Piatek, C.; Sahin, F.; Füreder, W.; Ogawa, M.; Tomazos, I.; Doll, H.; Ozol-Godfrey, A.; Sierra, J. R.; Szer, J.	2022	EFFICACY, TREATMENT ADMINISTRATION SATISFACTION AND SAFETY OF SUBCUTANEOUS RAVULIZUMAB THROUGH 1 YEAR IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO RECEIVED PRIOR INTRAVENOUS ECULIZUMAB	Tipo de publicação
177	Yenerel, M.; Sahin, F.; Ogawa, M.; Singh, P.; Szer, J.	2021	Ravulizumab administered subcutaneously versus intravenously in adult patients with pnh previously treated with eculizumab: Results from a phase 3 randomized, open-label study	Tipo de população
178	Yu, Z. Y.; Tsai, M. J.; Lin, Y. J.; Liu, W. D.; Chou, S. C.; Hung, C. C.	2020	Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria having received ravulizumab and meningococcal vaccine	Tipo de publicação
179	Boshkos MC, Fives KR, Phrathep DD, Healey KD, Patel M	2023	Breakthrough Hemolysis Associated With COVID-19 Vaccination and Active COVID-19 Infection in a Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Maintained on Pegcetacoplan: A Case Report.	Tipo de população
180	Shino M, Iizuka H, Fukushima H, Takeyasu S, Kamoda Y, Kida M, Ichikawa M, Anazawa R, Sakurai T, Usuki K.	2023	COVID-19 development during the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de população

Apêndice IV: Estudos não recuperados

Nº	Autores	Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Yoo, J. J.; Chonat, S.	2022	Evaluating ravulizumab for the treatment of children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Estudo não encontrado

Apêndice V: Tabela completa de mortalidade do IBGE

Idades	Expectativa de Vida E(X)
0	77,0
1	76,9
2	76,0
3	75,0
4	74,0
5	73,0
6	72,1
7	71,1
8	70,1
9	69,1
10	68,1
11	67,1
12	66,2

13	65,2
14	64,2
15	63,2
16	62,3
17	61,3
18	60,4
19	59,4
20	58,5
21	57,6
22	56,6
23	55,7
24	54,8
25	53,9
26	52,9
27	52,0
28	51,1
29	50,2
30	49,2
31	48,3
32	47,4
33	46,5
34	45,5
35	44,6
36	43,7
37	42,8
38	41,8
39	40,9
40	40,0
41	39,1
42	38,2
43	37,3
44	36,4
45	35,5
46	34,6
47	33,7
48	32,9
49	32,0
50	31,1
51	30,3
52	29,5
53	28,6
54	27,8
55	27,0
56	26,1
57	25,3

58	24,5
59	23,7
60	23,0
61	22,2
62	21,4
63	20,6
64	19,9
65	19,2
66	18,4
67	17,7
68	17,0
69	16,3
70	15,7
71	15,0
72	14,4
73	13,7
74	13,1
75	12,6
76	12,0
77	11,4
78	10,9
79	10,4
80 ou mais	9,9