

Parecer Técnico-Científico

EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos com hemoglobínúria paroxística noturna sem tratamento prévio

Parecer Técnico-Científico

EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplane), conforme solicitação da Pint Pharma, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Abril de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Print Pharma.

AUTORES: Leticia Dias¹, Gabriel Marasco² e Laura Murta³

REVISORES: Nilson Denis Carvalho⁴

¹ Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Biomédico, líder de Economic Modeling na ORIGIN Health;

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Cirurgião dentista, Gerente Médico na Pint Pharma.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: Tradicionalmente, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) se caracteriza por eventos de hemólise, citopenias associadas a insuficiência da medula óssea e trombose venosa profunda e/ou arterial. Essa última manifestação clínica é uma das principais complicações da doença e representa importante ameaça à vida dos pacientes com HPN. Assim, é importante que os pacientes recebam tratamento adequado para essa condição. Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com essa doença podem ser tratados com terapia padrão (corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores e anticoagulantes), usadas inicialmente, e com eculizumabe, sendo o uso desse último fármaco restrito a pacientes com apresentação hemolítica e com comprovação de alta atividade da doença, além de critérios de elegibilidade adicionais. Ainda, mais recentemente, ravulizumabe foi incorporado para o tratamento de pacientes com HPN. Entretanto, tanto eculizumabe quanto ravulizumabe, apesar de serem as únicas terapias com indicação específica em bula para HPN disponíveis no SUS, são inibidores do complemento C5 e por isso atuam apenas nesse ponto da cascata, inibindo a hemólise intravascular. Assim, não há inibição da hemólise extravascular, que leva a um benefício hematológico heterogêneo, resultando em sintomas como anemia, fadiga e necessidade de transfusão em uma proporção substancial dos pacientes. Tais fármacos também apresentam importantes questões de segurança como a ocorrência de hemólise disruptiva. Com isso, observa-se uma necessidade de uma terapia para HPN capaz de alcançar de forma integral e segura os objetivos do tratamento. Nesse cenário, EMPAVELI® (pegcetacoplane), um inibidor de complemento C3, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento no contexto do SUS.

Título/pergunta: EMPAVELI® (pegcetacoplane) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe, ao ravulizumabe e ao tratamento padrão?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.

Tecnologia: EMPAVELI® (pegcetacoplane).

Comparadores: Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): EMPAVELI® (pegcetacoplane) recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2022), Canadá (2023), da Escócia (2022) e do Reino Unido (2022). Entretanto tais indicações foram específicas para pacientes com tratamento prévio com inibidor de C5.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até outubro de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos dois artigos que reportaram resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) PRINCE que comparou pegcetacoplane a terapia padrão e uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) que comparou pegcetacoplane a ravulizumabe e eculizumabe. No estudo PRINCE, a proporção de pacientes que alcançou estabilização dos níveis de hemoglobina foi significativamente superior para o grupo pegcetacoplane frente ao grupo terapia padrão. Além disso, a concentração de lactato desidrogenase foi significativamente menor no

grupo pegcetacoplana que no comparador. Os desfechos secundários como resposta da hemoglobina, contagem absoluta de reticulócitos, concentração de hemoglobina, número de transfusões também indicaram superioridade de pegcetacoplana frente a terapia padrão. Em termos de segurança, o estudo PRINCE apresentou um perfil similar ao reportado por estudos anteriores de pegcetacoplana, sendo as reações no local de injeção um dos principais eventos adversos (EAs). Em MAIC entre pegcetacoplana, eculizumabe e ravulizumabe em pacientes com HPN sem tratamento prévio, pegcetacoplana foi significativamente superior aos tratamentos para desfechos como: níveis de lactato desidrogenase, normalização de lactato desidrogenase, nível e estabilização da hemoglobina, e transfusões evitadas.

Qualidade da evidência:

Estabilização da hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de lactato desidrogenase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta de hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Transfusões evitadas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Unidade transfundidas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe e ao ravulizumabe. Para isso foi desenvolvido um modelo de Markov, por um horizonte temporal *lifetime* sob a perspectiva do SUS. Como desfechos clínicos foram considerados os anos de vida ajustados pela qualidade e transfusões evitadas. Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da HPN. Os resultados demonstraram que EMPAVELI® (pegcetacoplana) é dominante frente aos seus comparadores tanto para o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade quanto para transfusões evitadas. Para o impacto orçamentário, a população elegível foi estimada utilizando dados epidemiológicos. Foram considerados dois cenários, o cenário base considera um market-share inicial de EMPAVELI® (pegcetacoplana) de 10% com aumento linear de 10% ao ano, chegando ao quinto ano da análise com 50%. Já para o cenário alternativo, o market-share inicial de EMPAVELI® (pegcetacoplana) é de 40% com aumento de 15% ao ano, finalizando a análise com 100%. A economia de recursos acumulados após 5 anos de incorporação foi estimada em R\$ 14,1 milhões e R\$ 32,8 milhões para o cenário base e cenário alternativo, respectivamente. Importante pontuar que EMPAVELI® (pegcetacoplana) apresenta o menor custo de tratamento por ano quando comparado aos seus comparadores eculizumabe e ravulizumabe.

Considerações finais: O uso de pegcetacoplana mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento no contexto do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas	11
Lista de figuras	13
1. Contexto.....	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Identificação da proposta	15
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia	17
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas	18
2.4 Diagnóstico	19
2.5 Classificação da doença	21
2.6 Impacto da doença	22
2.7 Tratamento	23
2.8 Necessidades médicas não atendidas	25
3. Descrição da tecnologia proposta.....	27
3.1 Posologia e modo de administração.....	27
3.2 Mecanismo de ação	27
3.3 Informações de mercado	28
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	28
4. Descrição das tecnologias alternativas	29
5. Evidências científicas.....	30
5.1 Questão do Estudo.....	30
5.1.1 Intervenção.....	30
5.1.2 População	30
5.1.3 Comparação.....	30
5.2 Estratégia de busca	31

5.2.1	Fontes de dados	31
5.2.2	Vocabulário controlado	31
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	33
5.4	Seleção e extração	33
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	34
5.4.2	Qualidade da evidência	34
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	35
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	36
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	48
6.	Avaliação econômica	50
6.1	Introdução	50
6.2	Métodos.....	51
6.2.1	População alvo	51
6.2.2	Intervenção.....	51
6.2.3	Comparadores	51
6.2.4	Desfechos considerados no modelo.....	51
6.2.5	Modelo econômico.....	51
6.2.6	Perspectiva	53
6.2.7	Horizonte temporal e duração do ciclo	53
6.2.8	Taxa de desconto.....	53
6.2.9	Probabilidades de transição	53
6.2.10	Diagramas das probabilidades de transição	62
6.2.11	Dados de Utilidade	64
6.2.12	Custos dos medicamentos	66
6.2.13	Custos de vacinação	68
6.2.14	Custos de administração	68
6.2.15	Custos de transfusão sanguínea	69
6.2.16	Custos de manejo.....	69
6.2.17	Eventos adversos	70
6.2.18	Mortalidade.....	71
6.2.19	Análise de sensibilidade determinística	71
6.2.20	Análise de sensibilidade probabilística	72
6.2.21	Premissas utilizadas no modelo	72
6.3	Resultados.....	73

6.3.1	Custo-efetividade	73
6.3.2	Análise de sensibilidade univariada	74
6.3.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	77
7.	Impacto orçamentário.....	80
7.1	Métodos.....	80
7.1.1	Intervenção.....	80
7.1.2	Comparadores	80
7.1.3	Perspectiva	81
7.1.4	Horizonte temporal	81
7.1.5	Dados de custo	81
7.1.6	População alvo	82
7.1.7	Market-share	83
7.2	Resultados.....	84
7.2.1	Análise de impacto orçamentário – cenário base.	84
7.2.2	Análise de impacto orçamentário – cenário alternativo.....	84
8.	Considerações finais.....	86
9.	Referências bibliográficas	88
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – EMPAVELI®	94
	ANEXO 2. PREÇO - EMPAVELI®	95
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	96
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	97
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	99
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	100
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	101
	ANEXO 8. MICROCUSTEIO	102

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BTH	Hemólise de escape
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
DSA	Análise de sensibilidade determinística
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire</i>
EP	Erro padrão
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HPN	Hemoglobinúria paroxística noturna
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LDH	Lactato desidrogenase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MAVEs	Eventos adversos vasculares maiores
OR	Razão de chances
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PSA	Análise de sensibilidade probabilística
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QV	Qualidade de vida

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RoB 2.0 *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0*

ROBINS-I *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

SUS Sistema Único de Saúde

TCTH Transplante de células-tronco hematopoiéticas

ULN Limite superior normal

Lista de tabelas

Tabela 1. Sintomas e sinais clínicos específicos de HPN.	20
Tabela 2. Informações sobre a regularidade sanitária.....	27
Tabela 3. Recomendações por agências de avaliação de ATS.	28
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 6. Estratégias de busca.	32
Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	34
Tabela 8. Estudos incluídos para análise.....	35
Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos.	36
Tabela 10. Desfechos secundários.	40
Tabela 11. Resumo dos EAs durante as 26 semanas.	41
Tabela 12. Classificação da qualidade das evidências.....	48
Tabela 13. Características do estudo desenvolvido.	50
Tabela 14. Dados do nível do paciente do ensaio PRINCE – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL) e transfusões.....	56
Tabela 15. ORs entre população independente de transfusão e população dependente de transfusão – estabilização de Hb (≥ 2 g/dL), braços agrupados.	57
Tabela 16. Cálculo de probabilidades para grupo independente de transfusão – estabilização de hemoglobina (≥ 2 g/dL).	58
Tabela 17. Opções para probabilidades de transição para transfusões evitadas – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).	59
Tabela 18. Probabilidades de transição, EMPAVELI® (pegcetacoplane) – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).	60
Tabela 19. ORs de eficácia para comparadores – estabilização ao evitar alterações de Hb ≥ 2 g/L.	61
Tabela 20. Probabilidades de transição, comparadores – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).	61
Tabela 21. Dados de utilidade utilizados no modelo.	65
Tabela 22. Ajuste de utilidade por idade.	66
Tabela 23. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo.	67
Tabela 24. Dosagem de EMPAVELI® (pegcetacoplane).....	67
Tabela 25. Dosagem de eculizumabe.....	67

Tabela 26. Dosagem de ravulizumabe.	68
Tabela 27. Manejo por estado de saúde.	70
Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade.	73
Tabela 29. Características da análise de impacto-orçamentário.	80
Tabela 30. Custos unitários utilizados na análise de impacto orçamentário.	81
Tabela 31. População elegível.	82
Tabela 32. Pacientes em tratamento.	83
Tabela 33. Market-share – cenário base.	83
Tabela 34. Market-share – Cenário alternativo.	84
Tabela 35. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).	84
Tabela 36. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).	85

Lista de figuras

Figura 1. Cascata de ativação do sistema complemento na HPN.	18
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da HPN.....	21
Figura 3. Fluxograma de tratamento da HPN.....	24
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	35
Figura 5. Variação da concentração de lactato desidrogenase ao longo do estudo.	39
Figura 6. Comparação não ancorada entre pegcetacoplana e ravulizumabe para os desfechos de lactato desidrogenase. Características do <i>baseline</i> ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no <i>baseline</i>	44
Figura 7. Comparação não ancorada entre pegcetacoplana e eculizumabe para os desfechos de lactato desidrogenase.	45
Figura 8. Comparação não ancorada entre pegcetacoplana e ravulizumabe para os desfechos hematológicos.	46
Figura 9. Comparação não ancorada entre pegcetacoplana e eculizumabe para os desfechos hematológicos.	47
Figura 10. Estrutura do modelo.	52
Figura 11. Estrutura do estado Transfusão Necessária.....	54
Figura 12. Metodologia de cálculo das probabilidades de transição de EMPAVELI® (pegcetacoplana).....	55
Figura 13. Transição do estado Hb estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.	62
Figura 14. Transição do estado de Hb NÃO estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.....	63
Figura 15. Transição do estado de Transfusão Necessária – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.....	63
Figura 16. Diagrama de tornado custos incrementais - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. eculizumabe.	75
Figura 17. Diagrama de tornado QALY incremental - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. eculizumabe.	75
Figura 18. Diagrama de tornado custos incrementais - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. ravulizumabe.....	76
Figura 19. Diagrama de tornado QALY incremental - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. ravulizumabe.....	77

Figura 20. Plano de custo-efetividade - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. eculizumabe.....	78
Figura 21. Plano de custo-efetividade - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. ravulizumabe.	79
Figura 10. Avaliação do risco de viés segundo o RoB 2.0.....	98

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

EMPAVELI® (pegcetacoplane) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A HPN é uma doença clonal rara, em que há hemólise, insuficiência da medula óssea e trombose, podendo eventualmente progredir para falência medular. (1,2) A fadiga é um dos principais sintomas da hemólise, e junto as demais complicações da doença (insuficiência renal, disfagia, disfunção erétil, hipertensão pulmonar, e como mencionado acima, trombose) impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes, seja por limitar suas atividades diárias e produtividade ou pelo sentimento de fragilidade e limitação e necessidade de frequentes visitas hospitalares. (3–6)

Atualmente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN de 2020 recomenda que pacientes com a doença sejam tratados com terapia padrão (corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores e anticoagulantes), usada inicialmente, e com

eculizumabe. O uso de eculizumabe é restrito para pacientes com HPN em apresentação hemolítica e com comprovação de alta atividade da doença, além de critérios de elegibilidade adicionais. (7) Mais recentemente a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) emitiu recomendação final de incorporação de ravulizumabe para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe. (8) Assim, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com HPN recém diagnosticados podem receber terapia padrão, ravulizumabe e eculizumabe, sendo os dois últimos fármacos aqueles que atuam diretamente no sistema complemento, que está envolvido na via fisiopatológica da doença. (7–11)

Ecuzumabe e ravulizumabe são inibidores da cascata do complemento (inibidores de C5) e o desenvolvimento dessa classe terapêutica levou a um impacto importante na história natural do HPN. Entretanto, apesar disso, seu uso possui limitações em termos de eficácia, mantendo ainda necessidade de transfusão e a presença de anemia e fadiga. Isso ocorre pois os inibidores de C5 não são capazes de inibir a hemólise extravascular, apenas a hemólise intravascular. (2,12–16) Adicionalmente, os inibidores de C5 possuem limitações relacionadas à segurança como o risco elevado de infecções meningocócicas mesmo em pacientes vacinados e hemólise de escape. (17–20)

Nesse contexto, há uma necessidade médica não atendida de terapias eficazes e seguras para o tratamento de pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento no contexto do SUS. Assim, EMPAVELI® (pegcetacoplane), um inibidor do complemento com ação em C3, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para esses pacientes, atuando no bloqueio da hemólise intra e extravascular.

Desta forma, o objetivo deste dossiê é fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplane) como uma nova opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A HPN é uma doença clonal rara⁵ nas células-tronco hematopoiéticas adquirida, caracterizada por hemólise, insuficiência da medula óssea e trombose. É considerada adquirida pois é causada por mutação genética adquirida e/ou somática no gene *PIG-A* localizado no braço curto do cromossomo x. Eventualmente, essa doença pode evoluir para falências mielodisplásicas. (1,2)

Um dos principais sintomas da HPN é a fadiga causada pela anemia crônica imposta pela doença, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. De fato, a fadiga aumenta o impacto negativo nas atividades diárias, produtividade, e demais domínios de qualidade de vida dos pacientes. (4)

Em termos de prognóstico, uma análise que comparou pacientes com HPN e controle pareados da população geral, indicou que o risco de óbito daqueles com a doença foi 10,5 vezes maior que o risco de óbito dos comparadores. A mortalidade dentre os pacientes com HPN foi maior principalmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico da doença. (21)

2.2 Epidemiologia

Guidelines e revisões da literatura indicam que a incidência de HPN varia entre 1 e 1,5 novos casos por 1.000.000 de indivíduos no mundo. (1,7,13,22) Já sua prevalência é estimada em 15,9 casos por 1.000.000 de habitantes. (2,23)

Estudo retrospectivo que utilizou dados do Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS entre 2008 e 2018, foram identificados 675 pacientes com HPN no Brasil, que levou a uma prevalência estimada da doença de um caso a cada 237.000 brasileiros. (24)

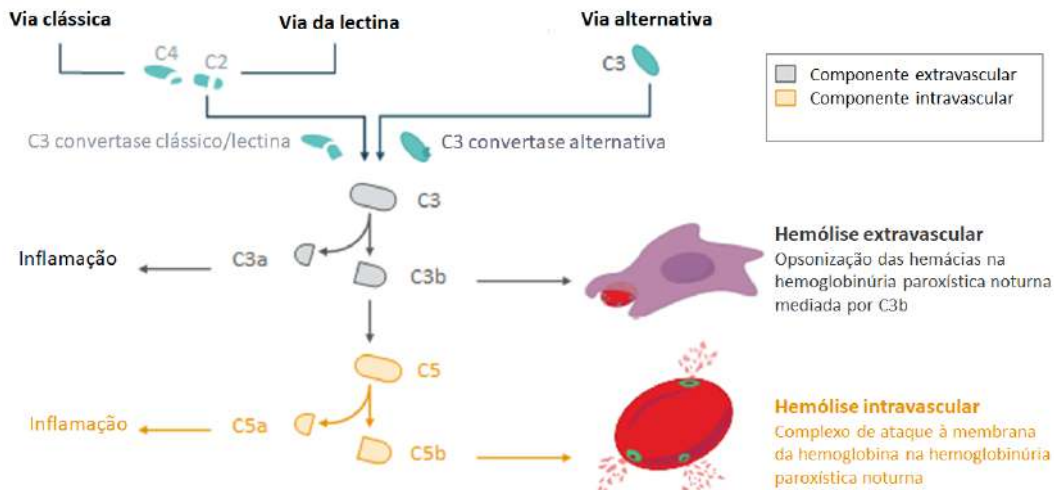
Devido à raridade e difícil diagnóstico da HPN, as taxas de incidência e prevalência têm sido mal relatadas e provavelmente subestimadas. (5,7,25)

⁵ Segundo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), uma doença rara é aquela que acomete 65 pessoas a cada 100 mil habitantes ou 1,3 pessoas a cada 2.000 habitantes. (75)

2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas

Na HPN, as células-tronco hematopoiéticas apresentam a mutação no gene *PIG-A*, que é uma mutação somática/adquirida ligada ao cromossomo X. Esse gene é necessário para que ocorra a síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI), que é um complexo glicolipídico capaz de ancorar proteínas e glicoproteínas à membrana celular. Quando não ocorre essa síntese, várias proteínas não são expressas na membrana das células-tronco hematopoiéticas e nas linhagens celulares geradas a partir delas. Nesse cenário, observa-se a ausência de duas proteínas de superfície celular que regulam o complemento, a CD55 e a CD59. A ausência dessas proteínas torna as hemácias mais vulneráveis à ação do sistema complemento resultando na hemólise. Isso ocorre pois o complemento reconhece a ausência de CD55 e CD59 como um elemento danoso mesmo em células saudáveis, as destruindo e levando à hemólise (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). (2,5,26,27)

Figura 1. Cascata de ativação do sistema complemento na HPN.



Fonte: adaptado de Merle, 2015. (11) HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

Conforme descrito acima, o sistema de complemento que é parte da resposta imune inata, também é um mediador da hemólise presente na HPN. Esse sistema é composto por mais de 50 proteínas plasmáticas e séricas que interagem umas com as outras, capazes de opsonizar patógenos (ou seja, de marcar os patógenos para sua destruição) e de induzir resposta

inflamatória em processos infecciosos. A cascata do sistema de complemento apresenta três vias (clássica, da lectina e alternativa) que convergem na ativação das convertases de C3 e C5. Assim, pequenas proteínas do complemento circulam no sangue como precursores inativos, prontos para serem estimuladas pelos gatilhos. Após tais gatilhos, a proteína complemento é quebrada em sua forma ativa, levando tal qual uma cascata à quebra de outras proteínas, também em suas formas ativas. Quando todo o sistema é ativado há ação proteolítica e inflamatória. (5,26)

A hemólise é crônica na HPN. Entretanto, esse processo apresenta uma piora quando há situações de estresse, trauma, infecção ou outras condições que são amplificadoras do complemento. . A hemólise pode ser intravascular (pela ausência de CD59) e extravascular (pela ausência de CD55). No primeiro caso, ocorre a liberação de hemoglobina livre no sangue, gerando efeitos tóxicos como hipercoagulabilidade e alterações no tônus vascular pela redução do óxido nítrico circulante, podendo haver aumento em até dez vezes o nível sérico de lactato desidrogenase, além de causar danos aos rins. Já a hemólise extravascular ocorre fora do sistema circulatório e leva à destruição retículo endotelial do fígado e do baço. (2,5,26–28)

A maioria dos pacientes com HPN apresenta sintomas não específicos e variáveis. Tais sintomas são principalmente aqueles chamados constitucionais como fadiga, mal-estar generalizado, dispneia, hemoglobinúria, insuficiência renal, disfagia ou espasmos esofágicos, dor nas costas, febre, dor lombar, e disfunção erétil por distonia muscular. Tais sintomas estão relacionados à hemólise e à propriedade da hemoglobina livre no plasma de eliminar óxido nítrico. (2,23,27)

Pacientes com HPN também estão sujeitos a complicações fatais, principalmente relacionadas aos eventos trombóticos (responsável por 40% a 67% dos óbitos em pacientes com a doença) e hemorrágicos. A mortalidade em dez anos da HPN não tratada é de 29%. (29–31) No passado, a literatura apontava que a sobrevida em dez anos era de cerca de 50%. (24,32)

2.4 Diagnóstico

Segundo o PCDT de HPN publicado em 2020, levando em conta a baixa incidência e apresentação clínica variável da doença, todos os pacientes com teste de Coombs negativo e anemia hemolítica crônica devem ser investigados quando a presença de HPN. Existem ainda indivíduos que apresentam sintomas e sinais clínicos específicos (Tabela 1) que aumentam a

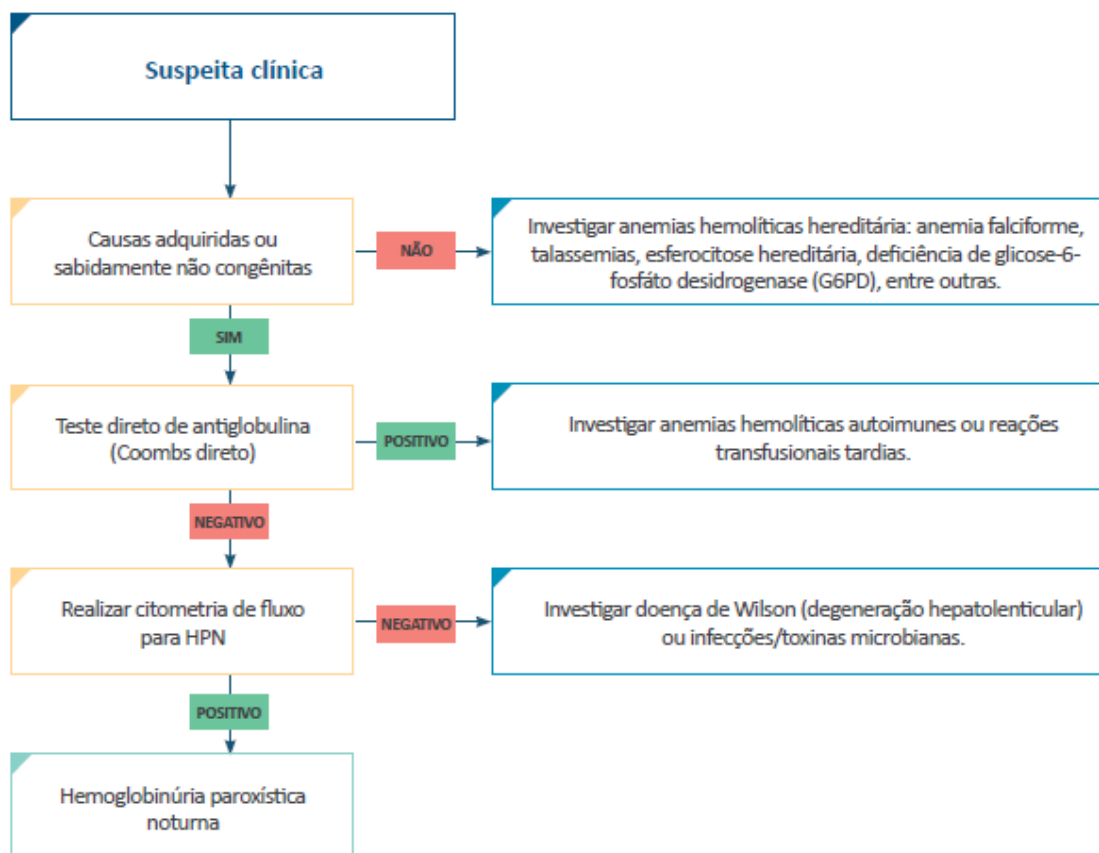
chance de diagnóstico positivo para o HPN. O fluxograma apresentado na Figura 2 resume as etapas investigativas para o diagnóstico da doença. (7)

Tabela 1. Sintomas e sinais clínicos específicos de HPN.

Sintomas/Sinais clínicos
Coombs negativo e marcadores laboratoriais de hemólise (lactato desidrogenase elevada, reticulocitose ou outros marcadores); pacientes com hemoglobinúria quando causas mais comuns de anemia hemolíticas e hemólises foram excluídas
Anemia aplástica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise
Trombose em locais incomuns (cérebro, portal-hepático e veias dérmicas), em que causas mais comuns foram excluídas, especialmente quando há hemólise simultânea; ou quando há manifestações clínicas da HPN (dor abdominal, dor torácica, dispneia, disfagia, fadiga grave)
Trombose associada à citopenia (determinada por valores de hemoglobina, contagem global de leucócitos ou contagem de plaquetas abaixo do limite inferior de referência), quando causas mais comuns foram excluídas
Trombose em pacientes com idade inferior a 55 anos, nos quais outras causas mais comuns foram excluídas
Estágio de doença renal crônica ou com proteinúria, em que causas mais comuns foram excluídas

Fonte: Ministério da Saúde, 2020. (7)

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da HPN.



Fonte: Ministério da Saúde, 2020. (7) HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

2.5 Classificação da doença

A HPN não possui uma classificação bem definida e muito menos um sistema de classificação aceito e utilizado globalmente. (20,33) Entretanto, um esquema de classificação proposto pela *International PNH Interest Group* (34) e *PNH International Registry* (28) tem ajudado a classificar a HPN em três tipos, considerando manifestações clínicas, gravidade e análises laboratoriais, e que são norteadores para a escolha do tratamento. (20,33)

Na HPN clássica há evidência de clones da doença da ausência de outro distúrbio de falha da medula óssea. Caracteriza-se por apresentar grande número de clones de leucócitos no diagnóstico, além de geralmente apresentar hemólise intensa, com altos níveis de lactato desidrogenase e presença de reticulócitos no plasma. Possui tendência a contagem de plaquetas e neutrófilos próximos à normalidade e níveis normais de células na medula óssea. (7)

A HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea está associada à anemia aplástica e mielodisplasia. Os indivíduos com anemia aplástica podem ter pequenas populações de HPN, subclínicas, por muitos anos, havendo expansão de clones em fases de recaída da doença. Tais pacientes devem ter seu percentual de clones monitorado, uma vez que podem aumentar, reduzir ou desaparecer. São pacientes citopênicos, com medula óssea hipocelular, baixa contagem de reticulócitos e menor número de granulócitos HPN. (7)

Já a HPN subclínica é caracterizada por poucos clones de HPN e ausência de evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou trombose. (7)

A classificação de um paciente pode mudar ao longo do tempo e devido a isso, é necessário o acompanhamento contínuo destes parâmetros. Entretanto, independente da classificação, todos pacientes irão apresentar algum grau de falência medular. (7) As hemácias também podem ser classificadas pelo grau de ausência de proteínas ancoradas ao fosfolípídeo GPI na membrana citoplasmática, uma vez que o grau de hemólise na HPN se relaciona com o tipo de célula:

- **Células HPN tipo I** – níveis normais (fisiológicos) de GPI;
- **Células HPN tipo II** – níveis reduzidos de GPI, sendo que os eritrócitos desse tipo são mais sensíveis (três a cinco vezes) à lise pelo sistema de complemento;
- **Células HPN tipo III** – ausência completa de GPI e com sensibilidade pronunciada (15 a 25 vezes) à lise mediada pelo complemento. (7)

2.6 Impacto da doença

Pacientes com HPN sofrem um importante impacto em termos de qualidade de vida. A fadiga é uma das principais manifestações não fatais da progressão da doença e está fortemente relacionada à carga da doença. (5) A fadiga leva a prejuízos nas atividades diárias, produtividade, e demais domínios de qualidade de vida dos pacientes. (4) O medo das possíveis complicações da HPN causa maior impacto nestes aspectos, levando a um sentimento de limitação e fragilidade da vida destes pacientes. Além disso, a necessidade de visitas hospitalares frequentes para tratamento hospitalar também impactam negativamente na produtividade e atividades diárias dos pacientes. (3)

É importante destacar que há raríssimos dados da literatura que abordem a qualidade de vida mensurada por questionários específicos para a HPN, sendo os principais usando questionários

aplicados ao câncer. (5) De fato, dados do *International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry* indicam que a mediana do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) para estado global de saúde e do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT)-*Fatigue* em pacientes com HPN foram de 58,3 e 34,0 pontos, respectivamente. Tais valores indicam maior impacto na população doença que na população geral adulta. (30)

Ainda, a HPN também possui um relevante impacto econômico. Em estudo conduzido nos Estados Unidos entre 2015 e 2021, o custo médio total por paciente recém diagnosticado por ano foi de 227.736 USD (ou 18.978 USD por paciente por mês). Os custos com tratamento foram responsáveis por 58,9% dos custos totais, enquanto 21,5% corresponderam a visitas ambulatoriais, 17,5% a custos hospitalares, 1,3% a consultas e 0,8% a visitas à emergência. Quando consideraram apenas os custos totais relacionados a HPN, tal valor foi de 11.038 USD por paciente por mês, e corresponderam a 58,2% dos custos totais. (35)

2.7 Tratamento

Em termos de tratamento, o PCDT de HPN, publicado em 2020, sinaliza que o único tratamento curativo para a doença é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, apesar do alto risco de morbimortalidade relacionado ao transplante. Além do TCTH, os sintomas da doença também podem ser tratados de forma medicamentosa ou não, tendo como objetivo reduzir a hemólise e a prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos e outras complicações. (7)

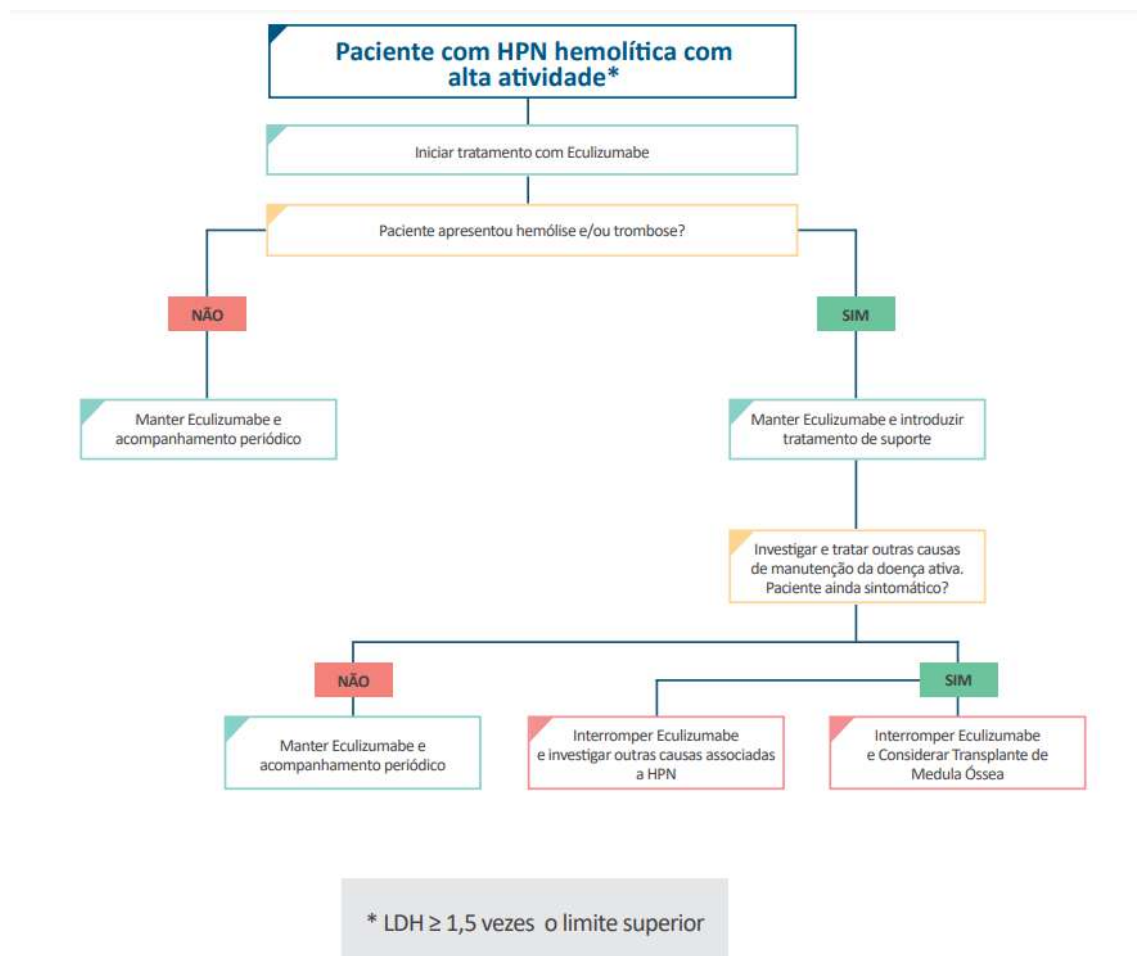
Assim, em termos de terapia são recomendadas as seguintes alternativas para manejo das manifestações clínicas da HPN: corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e eculizumabe, sendo esse último a única terapia aprovada para HPN até a publicação do PCDT. A Figura 3 resume o fluxo de tratamento desses pacientes. (7)

Destaca-se que o uso de eculizumabe é restrito a critérios de elegibilidade, sendo incluídos apenas aqueles pacientes com HPN em apresentação hemolítica e com comprovação de alta atividade (lactato desidrogenase $\geq 1,5$ vezes o limite superior e tamanho do clone $>10\%$), e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Evento tromboembólico prévio, com necessidade de anticoagulação terapêutica;

- Anemia crônica (duas medidas de Hb ≤ 7 mg/dL ou duas medidas de Hb ≤ 10 mg/dL + sintomas concomitantes de anemia);
- Hipertensão arterial pulmonar;
- História de insuficiência renal;
- Gestação em curso com história prévia de intercorrência gestacional. (7)

Figura 3. Fluxograma de tratamento da HPN.



Fonte: Ministério da Saúde, 2020. (7) HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase.

Além das terapias listadas acima, em reunião da CONITEC, ravulizumabe recebeu recomendação final de incorporação para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe. (8)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Tradicionalmente, a HPN se caracteriza por eventos de hemólise, citopenias associadas a insuficiência da medula óssea e trombose venosa. (2) Essa última manifestação clínica é uma das principais complicações da doença e representa importante ameaça à vida dos pacientes com HPN. De fato, entre 40% e 67% dos óbitos de pacientes com HPN são relacionadas a eventos tromboembólicos. Estima-se que em dez anos, a mortalidade da doença seja de 29% quando o paciente não recebe tratamento. (29–31)

Assim, é importante que os pacientes recebam tratamento adequado para essa condição. Até os anos 80, a fisiopatologia da HPN era desconhecida. A partir desse período, a descoberta de como a doença ocorria e a importância do sistema complemento permitiu o desenvolvimento de novas terapias que mudaram profundamente a forma como a HPN é tratada e consequentemente os desfechos dos pacientes. Assim, surgiram os inibidores da cascata do complemento, o que levou a um importante impacto na história natural da doença. Antes do desenvolvimento dessas terapias, a sobrevivência desses pacientes era de dez a 22 anos. (2,16)

Atualmente, no contexto do SUS, os pacientes possuem como terapias disponíveis para o tratamento de HPN o uso de corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes, eculizumabe e, incorporado mais recentemente, ravulizumabe. (7,8) Dentre essas terapias, eculizumabe e ravulizumabe (ambos inibidores do complemento em C5, que é a fase terminal da cascata e atuam apenas na hemólise intravascular) são os únicos que possuem registro específico para o tratamento da HPN. Eculizumabe tem seu uso restrito a uma população elegível, enquanto ravulizumabe recebeu parecer de incorporação para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe. (7–10,15)

Apesar de representarem um grande avanço para pacientes com HPN, o eculizumabe e ravulizumabe possuem algumas limitações em relação ao seu uso. (20,36) Tais biológicos são inibidores do complemento C5 e por isso atuam apenas nesse ponto da cascata, inibindo a hemólise intravascular. (15) Assim, não há inibição da hemólise extravascular, que leva a um benefício hematológico heterogêneo, resultando em sintomas como anemia, fadiga e necessidade de transfusão em uma proporção substancial dos pacientes. Em um estudo retrospectivo conduzido no Reino Unido, 72% dos pacientes em uso de eculizumabe ainda apresentavam anemia e 36% necessitaram de pelo menos uma transfusão, indicando a dependência de transfusões. (14)

Em estudo transversal conduzido em pacientes com HPN tratados com eculizumabe ou ravulizumabe em três países europeus, observou-se que os sintomas relacionados a prejuízos às atividades cotidianas se mantiveram similares ou aumentaram quando comparado ao período sem esses tratamentos. Destaca-se ainda que mesmo após pelo menos um ano de tratamento com tais fármacos, 85,7% dos pacientes ainda apresentavam níveis de hemoglobina $\leq 12,0$ g/dL, além de importante fadiga. (13) Um resultado similar também foi observado em um estudo transversal conduzido nos Estados Unidos que avaliou pacientes com HPN tratados com eculizumabe ou ravulizumabe. Nesse estudo, entre 82,9% e 87,5% dos pacientes apresentaram níveis de hemoglobina que indicavam anemia ($\leq 12,0$ g/dL), além de importante impacto da fadiga. (12) Os resultados dos estudos indicam que ainda há uma carga importante da doença e necessidade de terapias mais eficazes para pacientes com HPN. (12,13) É importante destacar que os objetivos do tratamento da HPN com inibidores de complemento são aliviar os sintomas da doença, como fadiga e dispneia, aliviar a dor, evitar trombozes e eliminar a dependência de transfusões de sangue. (15)

Além da questão relacionada à segurança, tanto ravulizumabe quanto eculizumabe apresentam advertências sobre o elevado risco de infecções meningocócicas e risco de hemólise disruptiva devido à inibição insuficiente do complemento. De fato, de forma a reduzir o risco de infecções meningocócicas, os pacientes devem ser previamente vacinados, mas apesar disso, ainda há casos de pacientes vacinados que apresentam esse tipo de infecção. (19,20) Ainda, o risco de hemólise disruptiva é inerente ao uso de inibidores de C5, uma vez que essa ocorre pelo acúmulo de C3 nas hemácias que pode levar a uma conformação alternativa de C5 que não é inibida por eculizumabe e ravulizumabe, e é independente da concentração de fármaco. (17,18)

Em conclusão, observa-se uma necessidade de uma terapia para HPN capaz de alcançar de forma integral e segura os objetivos do tratamento. Nesse cenário, EMPAVELI® (pegcetacoplane), um inibidor de complemento C3, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento no contexto do SUS. (37)

3. Descrição da tecnologia proposta

EMPAVELI® (pegcetacoplane) é um inibidor do complemento, indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN, com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2023 (Tabela 2). (37,38)

Tabela 2. Informações sobre a regularidade sanitária.

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
EMPAVELI® (pegcetacoplane)	160900001	25/07/2023	Sem dados na base

Fonte: Anvisa, 2023. (38)

No cenário internacional, EMPAVALI® (pegcetacoplane) foi aprovado em 2021 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pelo *European Medicines Agency* (EMA). O FDA aprovou o produto na mesma indicação proposta no Brasil, ou seja, tratamento de pacientes adultos com HPN. Já a agência europeia recomenda EMPAVALI® (pegcetacoplane) para o tratamento de pacientes adultos com HPN que estão anêmicos após tratamento com inibidor de C5 por pelo menos três meses. (39,40)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de EMPAVALI® (pegcetacoplane) de 1.080 mg por infusão subcutânea duas vezes por semana, através de uma bomba de infusão comercialmente disponível, com reservatório de pelo menos 20 mL. (37)

3.2 Mecanismo de ação

EMPAVALI® (pegcetacoplane) se liga a proteína C3 do complemento e ao fragmento de ativação C3b. Com isso, há a regulação da quebra de C3 e a formação de efetores *downstream* da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular é facilitada pela opsonização de C3b, e a hemólise intravascular é mediada pelo complexo de ataque à membrana *downstream*. Assim, quando EMPAVALI® (pegcetacoplane) se liga a proteína C3 do complemento e ao fragmento de

ativação C3b, há um controle tanto da hemólise extravascular quando da hemólise intravascular através dos mediadores citados. (37)

3.3 Informações de mercado

EMPAVELI® (pegcetacoplane) está protegido no Brasil pelas patentes de composto BR 112013028816-7 (depósito em 11/05/2023) e BR 112015011244-7 (depósito em 15/11/2023).

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

As agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) da Austrália, Canadá, Escócia e Reino Unido recomendaram a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplane) em seus respectivos sistemas de saúde (Tabela 3). Tais recomendações foram específicas para pacientes com tratamento prévio com inibidores de C5. (41–44) Entretanto, destaca-se que EMPAVELI® (pegcetacoplane) possui registro independente de linha de tratamento. (37)

Tabela 3. Recomendações por agências de avaliação de ATS.

País	Status da avaliação	Ano da avaliação	Indicação
Austrália (41)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5
Canadá (42)	Incorporado	2023	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5
Escócia (43)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que permanecem anêmicos após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5
Reino Unido (44)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentem anemia após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5

Fonte: elaboração própria. HPN: hemoglobínúria paroxística noturna; ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

4. Descrição das tecnologias alternativas

O PCDT de HPN de 2020, indica que o tratamento da doença deve ser realizado de acordo com suas manifestações clínicas, sendo recomendados as seguintes terapias: androgênios, corticoides, transfusão sanguínea, imunossupressores (como ciclosporina, e globulina antilinfocitária), anticoagulantes e eculizumabe. Para fins desse dossiê, todas essas terapias listadas anteriormente serão chamadas de terapia padrão. Além delas, destaca-se que eculizumabe, um anticorpo monoclonal inibidor do complemento é uma terapia específica para HPN e tem seu uso restrito a critérios de elegibilidade no SUS, conforme descrito acima. (7)

Ainda, em 2023, ravulizumabe foi avaliado pela CONITEC para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe, recebendo parecer final de incorporação. (8)

Sendo assim, as terapias padrão, eculizumabe e ravulizumabe foram consideradas as tecnologias alternativas a serem consideradas no presente documento.

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.
I - Intervenção	EMPAVELI® (pegcetacoplane).
C - Comparação	Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.
O - Desfechos	Estabilização de hemoglobina nível de lactato desidrogenase, resposta da hemoglobina, contagem de reticulócitos, transfusões realizadas e evitadas, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

Pergunta: EMPAVELI® (pegcetacoplane) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe, ao ravulizumabe e ao tratamento padrão?

5.1.1 Intervenção

EMPAVELI® (pegcetacoplane).

5.1.2 População

Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.

5.1.3 Comparação

Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Intervenção
PUBMED	("pegcetacoplan" [Supplementary Concept] OR "pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
LILACS	("pegcetacoplan" OR "pegcetacoplana" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
BIBLIOTECA COCHRANE	("pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
EMBASE	'pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'bis [[cyclo [n acetylisoleucylcysteinyvalyl 1 methyltryptophylglutaminy alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinythreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'empaveli' OR 'o, o' bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetylisoleucylcysteinyvalyl 1 methyltryptophylglutaminy alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinythreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'pegcetacoplan'

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED
▪ BUSCA SIMPLES
("pegcetacoplan" [Supplementary Concept] OR "pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
Resultados: 120 títulos.
LILACS
▪ BUSCA SIMPLES
("pegcetacoplan" OR "pegcetacoplana" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
Resultados: 0 títulos.
COCHRANE
▪ BUSCA SIMPLES
("pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")
Resultados: 1 título (revisão completa).
EMBASE
▪ BUSCA SIMPLES
'pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'bis [[cyclo [n acetylisoleucylcysteinyvalyl 1 methyltryptophylglutaminy alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinythreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'empaveli' OR 'o, o' bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetylisoleucylcysteinyvalyl 1 methyltryptophylglutaminy alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinythreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'pegcetacoplan'
Resultados: 516 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento em uso de EMPAVELI® (pegcetacoplane);
- Em comparação direta ou indireta com eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 9. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (45), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 7).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (46)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (47)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (48) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (49)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (50)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (51)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (45), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

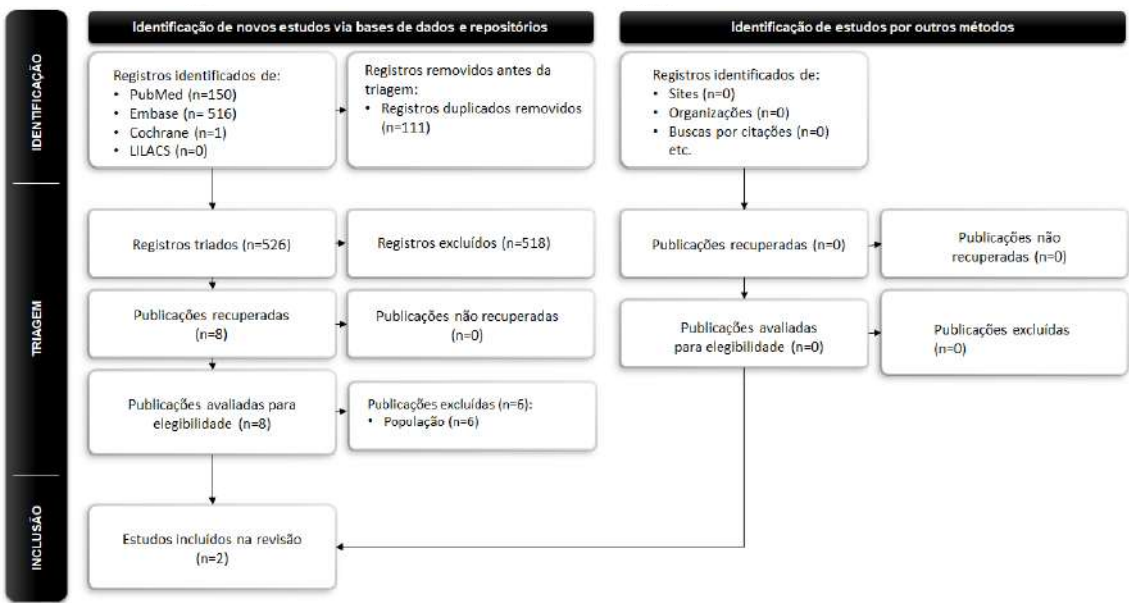
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 630 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito citações para leitura na íntegra. Dessas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 8).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 9.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Wong <i>et al.</i>	<i>Blood Advances</i>	2023	(52)
Wong <i>et al.</i>	<i>Advances in Therapy</i>	2023	(53)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos dois artigos que reportaram um ECR (estudo PRINCE) e uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). A MAIC comparou de forma indireta pegcetacoplane, usando os dados do PRINCE, a eculizumabe e ravulizumabe em uma população de pacientes sem tratamento prévio com inibidores de complemento. O estudo PRINCE comparou pegcetacoplane a terapia padrão, definido pelos autores como transfusões, corticosteroides e suplementos (ferro, folato e vitamina B12).

As principais características e resultados de cada artigo estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo dos artigos incluídos.

Autor, data		Wong, 2023 (52)	Wong, 2023 (53)
Locais de condução do estudo	de do	Colômbia, Hong Kong, Malásia, México, Peru, Filipinas, Polônia, Sérvia, Singapura e Tailândia	Não se aplica
Desenho		ECR aberto	MAIC
População		Pacientes adultos com HPN e sem tratamento prévio com inibidor de complemento	Estudos que avaliaram pegcetacoplane, ravulizumabe e eculizumabe
Intervenção e comparadores		Pegcetacoplane e terapia padrão	Pegcetacoplane, ravulizumabe e eculizumabe
Desfechos principais			
Estabilização da hemoglobina		• Pegcetacoplane: 85,7% • Terapia padrão: 0% • Diferença ajustada (IC 95%): 73,1% (57,2 a 89,0); p-valor<0,001	• Diferença entre pegcetacoplane e ravulizumabe (IC 95%): 26,35 (14,83 a 37,86); p-valor<0,0001 • Diferença entre pegcetacoplane e eculizumabe (IC 95%): 27,73 (13,93 a 41,53); p-valor<0,0001
Concentração de lactato desidrogenase		Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 26 através da média dos mínimos quadrados • Pegcetacoplane: -1.870,5 (EP: 101,0) • Terapia padrão: -400,1 (EP: 313,0) • Diferença (IC 95%): -1.470,4 (-2.113,4 a -827,3); p-valor<0,0001	Variação média a partir do <i>baseline</i> - U/L • Diferença entre pegcetacoplane e ravulizumabe (IC 95%): -764,05 (-1093,48 a -434,63); p-valor<0,0001 • Diferença entre pegcetacoplane e eculizumabe (IC 95%): -886,85 (-1277,32 a -496,38); p-valor<0,0001
Reposta da hemoglobina		• Pegcetacoplane: 71,4% • Terapia padrão: 5,6%	-

	Diferença (IC 95%): 54,1% (33,9 a 74,3); p-valor<0,0001	
Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL	- Pegcetacoplana: 11,4% - Terapia padrão: 100% - Diferença (IC 95%): -75,1% (-90,4 a -59,7); p-valor<0,0001	-
Transfusões evitadas	- Pegcetacoplana: 91,4% - Terapia padrão: 5,6% - Diferença (IC 95%): 72,4% (55,8 a 89,0); p-valor<0,0001	- Diferença entre pegcetacoplana e ravulizumabe (IC 95%): 20,75 (9,55 a 31,94); p-valor<0,0001 - Diferença entre pegcetacoplana e eculizumabe (IC 95%): 26,13 (12,39 a 39,87); p-valor<0,0001
Unidades transfundidas – mediana	- Pegcetacoplana: 0,0 - Terapia padrão: 3,0 - Diferença (IC 95%): 3,0 (2,0 a 4,0); p-valor<0,0001	-
Segurança	Algum EA - Pegcetacoplana: 71,7% - Terapia padrão: 66,7% EA grave - Pegcetacoplana: 8,7% - Terapia padrão: 16,7% EA que levou ao óbito - Pegcetacoplana: 2,2% - Terapia padrão: 5,6%	MAVEs: Não foi observada diferença significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacoplana versus ravulizumabe (p-valor=0,1540) ou eculizumabe (p-valor=0,3152)

Fonte: elaboração própria. MAVEs: eventos adversos vasculares maiores; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*.

Estudo PRINCE

Wong 2023

Wong *et al.*, 2023 (52), conduziram o estudo PRINCE, um ECR aberto, com duração de 26 semanas que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento (como o eculizumabe, por exemplo).

Esse estudo incluiu pacientes adultos (≥18 anos), com diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade (clone de monócito ou granulócito >10%), com lactato desidrogenase ≥1,5 vezes acima do limite normal superior na triagem, nível de hemoglobina abaixo do limite normal inferior na triagem, entre outros. Foram excluídos pacientes em

tratamento com qualquer inibidor de complemento por três meses antes da triagem, deficiência hereditária de complemento, histórico de transplante de medula óssea, uso concomitante de alguns medicamentos, como eritropoetina ou imunossupressores por pelo menos oito semanas, corticosteroides sistêmicos, agonistas de vitamina K, suplementos de ferro, vitamina B12 e ácido fólico e heparina de baixo peso molecular por pelo menos quatro semanas.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2:1 para receberem pegcetacoplane em dose de 1.080 mg duas vezes por semanas por via subcutânea, podendo ser ajustada para a dose de 1.080 mg a cada três dias, ou terapia padrão (excluindo inibidores de complemento). Se o paciente no grupo terapia padrão apresentasse nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL abaixo do valor de *baseline* ou apresentasse evento tromboembólico secundário à doença, esse poderia utilizar pegcetacoplane.

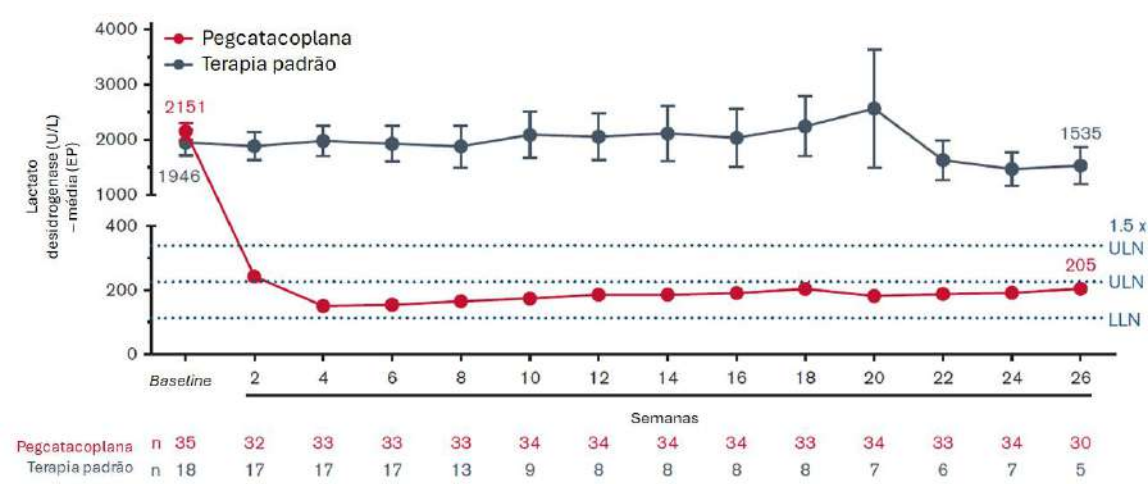
Os desfechos primários foram a estabilização da hemoglobina, definida como evitar uma redução >1 g/dL nas concentrações de hemoglobina a partir do *baseline* até semana 26 em ausência de transfusão, e redução do nível de lactato desidrogenase a partir do *baseline* até semana 26 também em ausência de transfusão. Os desfechos secundários foram: reposta da hemoglobina (aumento de 1g/dL), variação a partir do *baseline* até semana 26 da contagem absoluta de reticulócitos, proporção e pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de hemoglobina a partir do *baseline*, número de unidades de sangue transfundidas, transfusões evitadas, alcance de valores normais de lactato desidrogenase, variação a partir do *baseline* até semana 26 do escore FACIT-F, do EORTC QLQ-C30, do nível de hemoglobina, do nível de lactato desidrogenase, normalização da contagem absoluta de reticulócitos. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Foram incluídos 53 pacientes, sendo 35 no grupo pegcetacoplane e 18 no grupo terapia padrão.

A proporção de pacientes que alcançou estabilização da hemoglobina foi de 85,7% (N=30/35) no grupo pegcetacoplane *versus* 0% no grupo terapia padrão. A diferença ajustada entre os grupos foi de 73,1% (intervalo de confiança [IC] 95%: 57,2 a 89,0; p-valor $<0,001$), o que indicou superioridade de pegcetacoplane frente ao grupo comparador para esse desfecho. A variação a partir do *baseline* até semana 26 da concentração de lactato desidrogenase através da média dos mínimos quadrados foi de -1.870,5 (erro padrão [EP]: 101,0) no grupo pegcetacoplane e de -400,1 (EP: 313,0) no grupo terapia padrão. A diferenças entre os grupos foi de -1.470,4 (IC 95%: -2.113,4 a -827,3; p-valor $<0,0001$), indicando superioridade de pegcetacoplane frente ao grupo comparador para esse desfecho. É possível afirmar com base nesse achado que o

pegcetacoplana é capaz de levar a maior controle da hemólise que a terapia padrão, uma vez que a concentração de lactato desidrogenase com o uso desse fármaco foi significativamente menor. Ainda, destaca-se que o efeito de pegcetacoplana na redução da concentração de lactato desidrogenase já é possível de ser observado a partir da semana dois de tratamento (Figura 5).

Figura 5. Variação da concentração de lactato desidrogenase ao longo do estudo.



Fonte: Wong, 2023 (52) EP: erro padrão; ULN: limite superior normal.

Dentre os desfechos secundários, observou-se que o uso de pegcetacoplana mostrou-se superior à terapia padrão com resultados significativamente melhores para os seis primeiros desfechos secundários pré-definidos no teste hierárquico, quando comparado com a terapia padrão, exceto para o escore FACIT-F (Tabela 10). Nesse escore, apesar de não haver diferenças significativas, os pacientes do grupo pegcetacoplana apresentaram resultados numericamente melhores com melhora clinicamente significativa (aumento ≥ 3 pontos) nos escores FACIT-F em 26 semanas (60,0%) *versus* pacientes tratados com terapia padrão (11,1%; diferença: 48,9 [IC 95%: 27,1 a 70,7]; p-valor=0,0007). É possível também justificar a ausência de diferenças significativas entre os grupos pelo pequeno tamanho amostral e grande variabilidade do grupo terapia padrão após mais da metade dos pacientes (61,1%) migrarem para o grupo pegcetacoplana. Além disso, o grupo pegcetacoplana apresentou escores FACIT-F normais, equivalentes a adultos saudáveis.

Tabela 10. Desfechos secundários.

Desfechos	Pegcetacopiana (N=35)	Terapia padrão (n=15)	Diferença (IC 95%)	p-valor
Reposta da hemoglobina – n (%)	25 (71,4)	1 (5,6)	54,1% (33,9 a 74,3)	<0,0001
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 26 da contagem absoluta de reticulócitos – média dos mínimos quadrados (DP)	-123,3 (9,2)	-19,44 (25,2)	-103,8 (-158,9 a -48,7)	0,002
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 26 da concentração de hemoglobina – média dos mínimos quadrados (EP)	2,9 (0,4)	0,3 (0,8)	2,7 (1,0 a 4,4)	0,0019
Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL – N (%)	4 (11,4)	18 (100)	-75,1% (-90,4 a -59,7)	<0,0001
Transfusões evitadas – N (%)	32 (91,4)	1 (5,6)	72,4% (55,8 a 89,0)	<0,0001
Unidades transfundidas – mediana (amplitude)	0,0 (0 a 19)	3,0 (0 a 13)	3,0 (2,0 a 4,0)	<0,0001
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 26 do escore FACIT-F – média dos mínimos quadrados (EP)	7,8 (1,2)	3,3 (2,1)	4,5 (-0,2 a 9,2)	0,0610
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 26 do escore EORTC QLQ-30 – média dos mínimos quadrados (EP)	18,9 (2,9)	-2,9 (5,7)	21,8 (9,4 a 34,3)	0,0006
Normalização de hemoglobina – N (%)	16 (45,7)	0 (0)	36,5% (16,5 a 56,4)	0,0010
Normalização da contagem absoluta de reticulócitos – N (%)	21 (60,0)	1 (5,6)	46,4% (25,3 a 67,5)	0,0002
Normalização da lactato desidrogenase – N (%)	23 (65,7)	0 (0)	55,9% (36,8 a 75,0)	<0,0001

Fonte: Wong, 2023 (52); EP: erro padrão; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire*.

Em termos de segurança, 76,1% e 66,7% dos pacientes dos grupos pegcetacoplana e terapia padrão apresentaram algum evento adverso (EA), respectivamente. Desses, a maioria foi considerada leve. As proporções de pacientes com EAs graves foram de 8,7% no grupo pegcetacoplana e de 16,7% no grupo terapia padrão (Tabela 11). Dentre os EAs de interesse, não foram reportadas infecções graves, como infecções meningocócicas. Também não foram reportadas sepse relacionada ao tratamento ou eventos hemolíticos e trombose relevantes.

Dois óbitos foram observados no estudo, sendo um em cada braço do estudo. Nenhum dos óbitos foi relacionado à terapia do estudo.

Tabela 11. Resumo dos EAs durante as 26 semanas.

Desfechos	Pegcetacoplana (N=46)	Terapia padrão (n=18)
Qualquer EA– N (%)	33 (71,7)	12 (66,7)
EAs relacionados ao pegcetacoplana – N (%)	13 (28,3)	Não se aplica
EA grave – N (%)	4 (8,7)	3 (16,7)
EAs graves relacionados ao pegcetacoplana – N (%)	0	Não se aplica
EA emergente do tratamento por gravidade máxima – N (%)		
Leve	16 (34,8)	7 (38,9)
Moderada	13 (28,3)	3 (16,7)
Grave	4 (8,7)	2 (11,1)
EAs que ocorreram em ≥5% em pacientes tratados com pegcetacoplana		
Hipocalcemia	6 (13,0)	2 (11,1)
Vertigem	5 (10,9)	0
Febre/pirexia	4 (8,7)	0
Equimose	3 (6,5)	0
Artralgia	3 (6,5)	0

Cefaleia	3 (6,5)	0
EAs de interesse especial		
Reação no local da injeção¹	(30,4)	Não se aplica
Infecções ²	9 (19,6)	5 (27,8)
Sepse	0	0
Hipersensibilidade³	9 (19,6)	1 (5,6)
Doenças hemolíticas	0	0
Trombose	0	0

Fonte: Wong, 2023 (52) EA: evento adverso. ¹ Incluem hematomas, hemorragia, endurecimento, inflamação, erupção cutânea, edema periférico, reação no local da punção, reação no local da vacinação, equimose, eritema e hematoma.

² Incluem: infecção viral, artrite reativa, COVID-19, pneumonia por COVID-19, celulite, nasofaringite, faringite, tuberculose, infecção do trato respiratório superior, infecção no trato urinário, infecção vaginal, influenza, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. ³ Incluem: eritema, rash, tosse alérgica, dermatite, dermatite de contato, edema de pálpebra, rash no local da injeção, rash maculopapular e rinite alérgica.

Assim, é possível concluir que o uso de pegcetacopla em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento levou à uma proporção significativamente maior de pacientes com estabilização da hemoglobina, além de aumentar o controle de marcadores chave da hemólise (como lactato desidrogenase e reticulócitos) e reduzir a carga de transfusões nesses pacientes quando comparado a terapia padrão. Em relação à segurança, o perfil de pegcetacopla foi consistente com estudos anteriores.

Comparação indireta

Wong 2023

Wong *et al.*, 2023 (53), publicaram uma MAIC utilizando dados individuais dos pacientes do braço pegcetacopla do estudo PRINCE (n=34) e dados agregados de ravulizumabe (n=125) e eculizumabe (n=121) do estudo ALXN1210-PNH-301.

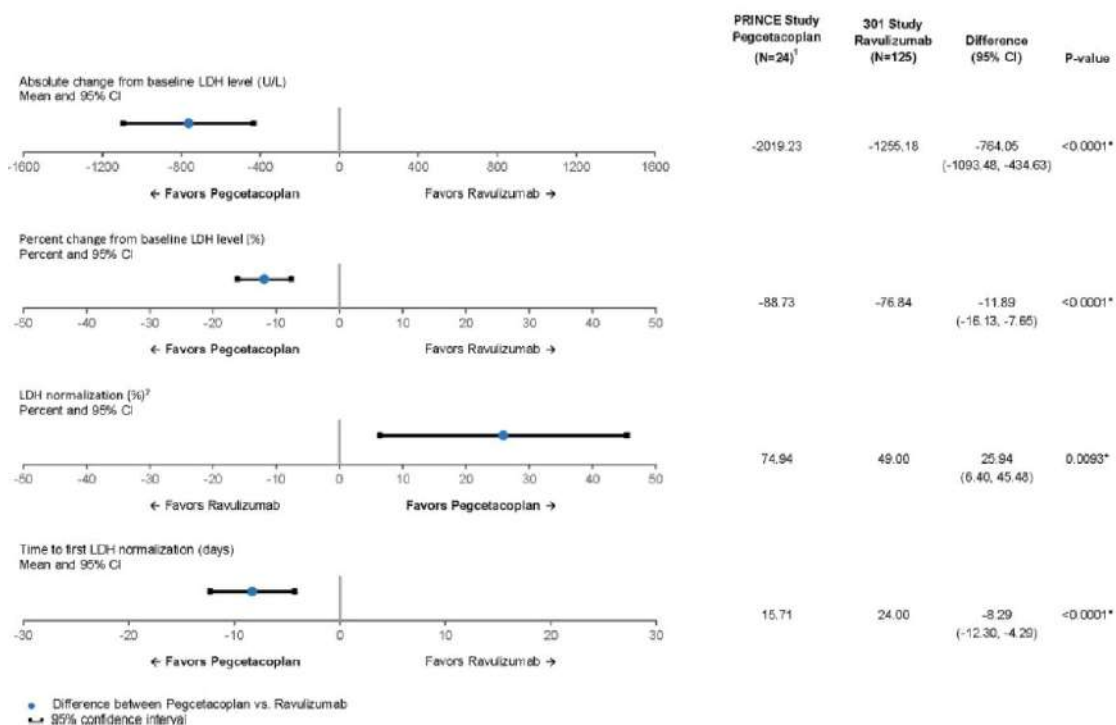
Os desfechos avaliados foram considerados similares entre os estudos e incluíram: variação absoluta e percentual no nível de lactato desidrogenase em relação ao *baseline*, proporção de pacientes com normalização de lactato desidrogenase, tempo até a primeira ocorrência de

normalização da lactato desidrogenase; variação absoluta e percentual no nível de hemoglobina em relação ao *baseline* e proporção de pacientes com estabilização de hemoglobina; proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; proporção de pacientes que fizeram hemólise inesperada; EAs vasculares maiores (MAVEs) e qualidade de vida.

De acordo com os resultados, dos 35 pacientes do braço pegcetacoplane do estudo PRINCE, 34 foram incluídos na análise. Antes das ponderações, 24 e 22 pacientes de pegcetacoplane foram pareados com 125 e 121 pacientes de ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente. Foram observadas diferenças significativas entre pegcetacoplane e ravulizumabe para as seguintes características do *baseline*: raça caucasiano, raça *American Indian* ou *Alaska Native*, média no nível lactato desidrogenase e escore global de saúde EORTC QLQ-C30. Exceto para escore global de saúde EORTC QLQ-C30, estas características diferiram entre os braços pegcetacoplane e eculizumabe no *baseline*. Após as ponderações no braço pegcetacoplane, as características que diferiram significativamente entre os tratamentos foram: raça *American Indian* ou *Alaska Native* e média no nível lactato desidrogenase (maior em pacientes que receberam pegcetacoplane).

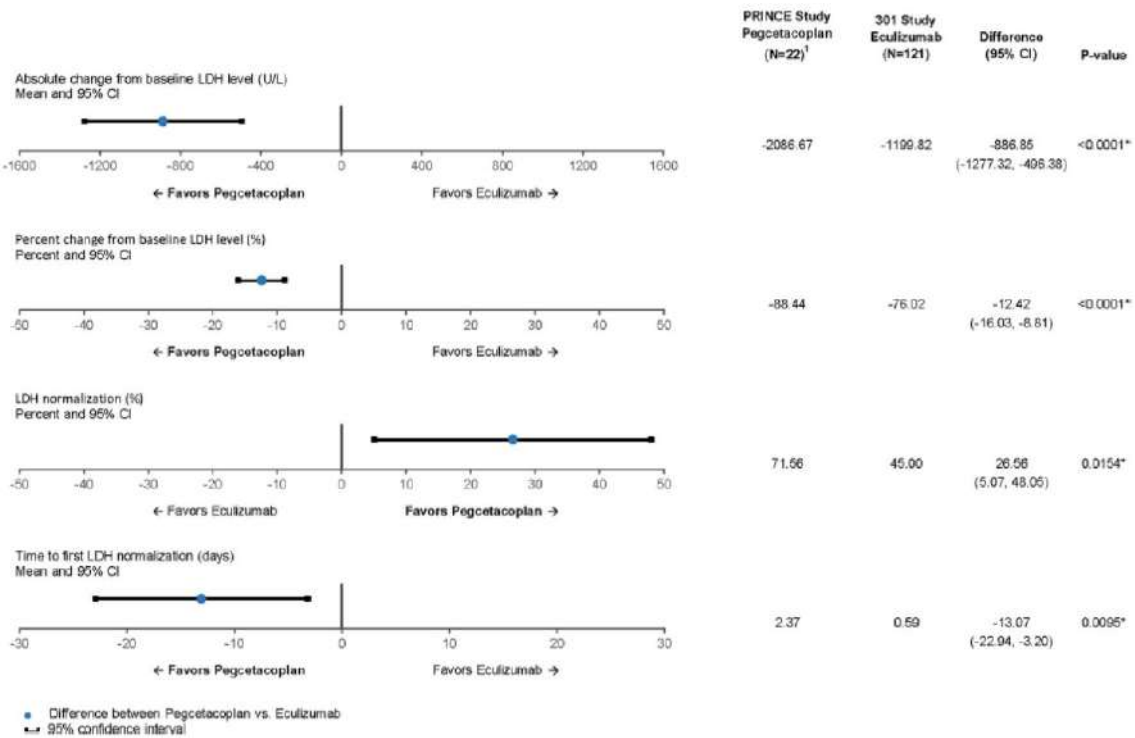
Após a ponderação, os pacientes do grupo pegcetacoplane apresentaram melhora significativa nos níveis de lactato desidrogenase em relação ao *baseline* (redução absoluta e percentual) frente ao ravulizumabe (-764,05 U/L e -11,89%, respectivamente, ambos p-valor<0,0001) (Figura 6) e eculizumabe (-886,85 U/L e -12,42%, respectivamente, ambos p-valor<0,0001) (Figura 7). Os demais desfechos referentes à lactato desidrogenase também foram significativamente melhores para pegcetacoplane (Figura 6 e Figura 7).

Figura 6. Comparação não ancorada entre pegcetacoplana e ravulizumabe para os desfechos de lactato desidrogenase. Características do *baseline* ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no *baseline*.



Fonte: Wong, 2023. (53) 1. Características do *baseline* ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no *baseline*. * p-valor significativo.

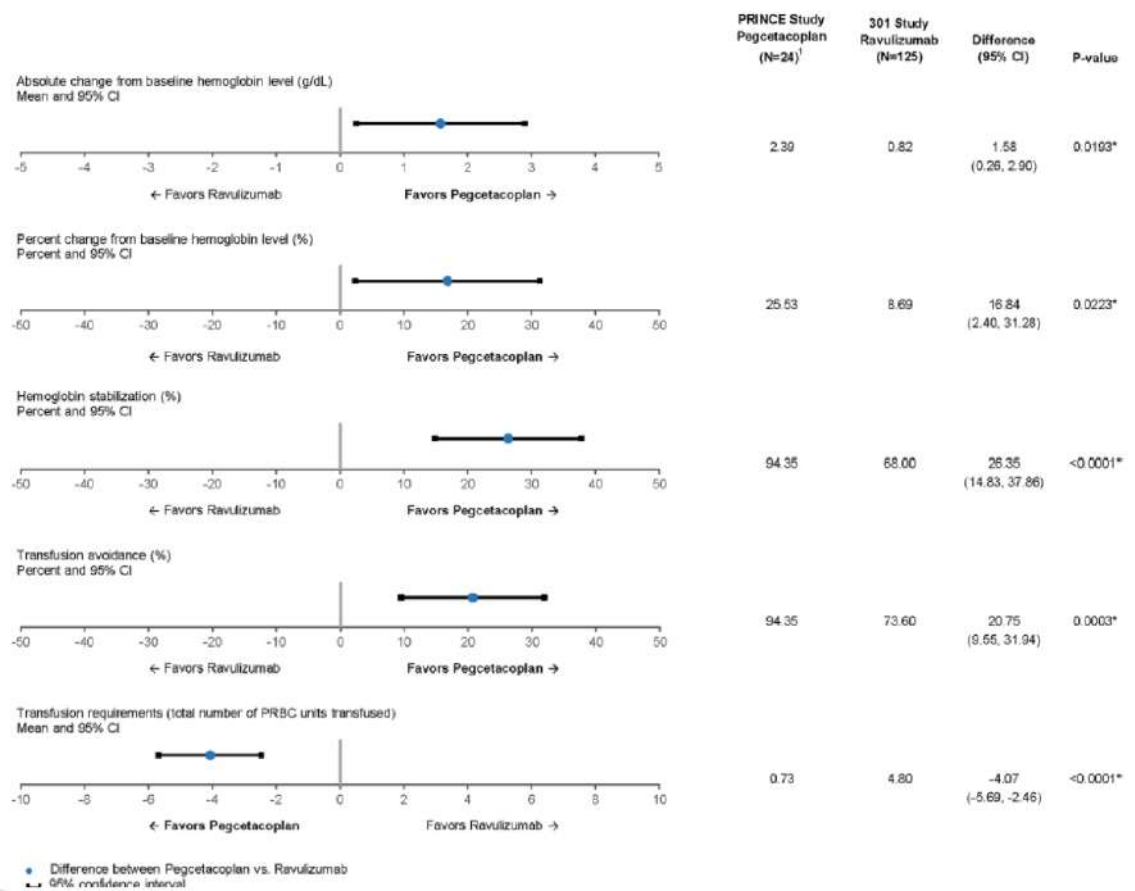
Figura 7. Comparação não ancorada entre pegcetacoplane e eculizumabe para os desfechos de lactato desidrogenase.



Fonte: Wong, 2023. (53) 1. Características do *baseline* ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no *baseline*. * p-valor significativo.

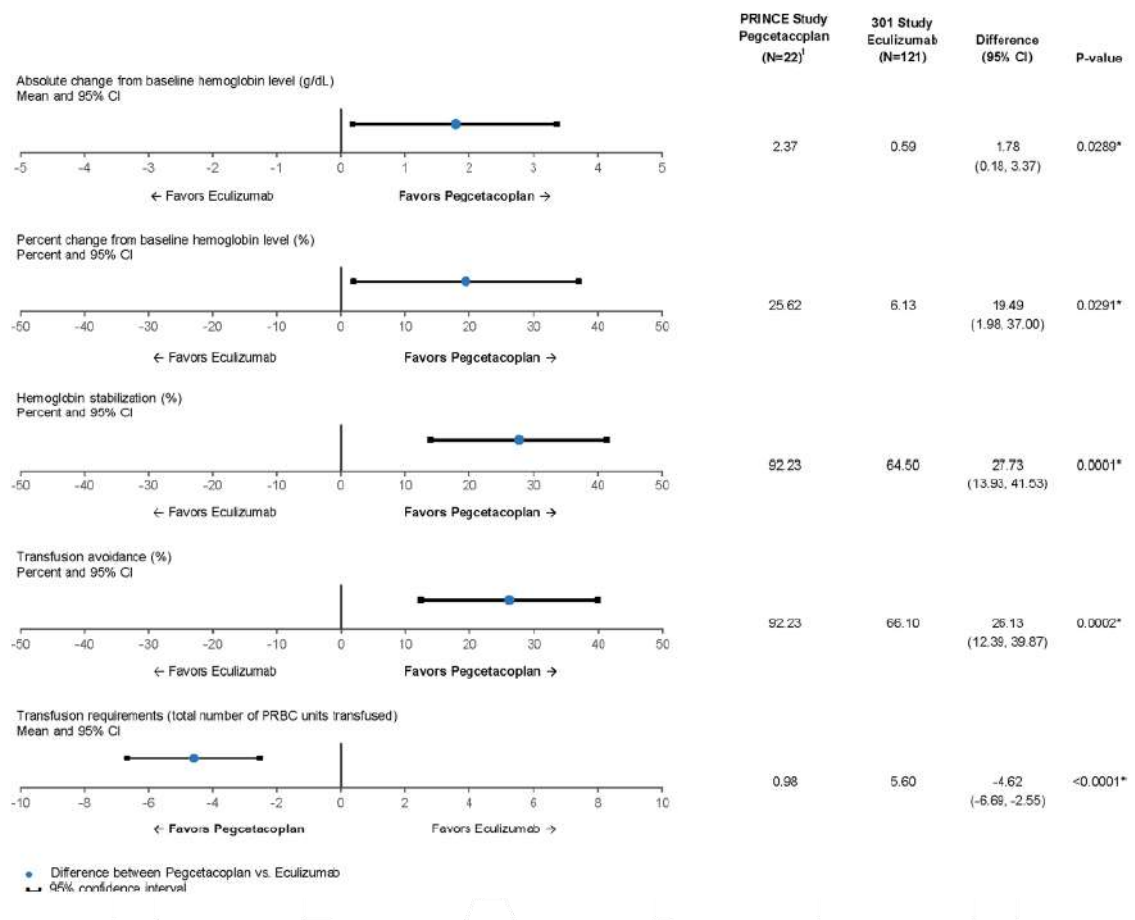
Após a ponderação, pegcetacoplane também foi associado com melhor resultado para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao *baseline* quando comparado ao ravulizumabe (1,58 g/dl, p-valor=0,0193 e 16,84%, p-valor=0,0223, respectivamente) (Figura 8) e ao eculizumabe (1,78 g/dl, p-valor=0,0289 e 19,49%, p-valor=0,0291, respectivamente) (Figura 9). Os dados para estabilização de hemoglobina e transfusões evitadas também estão descritos nas Figura 8 e Figura 9.

Figura 8. Comparação não ancorada entre pegcetacoplane e ravulizumabe para os desfechos hematológicos.



Fonte: Wong, 2023. (53) 1. Características do *baseline* ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no *baseline*. * p-valor significativo.

Figura 9. Comparação não ancorada entre pegcetacopla e eculizumabe para os desfechos hematológicos.



Fonte: Wong, 2023. (53) 1. Características do *baseline* ponderadas: raça asiática, idade na primeira infusão, sexo feminino, escore geral de saúde EORTC no *baseline*. * p-valor significativo.

Nenhum paciente no braço pegcetacopla apresentou hemólise inesperada ou MAVEs. Os resultados após ponderação indicaram que uma menor proporção de pacientes apresentou hemólise quando tratados com pegcetacopla *versus* pacientes tratados com ravulizumabe (-4%; p-valor =0,0225) ou eculizumabe (-10,70%; p-valor=0,0001). Não foi observada diferença significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacopla *versus* ravulizumabe (p-valor=0,1540) ou eculizumabe (p-valor=0,3152).

A avaliação de qualidade de vida indicou que pegcetacopla foi associado com maior aumento no escore do status geral de saúde EORTC QLQ-C30 em relação ao *baseline* na comparação com ravulizumabe (12,91; p-valor=0,0087) e eculizumabe (12,52; p-valor=0,0133). Para os outros desfechos de qualidade de vida (FACIT-F, escore de função física EORTC QLQ-C30 e escore de

sintomas de fadiga EORTC QLQ-C30) não foram observadas diferenças significativas entre pegcetacoplana e os comparadores.

Os resultados apresentados sugerem que pegcetacoplana fornece um significativo benefício clínico como tratamento para pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento, com melhores resultados clínicos, hematológicos e de desfechos de qualidade de vida.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de moderada a alta de acordo com o desfecho avaliado. O principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência foi o elevado risco de viés no desfecho segurança, uma vez que por ser um estudo aberto, pode ter ocorrido risco de viés em desfechos mais subjetivos como esse.

É importante destacar que a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo PRINCE (52), uma vez que esse estudo também foi incluído na MAIC publicada por Wong *et al.*, 2023 (53). Em publicação de evento científico da Cochrane, foi apontado que há um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de MAICs de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação. (54) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, as MAICs não foram consideradas na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (55,56)

Tabela 12. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Estabilização da hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de lactato desidrogenase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta de hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Desfecho	Classificação
Transfusões evitadas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Unidade transfundidas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

ORIGIN
HEALTH

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe e ao ravulizumabe.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist* da *Consolidates Health Economic Evaluation Reporting Standards* 2022 (CHEERS 2022). (Tabela 13) (57)

Tabela 13. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	EMPAVELI® (pegcetacoplana)
Comparadores	Eculizumabe Ravulizumabe
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Transfusões evitadas
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos
Estimativa de custos	Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da HPN
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Efetividade
Tipo de modelagem	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística Análise de sensibilidade probabilística

6.2 Métodos

6.2.1 População alvo

A população de pacientes modelada consiste em pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio). As características dos pacientes (por exemplo, idade basal, porcentagem de pacientes do sexo feminino) foram baseadas nos pacientes virgens de tratamento incluídos no estudo PRINCE.

6.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o EMPAVELI® (pegcetacoplane).

6.2.3 Comparadores

Os comparadores considerados na análise econômica foram eculizumabe, ravulizumabe.

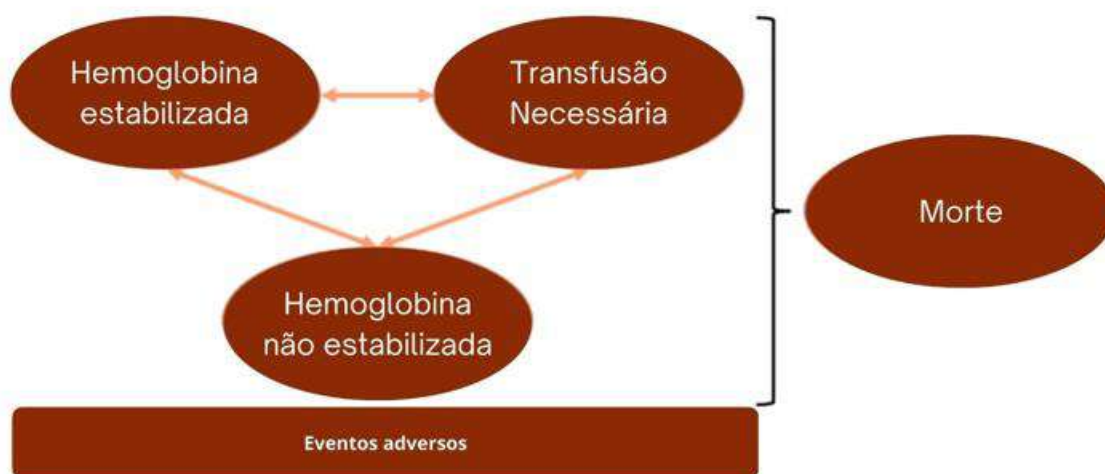
6.2.4 Desfechos considerados no modelo

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade.

6.2.5 Modelo econômico

O modelo de Markov foi utilizado para descrever a progressão da HPN. Em geral, a estrutura do modelo pode ser dividida em duas subseções: Transfusões Evitadas e Transfusões Necessárias, pois evitar transfusões de sangue é o objetivo do tratamento da HPN. Os dois estados de saúde adicionais são ainda separados das Transfusões Evitadas, dependendo do nível de hemoglobina (Hb). (Figura 10)

Figura 10. Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

Os estados de saúde dos pacientes que evitam transfusões foram avaliados pelos níveis de Hb, com duas opções possíveis de inclusão no modelo com base nos dados do nível dos pacientes do estudo PRINCE:

Estabilização da hemoglobina – o modelo considera que a estabilização da Hb é atingida quando o nível de Hb não caia mais de 2g/dL. Os dados a nível dos pacientes do estudo PRINCE foram utilizados para estimar o número de pacientes com estabilização de Hb considerando o limítete de 2g/dL.

Normalização da hemoglobina – é definida como o nível de Hb de 12 g/dL e acima. Foi baseado no desfecho secundário de eficácia do estudo PRINCE.

Em linha com isso, se a estabilização da Hb for almejada, os seguintes estados de saúde serão incluídos – Hemoglobina Estabilizada, Hemoglobina NÃO Estabilizada, Transfusão Necessária e Morte. Alternativamente, se a normalização da Hb for de interesse, o modelo inclui estados de saúde Hemoglobina Normalizada, Hemoglobina NÃO Normalizada, Transfusão Necessária e Morte.

Em ambos os casos, os pacientes podem transitar livremente entre quaisquer dois estados de saúde, exceto passar para o estado da Morte e voltar, pois a Morte é um estado absorvivo.

6.2.6 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

6.2.7 Horizonte temporal e duração do ciclo

O modelo considera um horizonte temporal *lifetime* (55,5 anos). O horizonte *lifetime* visa capturar o impacto potencial nos custos e nos resultados ao longo da vida do paciente. O modelo considera uma duração de ciclo de 6 meses (26 semanas) em linha com o período de acompanhamento no estudo PRINCE.

6.2.8 Taxa de desconto

Para o presente modelo, foi adotada a taxa de desconto de 5% para custos e efetividade, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (58)

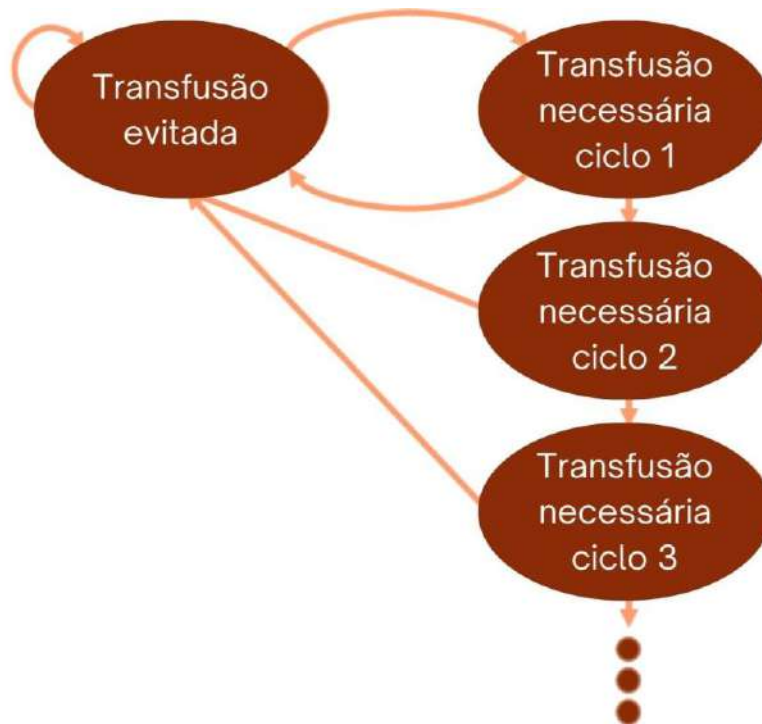
6.2.9 Probabilidades de transição

Os dados para probabilidades de transição foram baseados nos ensaios PRICE e Estudo 301, e foram considerados os seguintes:

- Paciente que não recebeu transfusão nas últimas 26 semanas e obteve estabilização (ou normalização) da Hb transita para o estado Hemoglobina Estabilizada (Hemoglobina Normalizada).
- Paciente que não recebeu transfusão nas últimas 26 semanas, porém não obteve estabilização (ou normalização) da Hb, transita para o estado Hemoglobina NÃO Estabilizada (Hemoglobina NÃO Normalizada).
- O paciente que necessita de transfusão passa para o estado Transfusão Necessária (independentemente do nível de hemoglobina). Supõe-se que quanto mais tempo o paciente permanece no estado Transfusão Necessária, mais transfusões são necessárias, e foram criados

estados de túnel para rastrear o tempo que o paciente permanece neste estado. Se o paciente sair do estado de Transfusão Necessária (em qualquer ciclo) e precisar da transfusão novamente, ele transitará novamente para o Ciclo 1 de Transfusão Necessária. (Figura 11)

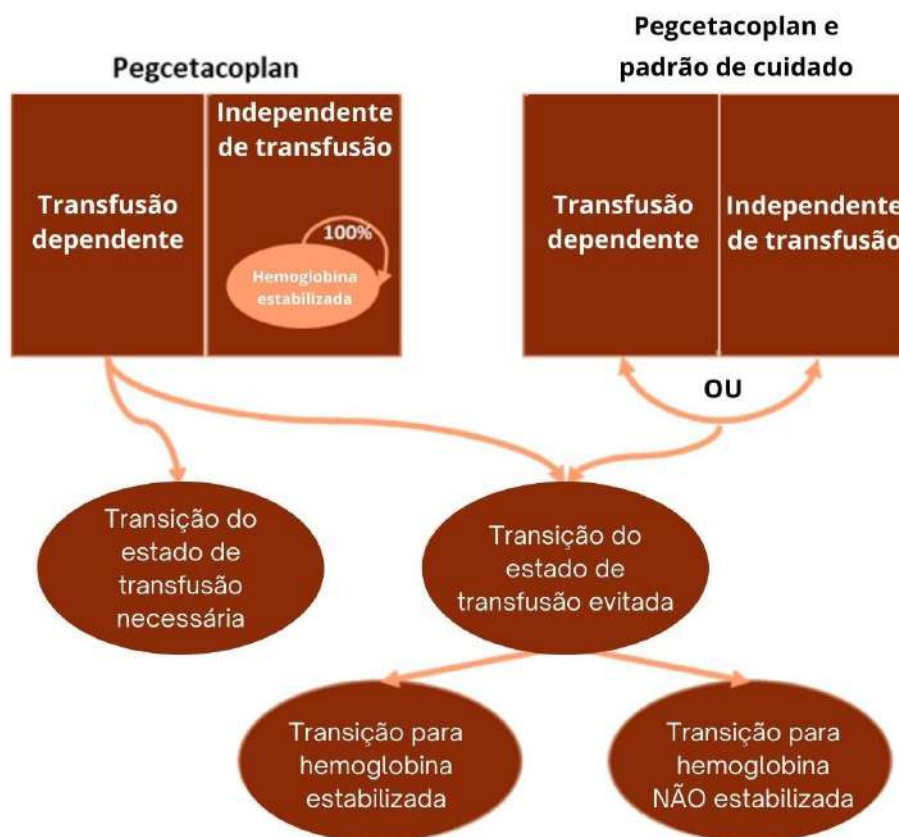
Figura 11. Estrutura do estado Transfusão Necessária.



Fonte: Elaboração própria.

As probabilidades de transição para o EMPAVELI® (pegcetacoplana) foram calculadas com base nos dados dos pacientes do estudo PRINCE. A figura que ilustra a metodologia de cálculos é apresentada abaixo. (Figura 12)

Figura 12. Metodologia de cálculo das probabilidades de transição de EMPAVELI® (pegcetacoplane).



Fonte: Elaboração própria.

Para obter probabilidades de transição, a população do ensaio PRINCE foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo inclui pacientes que receberam pelo menos uma transfusão nas últimas 13 semanas antes da randomização. Esses pacientes, denominados dependentes de transfusão, foram analisados separadamente e utilizados para informar as probabilidades de transição para o estado de saúde com Transfusão Necessária.

Os demais pacientes, ou seja, aqueles que não receberam transfusão nas últimas 13 semanas anteriores à randomização, formaram o segundo grupo - independente de transfusão. Com base nos dados das transições deste grupo, foram calculadas as transições para pacientes que evitam transfusões.

Os dados relativos ao número de pacientes que alcançaram a estabilização e necessitaram de transfusão no final de 26 semanas do estudo PRINCE são apresentados na Tabela 14. Os dados são apresentados separadamente para os braços EMPAVELI® (pegcetacoplane). É digno de nota que 53 pacientes participaram do estudo PRINCE, dois deles morreram durante o estudo e foram excluídos da análise. Além disso, os dados sobre a necessidade de transfusão para dois pacientes não estavam disponíveis.

Tabela 14. Dados do nível do paciente do ensaio PRINCE – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL) e transfusões.

De Para (após 26 semanas)	Estado Inicial (pegcetacoplane)	
	Transfusão dependente	Transfusão não dependente
Transfusão evitada e Hb estabilizada	21/24 (87,50%)	10/10 (100%)
Transfusão evitada e Hb não estabilizada	1/24 (4,17%)	0/10 (0%)
Transfusão Necessária	2/24 (8,33%)	0/10 (0%)

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

Embora as probabilidades de transição para pacientes dependentes de transfusão tenham sido estimadas diretamente para o grupo do EMPAVELI® (pegcetacoplane), todos os pacientes independentes de transfusão alcançaram a estabilização da hemoglobina nas 26 semanas de duração do ensaio. Isso sugere que os pacientes que transitam para estados de saúde com hemoglobina estabilizada ou hemoglobina NÃO estabilizada não necessitarão de transfusão. Considerando o pequeno tamanho da amostra deste grupo (10 pacientes), isso foi considerado não confiável. Ajustes foram feitos para estimar as probabilidades de esses pacientes necessitarem de transfusões.

O ajuste foi realizado com a seguinte abordagem. As razões de chances (OR) entre os grupos independentes e dependentes de transfusão foram calculadas com base em dados agrupados. Os resultados iniciais foram Transfusão Evitada e Transfusão Necessária.

ORs foram calculados utilizando a seguinte fórmula:

$$OR = \frac{Prob_{indep} * (1 - Prob_{dep})}{Prob_{dep} * (1 - Prob_{indep})}$$

Onde $Prob_{dep}$ e $Prob_{indep}$ são as probabilidades de ocorrência do evento para os pacientes dependentes de transfusão e independentes de transfusão, respectivamente. Os resultados dos cálculos foram apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. ORs entre população independente de transfusão e população dependente de transfusão – estabilização de Hb (≥ 2 g/dL), braços agrupados.

De Para (após 26 semanas)	Transfusão dependente	Transfusão não dependente	Odds ratio (transfusão independente vs. dependente)
Transfusão evitada	62,86%	78,57%	2,17
Transfusão Necessária	37,14%	21,43%	0,46

Fonte: Elaboração própria.

As OR calculadas (ou seja, 2,17 e 0,46) foram então aplicadas às probabilidades do grupo EMPAVELI® (pegcetacoplana). Essas probabilidades foram estimadas para os grupos Transfusão Evitada e Transfusão Necessária.

Como o grupo Transfusão Evitada inclui estados de Hemoglobina Estabilizada e Hemoglobina NÃO Estabilizada, foram necessários cálculos adicionais para estimar as probabilidades de mudança para cada um desses estados separadamente.

Presumiu-se que a proporção de pacientes que se mudam para esses estados será a mesma dos pacientes dependentes de transfusão, ou seja, para Hemoglobina Estabilizada $(83,33\%)/(83,33\%+8,33\%)$ e para Hemoglobina NÃO Estabilizada $(8,33\%)/(83,33\%+8,33\%)$ (com base nos insumos apresentados na Tabela 14). Essas proporções foram então aplicadas à probabilidade de Transfusão Evitada para o grupo independente de transfusão.

Os resultados dos cálculos são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Cálculo de probabilidades para grupo independente de transfusão – estabilização de hemoglobina (≥ 2 g/dL).

Probabilidades após 26 semanas		Independente de transfusão	
Transfusão Evitada	Hb estabilizada	95,97%	91,61%
	Hb não estabilizada	95,97%	4,36%
Transfusão Necessária		4,03%	4,03%

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

Os dados da Tabela 16 informam que 91,61% dos pacientes independentes de transfusão transitarão para Hemoglobina Estabilizada após 26 semanas, 4,36% transitarão para Hemoglobina NÃO Estabilizada e 4,03% necessitarão de transfusão. Como o grupo independente de transfusão é formado por pacientes que poderiam ter estabilização de Hb no início do estudo ou não (e esses pacientes não foram rastreados separadamente), a estratificação adicional foi necessária para o propósito do modelo.

As seguintes suposições foram usadas para estimar as probabilidades de transição dos estados Hemoglobina Estabilizada e Hemoglobina NÃO Estabilizada com base no grupo independente de transfusão:

- A média das probabilidades de transição de Hemoglobina Estabilizada e Hemoglobina NÃO Estabilizada é igual à probabilidade de transição do grupo independente de transfusão.
- A probabilidade de transição da Hemoglobina Estabilizada para a Transfusão Necessária não deve ser superior à probabilidade de transição da Hemoglobina NÃO Estabilizada para a Transfusão Necessária. Da mesma forma, a probabilidade de transição do estado Hemoglobina NÃO Estabilizada para o estado de Transfusão Necessária não deve ser superior à probabilidade de permanecer no estado de saúde Transfusão Necessária.
- A probabilidade de transição para Hemoglobina Estabilizada não deve ser maior de Hemoglobina NÃO Estabilizada do que de Hemoglobina Estabilizada. Da mesma forma, a probabilidade de transição para Hemoglobina Estabilizada não poderia ser maior do estado de necessidade de transfusão do que de Hemoglobina NÃO Estabilizada.
- Nenhuma das probabilidades de transição pode ser superior a 100% ou inferior a 0%.

- As probabilidades de transição de um estado de saúde devem somar 100%.

Além disso, as probabilidades de transição para o estado de Hemoglobina NÃO Estabilizada foram complementares às outras duas transições, totalizando 100%.

Tendo em conta os pressupostos acima, a probabilidade de permanecer no estado de saúde Hemoglobina Estabilizada foi estimada no intervalo:

$$[Prob_{TI}, Prob_{TI} + Prob_{TI} - Prob_{TD}], \text{ onde}$$

Prob_{TI}: probabilidades de passar para o estado de hemoglobina estabilizada após transfusão independente.

Prob_{TD}: probabilidades de passar para o estado de Hemoglobina Estabilizada a partir de dependência de transfusão.

Da mesma forma, a probabilidade de transição do estado de hemoglobina estabilizada para o estado de necessidade de transfusão foi estimada no intervalo:

$$[Prob_{TI}, Prob_{TI} + Prob_{TI} - Prob_{TD}], \text{ onde}$$

Prob_{TI}: probabilidade de passar para o estado de Transfusão Necessária a partir de independente de transfusão.

Prob_{TD}: probabilidade de passar para o estado de Transfusão Necessária de dependente de transfusão.

Os intervalos calculados são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Opções para probabilidades de transição para transfusões evitadas – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).

De Para	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão Necessária
Hb estabilizada	91,61% - 95,72%	4,36% - 4,28%	4,03% - 0%
Hb não estabilizada	91,61% - 87,50%	4,36% - 4,45%	4,03% - 8,05%
Transfusão necessária	87,50%	4,17%	8,33%

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

No caso base, foi assumido que as probabilidades de transição do estado Hemoglobina NÃO Estabilizada para outros estados são iguais à probabilidade média de transição dos estados Hemoglobina Estabilizada e Transfusão Necessária para cada respectivo estado, uma vez que a Hemoglobina NÃO Estabilizada foi considerada como um estado intermediário (mais benéfico do que Transfusão Necessária, mas pior que Hemoglobina estabilizada). (

Tabela 18)

Tabela 18. Probabilidades de transição, EMPAVELI® (pegcetacoplane) – estabilização da hemoglobina (≥2 g/dL).

De Para	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão Necessária
Hb estabilizada	92,98%	4,43%	2,59%
Hb não estabilizada	90,24%	4,30%	5,46%
Transfusão necessária	87,50%	4,17%	8,33%

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

As probabilidades de transição para comparadores foram calculadas com base nas probabilidades de transição para EMPAVELI® (pegcetacoplane) e respectivo OR entre comparador e EMPAVELI® (pegcetacoplane). As OR para eculizumabe e ravulizumabe foram calculadas com base nos dados de uma MAIC utilizando a seguinte fórmula:

$$OR = \frac{Prob_{comp} * (1 - Prob_{peg})}{Prob_{peg} * (1 - Prob_{comp})}$$

Onde, Prob_{peg} e Prob_{comp} são probabilidades de transição para EMPAVELI® (pegcetacoplane) e comparador respectivamente.

Os resultados dos cálculos de OR foram apresentados na Tabela 19. As probabilidades de transição para comparadores calculados com base nas probabilidades de transição para EMPAVELI® (pegcetacoplane) e ORs entre comparadores e EMPAVELI® (pegcetacoplane) são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 19. ORs de eficácia para comparadores – estabilização ao evitar alterações de Hb ≥ 2 g/L.

Desfechos	Probabilidade		Odds ratio (comparador vs. pegcetacoplana)
	Pegcetacoplana	Comparador	
Comparação com eculizumabe			
Hb estabilizada	92,23%	64,50%	0,15
Transfusão Necessária	7,77%	33,90%	6,09
Comparação com ravulizumabe			
Hb estabilizada	94,35%	68%	0,13%
Transfusão Necessária	5,65%	26,40%	5,99%

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

Tabela 20. Probabilidades de transição, comparadores – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).

De	Para		
	Hb estabilizada	Hb não etabilizada	Transfusão Necessária
Eculizumabe			
Hb estabilizada	66,97%	19,09%	13,94%
Hb não estabilizada	58,60%	15,38%	26,02%
Transfusão Necessária	51,72%	12,65%	35,63%
Ravulizumabe			
Hb estabilizada	62,77%	23,49%	13,74%
Hb não estabilizada	54,06%	20,23%	25,71%

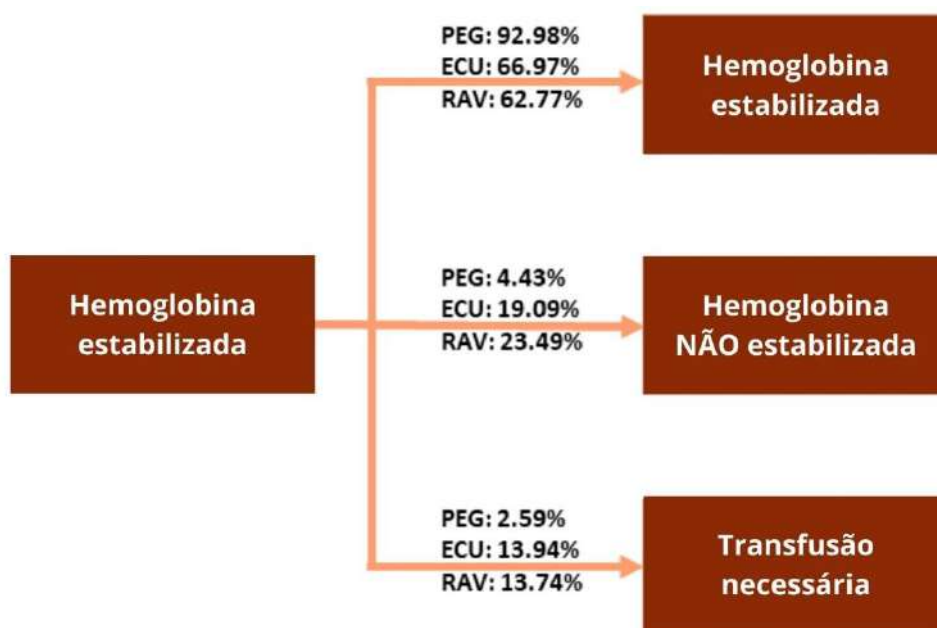
Transfusão Necessária	47,11%	17,63%	35,26%
------------------------------	---------------	---------------	---------------

Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

6.2.10 Diagramas das probabilidades de transição

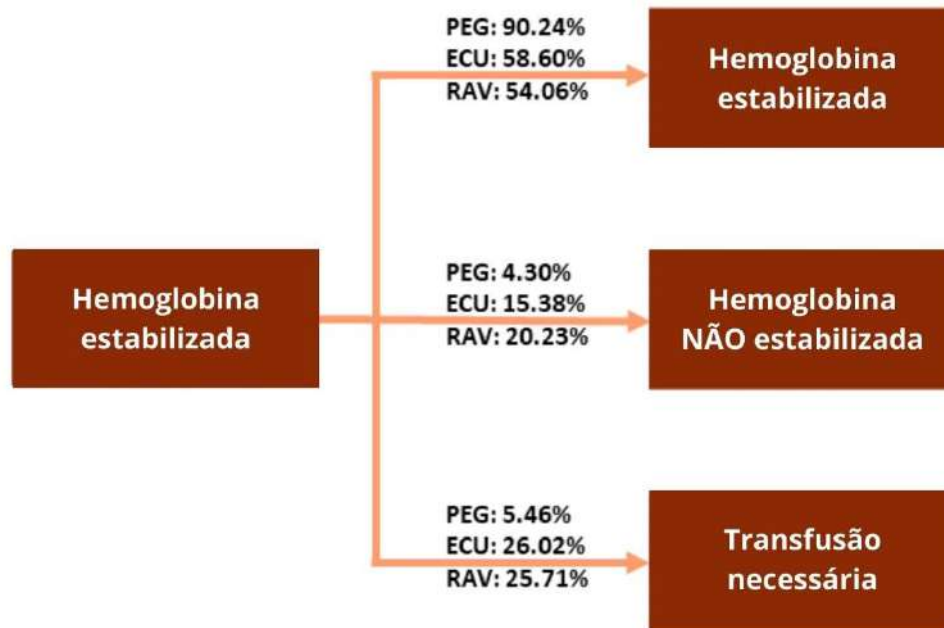
Nesta seção são apresentados os diagramas de probabilidades de transição. As probabilidades estão marcadas em cada ramo, para cada medicamento separadamente. Os dados indicam a probabilidade de transição em cada ciclo (ou seja, a cada 6 meses). As transições são constantes com o tempo.

Figura 13. Transição do estado Hb estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



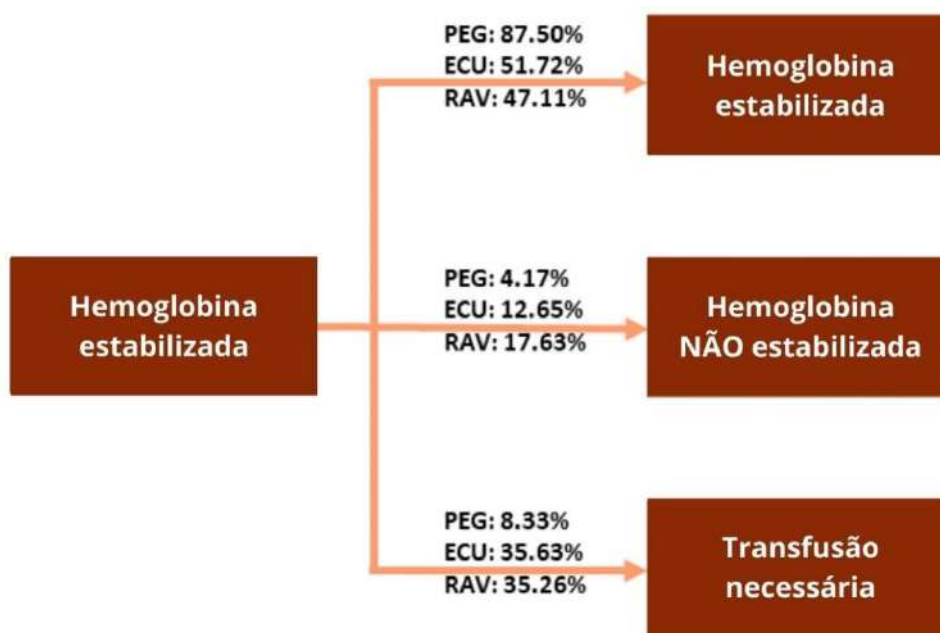
Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

Figura 14. Transição do estado de Hb NÃO estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

Figura 15. Transição do estado de Transfusão Necessária – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



Fonte: Elaboração própria. Hb: hemoglobina.

6.2.11 Dados de Utilidade

No estudo PRINCE, a qualidade de vida (QV) dos pacientes foi medida com base no questionário QLQ-C30 da EORTC. Os pesos de utilidade do EQ-5D para cada paciente em cada visita foram estimados pelo mapeamento dos dados de QV do EORTC QLQ-C30. Não há algoritmo de mapeamento disponível para pacientes com HPN. O seguinte algoritmo de mapeamento derivado de pacientes com câncer foi usado para mapear os dados de QV dos pacientes para o peso utilitário EQ-5D:

Longworth et al. (2014)(59): algoritmo de mapeamento (baseado em regressão logística multinomial) foi desenvolvido com base nos seguintes conjuntos de dados:

- Pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo de um ensaio randomizado aberto (Velcade como terapia padrão inicial [VISTA]).
- Pacientes com diagnóstico de câncer de mama e atendidos em ambulatório da Vancouver Cancer Clinic.
- Pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão atendidos em ambulatório da Vancouver Cancer Clinic.

Os coeficientes da regressão de Longworth foram utilizados para calcular as probabilidades de estar em diferentes estados de cada domínio do questionário EQ-5D. As utilidades do EQ-5D

foram então calculadas para cada paciente em cada visita, substituindo a probabilidade de estar em cada nível de resposta pela seguinte fórmula:

$$EQ5D = 1 - 0.146 * PRMOB2 - 0.558 * PRMOB3 - 0.175 * PRSC2 - 0.471 * PRSC3 \\ - 0.140 * PRUA2 - 0.374 * PRUA3 - 0.173 * PRPAIN2 - 0.537 \\ * PRPAIN3 - 0.156 * PRAD2 - 0.450 * PRAD3 + 0.140 * D1 - 0.011 * I2 \\ * I2 + 0.122 * I3 + 0.015 * I3 * I3$$

Onde,

$$D1 = PRMOB2 + PRMOB3 + PRSC2 + PRSC3 + PRUA2 + PRUA3 + PRPAIN2 \\ + PRPAIN3 + PRAD2 + PRAD3 - 1,$$

$$I3 = PRMOB3 + PRSC3 + PRUA3 + PRPAIN3 + PRAD3 - 1,$$

$$I2 = PRMOB2 + PRSC2 + PRUA2 + PRPAIN2 + PRAD2 - 1,$$

e *D1* é uma variável ordinal que representa o movimento para longe da saúde plena além do primeiro nível, *I2* e *I3* são variáveis ordinais que representam números de dimensões EQ-5D no nível 2 ou 3, respectivamente, além do primeiro nível. *PR* representa a probabilidade de nível 2 ou 3 em dimensão específica descrita por código de letras: *MOB* – mobilidade, *SC* – autocuidado, *UA* – atividades habituais, *PAIN* – dor/desconforto, *AD* – ansiedade/depressão.

Em seguida, as utilidades relacionadas à saúde para os estados de saúde considerados no modelo de custo-efetividade foram calculadas como uma média para cada estado de saúde.

A Tabela 21 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo.

Tabela 21. Dados de utilidade utilizados no modelo.

Estado de Saúde	Utilidade
Hemoglobina estabilizada	0,854
Hemoglobina não estabilizada	0,774
Transfusão Necessária	0,818

Fonte: Elaboração própria.

Para incluir a variabilidade da utilidade do estado de saúde no tempo devido à idade dos pacientes, foram realizados ajustes no estado de saúde usando dados de utilidades da população geral com base em Sullivan 2006.(60) Em Sullivan 2006 (60), os valores de utilidade foram estimados para 38.678 pessoas com condições crônicas usando o questionário EQ-5D-3L. Os valores de ajuste são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Ajuste de utilidade por idade.

Estado de Saúde	Utilidade
18 – 29	0,922
30 – 39	0,901
40 – 49	0,871
50 – 59	0,842
60 – 69	0,823
70 – 79	0,790
80 +	0,736

Fonte: Elaboração própria.

Os valores de utilidade foram ajustados para cada idade utilizando a seguinte metodologia. A redução incremental a cada ano foi calculada para cada intervalo com base nesses valores usando a fórmula:

$$RedByYear = \frac{Utility_{n+1} - Utility_n}{NumberOfYears_n}$$

Onde $Utility_n$ representa o valor de utilidade em determinada faixa etária e $NumberOfYears_n$ é o número de anos de uma determinada faixa etária.

6.2.12 Custos dos medicamentos

Os custos dos inibidores do complemento foram estimados com base nos regimes posológicos de tratamento e no preço correspondente de cada medicamento. Os preços utilizados para eculizumabe e ravulizumabe são oriundos da consulta pública recente do relatório de recomendação nº 825. Já o preço proposto de EMPAVELI® (pegcetacoplane) é de R\$ 10.108,81 por unidade (54mg/ml x 20 ml). O valor proposto representa um desconto de 33,72% sobre o PMVG 18%. (Tabela 23)

Tabela 23. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo.

Medicamento	Administração	mg/unidade	Custo unitário
Pegcetacoplane	0,823	1080	R\$ 10.108,81
Ecuzumabe	0,790	300	R\$ 14.924,78
Ravuzumabe	0,736	300	R\$ 14.778,40

Fonte: Elaboração própria.

As doses de ravulizumabe baseiam-se no peso dos pacientes, a proporção de pacientes em cada grupo de peso foi estimada utilizando a distribuição natural com base na média e nos erros padrão (recalculados para o desvio padrão) dos dados das estatísticas vitais e de saúde do IBGE, obtidos na VIGITEL 2023.(61) Para o EMPAVELI® (pegcetacoplane) e o ecuzumabe foi assumida a dose padrão (mais baixa). Os níveis de dosagem para cada medicamento estão listados na Tabela 24, Tabela 25 e Tabela 26.

Tabela 24. Dosagem de EMPAVELI® (pegcetacoplane).

Posologia	Dose por ciclo	Proporção com dose	Custo por ciclo
1.080mg 2x por semana	52	100%	R\$ 525.658,30

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 25. Dosagem de eculizumabe.

Posologia	Dose por ciclo	Proporção com dose	Custo por ciclo
Dose inicial: 600mg por semana durante 4 semanas	4 (só no 1º ciclo)	100%	R\$ 119.398,24
900mg a cada duas semanas	13	100%	R\$ 582.066,42

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 26. Dosagem de ravulizumabe.

Peso	Dose inicial	Posologia	Ciclos de dose inicial	Dose por ciclo subsequente	Proporção com dose	Custo por ciclo inicial	Custo subsequente
40 – 60 kg	2.400mg 1x	3.000 a cada 8 semanas	1	3,25	7,06%	R\$ 561.579,20	R\$ 480.298,00
60 – 100 kg	2.700mg 1x	3.300 a cada 8 semanas	1	3,25	90,70%	R\$ 620.692,80	R\$ 528.327,80
100+ kg	3.000mg 1x	3.600 a cada 8 semanas	1	3,25	2,24%	R\$ 679.806,40	R\$ 576.357,60

Fonte: Elaboração própria.

6.2.13 Custos de vacinação

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. Como pontuado no Relatório de recomendação nº 825, as diretrizes nacionais de imunização são quem determinariam o esquema vacinal e qual imunizante seria escolhido. 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. Foi considerado o valor de R\$ 66,61 por vacina, resultado da média ponderada do Pannel de preços.

6.2.14 Custos de administração

O modelo considera que não há custo para administração via subcutânea (SIGTAP 03.03.01.007-2) e considera o valor de R\$ 0,63 para administração via intravenosa (SIGTAP 03.01.10.001-2).

6.2.15 Custos de transfusão sanguínea

Os custos de transfusão de sangue foram incorridos por pacientes em estados de saúde com Transfusão Necessária.

Os custos de transfusão de sangue foram estimados com base no custo unitário por transfusão e na frequência de transfusão por ciclo. O custo unitário por transfusão foi estimado em R\$ 564,75, obtido por microcusteio (ANEXO 8). Em termos de frequência de transfusão, o modelo presumiu que os pacientes no estado de saúde de Transfusão Necessária foram submetidos a um número de transfusões correspondente ao tratamento, estimado com base nos dados de nível dos pacientes do ensaio PRINCE. Houve grande discrepância entre o número médio e máximo de transfusões em um ciclo, por isso presumiu-se que o estado do paciente piorava quando não tratado. Foi assumido que a cada ciclo que o paciente permanece no estado Transfusão Necessária, seu número de transfusões é aumentado em 0,2. O modelo considera que o número inicial de transfusões necessária é de 2,65, podendo ter um incremento de 0,2 por ciclo, chegando ao máximo de 8,17 transfusões por ciclo.

6.2.16 Custos de manejo

Além dos custos mencionados anteriormente, espera-se que o uso de outros recursos de saúde, como consulta ao médico e exames de sangue, difira de acordo com o estado de saúde. Para o estado de saúde Hb estabilizada, são necessárias 2 consultas por ciclo (1 consulta a cada 3 meses), para o estado de saúde de Hb não estabilizada, são necessárias 6 consultados por ciclo

(1 consulta por mês) e, para o estado de saúde de Transfusão Necessária, são necessárias 13 consultas por ciclo. (Tabela 27)

Tabela 27. Manejo por estado de saúde.

Parâmetro	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão necessária	Custo
Consulta com hematologista	2	6	13	R\$ 10,00
Hemograma	2	6	13	R\$ 4,11
LDH	2	6	13	R\$ 3,68
Contagem de reticulócitos	2	6	13	R\$ 2,73
Uréia	2	6	13	R\$ 1,85
Creatinina	2	6	13	R\$ 1,85
Exame de Urina	2	6	13	R\$ 3,70
Ecocardiograma	2	6	13	R\$ 67,86
NT-proBNP	2	6	13	R\$ 27,00

Fonte: Elaboração própria.

6.2.17 Eventos adversos

Dois eventos adversos foram incluídos no modelo: hemólise de escape (BTH) e MAVEs.

A probabilidade de ocorrência de BTH em pacientes com EMPAVELI® (pegcetacoplane) foi baseada nos dados do estudo PRINCE. Houve dois eventos de BTH entre 35 pacientes com EMPAVELI® (pegcetacoplane) durante uma média de 244,8 dias de acompanhamento. Para informar o valor de entrada do modelo, o valor foi ajustado à duração do ciclo (26 semanas). Além disso, não houve eventos MAVEs entre os pacientes com EMPAVELI® (pegcetacoplane) no estudo PRINCE.

A probabilidade de BTH para eculizumabe e ravulizumabe foi obtida da MAIC.

A BTH é mais frequentemente tratada com o aumento da dose do medicamento, portanto, como custo do tratamento da BTH, foi assumido que uma dose adicional do medicamento seria usada. Já para o custo de MAVE, um microcusteio foi desenvolvido. O microcusteio utilizado foi baseado em guias e na opinião de especialistas. O valor considerado no modelo para o manejo de MAVE foi de R\$ 17.419,59. O microcusteio completo está apresentado no ANEXO 8.

A perda de QALY para BTH e MAVE foi calculada com base na desutilidade e na duração do evento. A duração e a desutilidade (0,00060) da BTH foram obtidas na publicação O'Connell et al. 2020. (62) A duração do MAVE foi baseada na duração média do evento de trombose venosa profunda da publicação Dasta et al. 2015 (63), enquanto a desutilidade (0,00062) foi obtida da publicação de Sullivan de 2006 (60) para trombose venosa.

6.2.18 Mortalidade

A mortalidade foi incluída no modelo usando a mortalidade da população geral do Brasil proveniente das Tábuas de mortalidade do Brasil, (64) e aplicando valores de hazard ratio (HR) para cada tratamento.

No estudo de Kelly et al. 2011,(65) a taxa de sobrevivência de pessoas que utilizam eculizumabe foi comparada com a da população em geral e de pessoas em tratamento padrão sem inibidores do complemento. Estimou-se que a taxa de sobrevivência dos pacientes em uso de eculizumabe foi semelhante à da população em geral. Presumiu-se que os pacientes tratados com ravulizumabe e eculizumabe não diferirão em termos de sobrevida dos pacientes com pegcetacoplane. Dessa forma, foi considerado no modelo que os pacientes tratados terão a mesma probabilidade de mortalidade da população geral.

6.2.19 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística (DSA) foi realizada para avaliar a robustez dos resultados da análise. A DSA visa avaliar a variabilidade dos resultados devido a alterações pré-definidas nos parâmetros. Os limites inferiores e superiores foram baseados em dados de intervalo de confiança de 95%, sempre que disponíveis, ou foi assumida uma diferença arbitrária de 20% (ou 10% para utilidade) em relação ao valor do caso base.

Os resultados da DSA foram apresentados em tabelas com valores de ICER (por QALY ganho) e gráficos de tornados.

6.2.20 Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA). Os principais parâmetros foram variados de acordo com suas distribuições estatísticas. 1.000 iterações com diferentes conjuntos de valores de entrada foram realizadas e sorteadas aleatoriamente a partir de distribuições estatísticas pré-especificadas:

- Distribuição normal para parâmetros considerados fenômenos naturais (idade dos pacientes, peso, proporção de mulheres).
- Distribuição beta para probabilidades de eventos e utilidades, pois os valores para esses parâmetros não devem exceder 1 (probabilidades de descontinuação do tratamento, probabilidades de eventos adversos, utilidades de estados de saúde, desutilidade devido a eventos adversos).
- Distribuição log-normal para ORs, pois os limites de confiança para os parâmetros de OR são calculados na escala logarítmica (ORs para probabilidades de estabilização ou normalização da hemoglobina, ORs para probabilidades de necessidade de transfusão, ORs para mortalidade).
- Distribuição Dirichlet para probabilidades de transição, pois esses são poucos parâmetros que devem sempre somar 100%.

Os parâmetros para cada distribuição foram calculados com base no valor do caso base e no limite inferior da DSA usando uma ferramenta de calibração de parâmetros desenvolvida internamente. Uma ferramenta de calibração foi incluída no modelo para levar em conta o caso

em que os parâmetros do caso base são alterados e o recálculo dos parâmetros de distribuição é necessário.

Dentro da PSA, foram gerados os gráficos de dispersão de custo-efetividade e as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

6.2.21 Premissas utilizadas no modelo

Várias premissas foram consideradas no modelo:

- A probabilidade de transição do estado Hemoglobina NÃO Estabilizada foi assumida como sendo a média das probabilidades de transição dos estados Hemoglobina Estabilizada e Transfusão Necessária. A Hemoglobina NÃO Estabilizada é considerada um estado intermediário (mais benéfico que o estado de Transfusão Necessária, mas pior que o estado de Hemoglobina Estabilizada).
- Os riscos de mortalidade para pacientes em uso de EMPAVELI® (pegcetacoplane) e ravulizumabe foram considerados iguais aos do eculizumabe (sem diferença em relação à população geral).
- Os pacientes que permaneceram no estado de Transfusão Necessária tiveram um número crescente de transfusões a cada ciclo devido ao controle insatisfatório do nível de hemoglobina.

6.3 Resultados

6.3.1 Custo-efetividade

A Tabela 28 apresenta os resultados da análise de custo-efetividade.

Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Pegcetacoplane	Eculizumabe	Ravulizumabe
Custo total	R\$ 15.215.113,89	R\$ 16.929.654,62	R\$ 15.347.157,69
Custo de tratamento	R\$ 15.191.305,55	R\$ 16.851.274,46	R\$ 15.293.261,39

Custo de administração	R\$ 0,00	R\$ 237,95	R\$ 59,64
Custo com vacinação	R\$ 66,61	R\$ 66,61	R\$ 66,61
Custo de manejo Hb estabilizada	R\$ 6.480,48	R\$ 4.358,05	R\$ 4.024,90
Custo de manejo Hb não estabilizada	R\$ 956,89	R\$ 3.594,54	R\$ 4.525,12
Custo de manejo Transfusão necessária	R\$ 1.931,38	R\$ 10.012,28	R\$ 10.161,48
Custo com transfusão sanguínea	R\$ 1.826,55	R\$ 9.781,13	R\$ 9.920,26
Manejo de eventos adversos	R\$ 12.546,42	R\$ 50.329,61	R\$ 25.138,29
QALY	11,84	11,63	11,58
Eventos de BTH	2,35	5,85	2,19
Transfusões	5,22	31,87	32,36
RCEI (R\$/QALY)		Dominante	Dominante
RCEI (R\$/Transfusões evitadas)		Dominante	Dominante

Fonte: Elaboração própria. Hb: Hemoglobina; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; BTH: Hemólise de escape; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

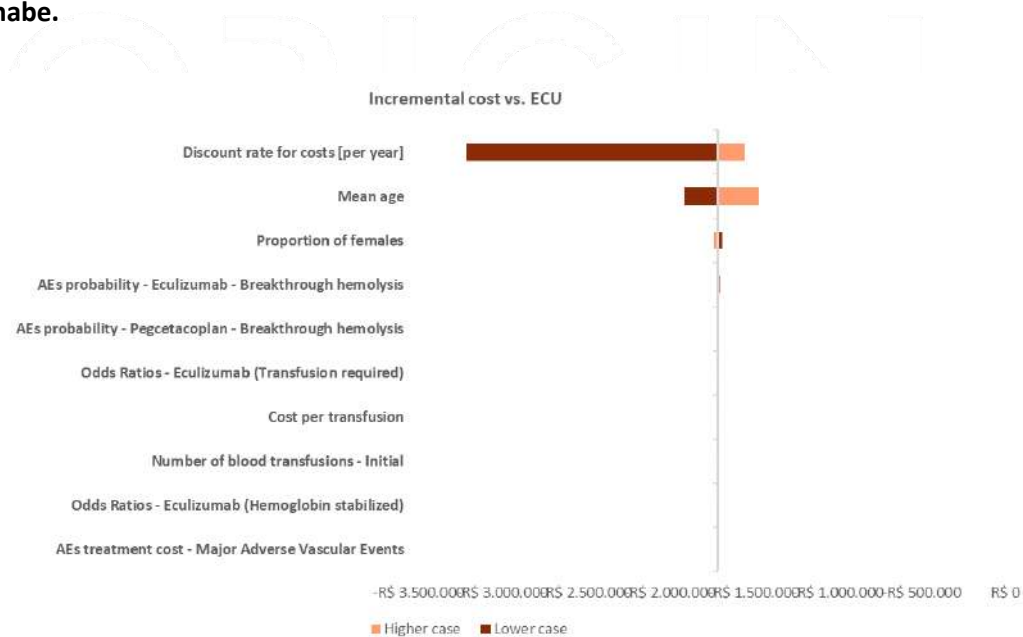
Os resultados demonstram que EMPAVELI® (pegcetacoplane) é uma tecnologia dominante quando comparado a eculizumabe e ravulizumabe para o tratamento de pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio).

6.3.2 Análise de sensibilidade univariada

Como EMPAVELI® (pegcetacoplane) se mostrou dominante tanto versus eculizumabe quanto versus ravulizumabe, os gráficos de tornado desenvolvidos são referentes ao custo incremental apresentado entre as tecnologias. Para a comparação versus eculizumabe o parâmetro que se mostrou mais sensível foi a taxa de desconto anual aplicada para os custos do modelo seguido pela idade média utilizada no modelo. (Figura 16) Os demais parâmetros mostraram uma

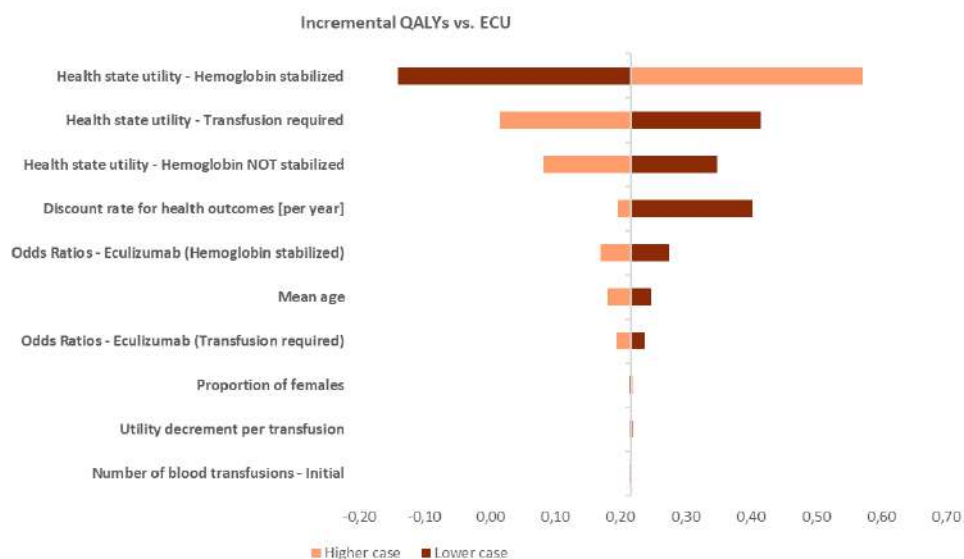
sensibilidade bastante inferior aos dois parâmetros anteriormente citados. Os dados relacionados a utilidade, foram os dados que se apresentaram mais sensíveis em relação ao resultado de QALY, seguido dos parâmetros de taxa de desconto anual para desfechos, o OR entre eculizumabe e EMPAVELI® (pegcetacoplana) e, a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado por QALY incremental está apresentado na Figura 17.

Figura 16. Diagrama de tornado custos incrementais - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. eculizumabe.



Fonte: Elaboração própria

Figura 17. Diagrama de tornado QALY incremental - EMPAVELI® (pegcetacoplana) vs. eculizumabe.

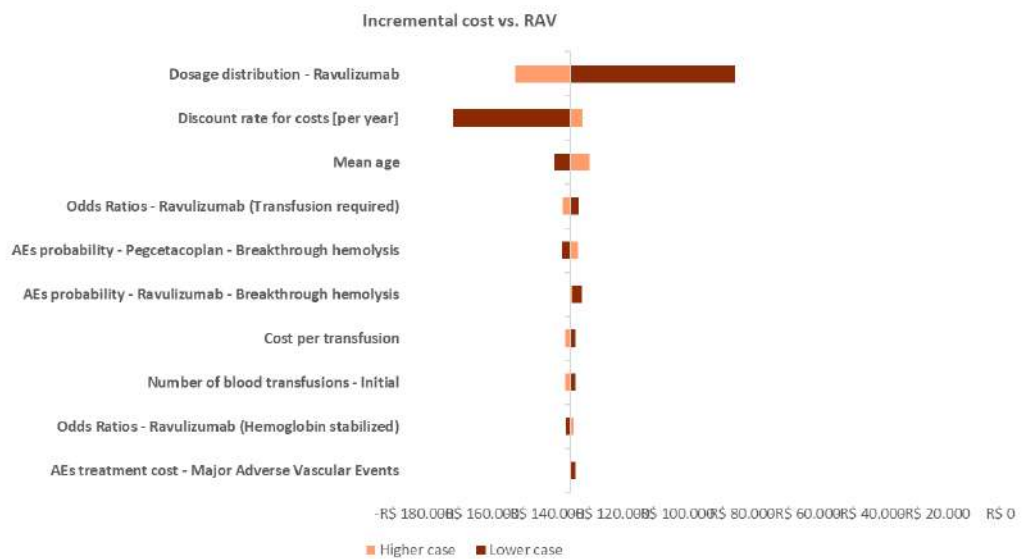


Fonte: Elaboração própria

Na comparação de EMPAVELI® (pegcetacoplane) versus ravulizumabe, o parâmetro que se mostrou mais sensível foi a distribuição de pacientes por posologia seguido pela taxa de desconto anual para os custos e a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado está apresentado na Figura 19.

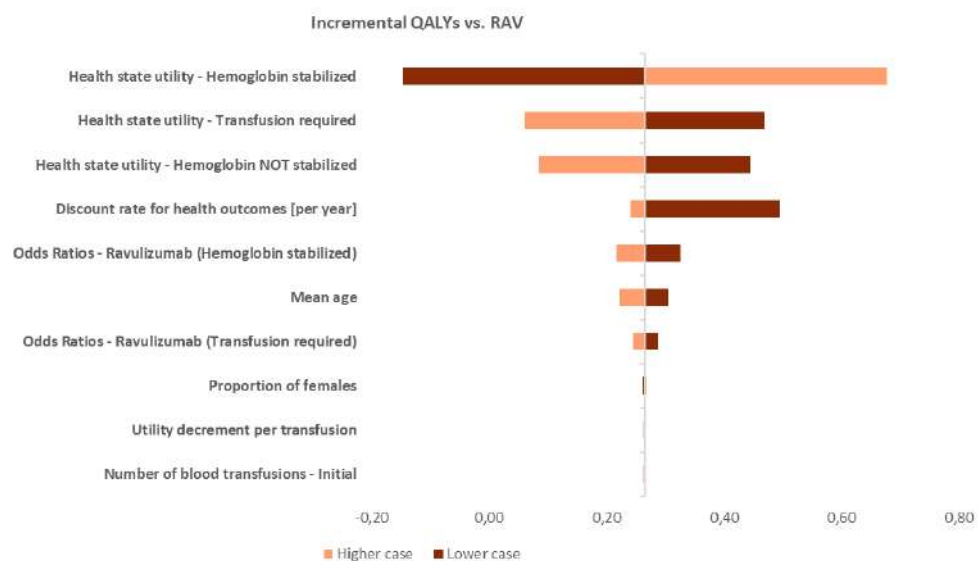
Figura 18. Novamente, os dados relacionados a utilidade, foram os dados que se apresentaram mais sensíveis em relação ao resultado de QALY, seguido dos parâmetros de taxa de desconto anual para desfechos, o OR entre eculizumabe e EMPAVELI® (pegcetacoplane) e, a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado por QALY incremental está apresentado na Figura 19.

Figura 18. Diagrama de tornado custos incrementais - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. ravulizumabe.



Fonte: Elaboração própria

Figura 19. Diagrama de tornado QALY incremental - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. ravulizumabe.

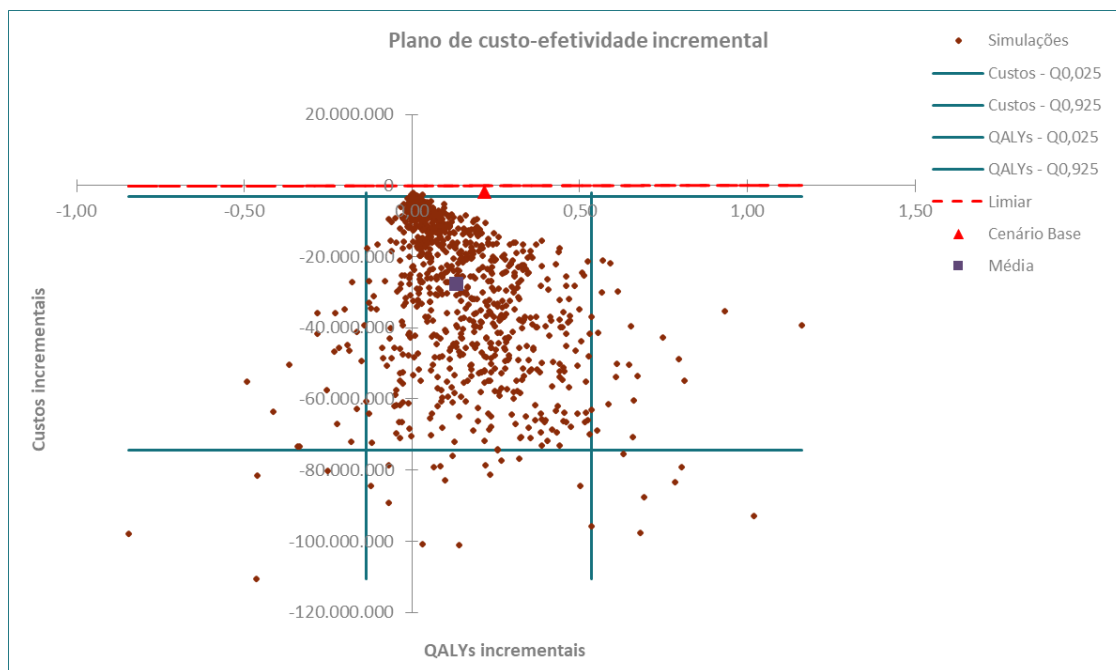


Fonte: Elaboração própria

6.3.3 Análise de sensibilidade probabilística

EMPAVELI® (pegcetacoplane) dominou eculizumabe em 85,90% das simulações e se mostrou custo-efetivo em 100% assumindo um limiar de disposição a pagar de R\$40.000/QALY. O plano de custo-efetividade dessa comparação esta apresentado na Figura 20.

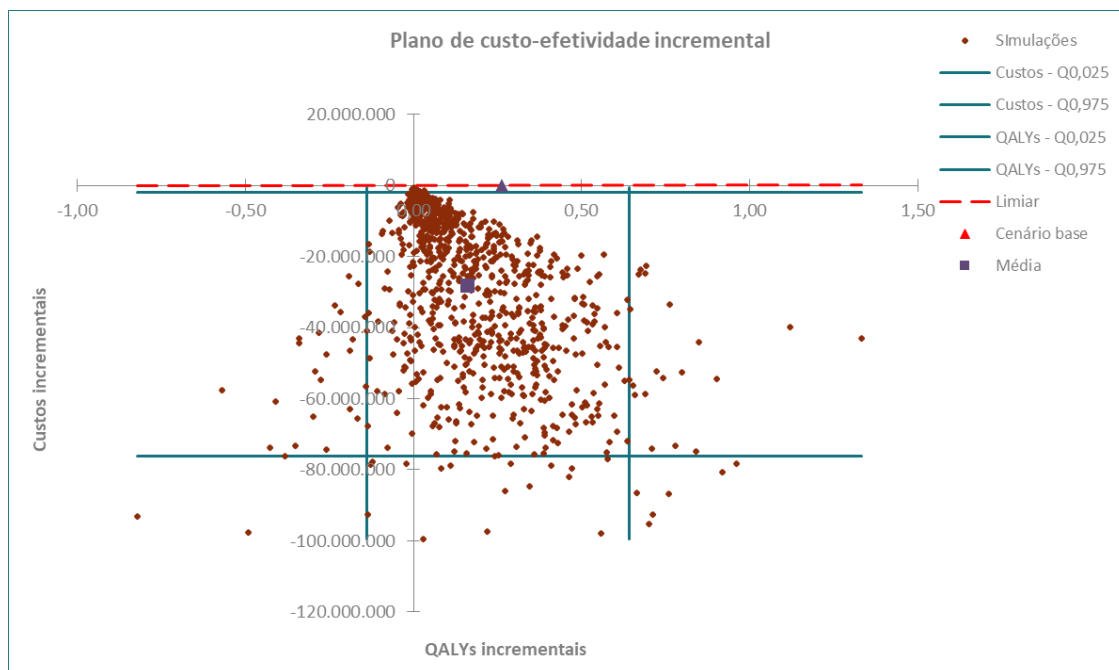
Figura 20. Plano de custo-efetividade - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. eculizumabe.



Fonte: Elaboração própria

Em relação a comparação com ravulizumabe, EMPAVELI® (pegcetacoplane) se mostrou dominante em 87,70% dos resultados e custo-efetivo em 100% dos resultados considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. O plano de custo-efetividade incremental dessa comparação esta apresentado na Figura 21.

Figura 21. Plano de custo-efetividade - EMPAVELI® (pegcetacoplane) vs. ravulizumabe.



Fonte: Elaboração própria

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

7. Impacto orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para estimar o impacto econômico resultante da incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio). As principais características da análise estão listadas na Tabela 29.

Tabela 29. Características da análise de impacto-orçamentário.

População-alvo	Pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	EMPAVELI® (pegcetacoplana)
Comparadores	Eculizumabe Ravulizumabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

7.1 Métodos

7.1.1 Intervenção

A intervenção considerada na análise foi o EMPAVELI® (pegcetacoplana).

7.1.2 Comparadores

Os comparadores considerados foram eculizumabe, ravulizumabe.

7.1.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (66)

7.1.5 Dados de custo

A Tabela 30 apresenta os custos unitários de cada medicamento utilizados na análise de impacto orçamentário. Os custos referentes a eculizumabe e ravulizumabe são os custos apresentados após consulta pública no Relatório de Recomendação nº 825. Já para EMPAVELI® (pegcetacoplana) o preço proposto corresponde ao PMVG 18% com desconto de 33,72%.

Tabela 30. Custos unitários utilizados na análise de impacto orçamentário.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário
Pegcetacoplana	54mg/ml x 20ml	R\$ 10.108,81
Eculizumabe	10mg/ml x 30ml	R\$ 14.924,78
Ravulizumabe	100mg/ml x 3ml	R\$ 14.778,40

Fonte: Elaboração própria

A partir dos custos unitários foi possível calcular os custos de tratamento por ano para cada medicamento. Para EMPAVELI® (pegcetacoplana) foram consideradas 104 doses de 1.080mg ao ano, totalizando um custo por ano de tratamento de R\$ 1.051.316,60. Para eculizumabe, foi considerado que no primeiro ano de tratamento, seriam realizadas 4 doses de 600mg seguidas de 24 doses de 900mg, a partir do segundo ano de tratamento, foram consideradas 26 doses de 900mg por ano. Com isso, o custo de tratamento para eculizumabe considerado no modelo foi

de R\$ 1.193.982,40 e R\$ 1.164.132,84, para o primeiro ano de tratamento e demais anos de tratamento, respectivamente.

Por fim, para ravulizumabe foi considerado que para o primeiro ano de tratamento o paciente receberia uma dose de 2.700mg seguida de 6,375 doses de 3.300mg. Já para os anos subsequentes o paciente receberia 6,5 doses de 3.300mg. Essas posologias representam um custo de tratamento ano de R\$ 1.169.340,90 e R\$ 1.056.655,60, para o primeiro ano de tratamento e anos subsequentes, respectivamente.

7.1.6 População alvo

A população elegível para a análise de impacto orçamentário foi estimada utilizando dados epidemiológicos. O funil epidemiológico inicia com o número total de adultos (idade ≥ 18 anos) no Brasil (67), em seguida é aplicada a incidência de HPN estimada em 0,00013% (23) e por fim, são considerados somente os pacientes com alta atividade da doença, o que corresponde a 30%. (68) Foi aplicada a taxa de crescimento populacional para estimar a população elegível para os próximos 5 anos. (67) A população elegível para cada ano está apresentada na Tabela 31.

Tabela 31. População elegível.

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível	65	66	66	67	67

Fonte: Elaboração própria

A Tabela 32 demonstra o número total de pacientes em tratamento e o número de novos pacientes ano a ano.

Tabela 32. Pacientes em tratamento.

Parâmetro		2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes em tratamento		65	65	131	197	263
Novos pacientes		0	66	66	67	67

Fonte: Elaboração própria

7.1.7 Market-share

Para o cenário atual foi considerado que eculizumabe possui 90% de participação do mercado e ravulizumabe 10%. Para o cenário projetado, assumiu-se que EMPAVELI® (pegcetacoplana) possuiria 10% de participação do mercado no primeiro ano, ganhando 10% de participação ao ano, dessa forma no quinto ano, possuiria 50% de participação do mercado. A Tabela 33 demonstra o market-share proposto para o cenário base da análise.

Tabela 33. Market-share – cenário base.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Eculizumabe	81,0%	72,0%	63,0%	54,0%	45,0%
Ravulizumabe	9,0%	8,0%	7,0%	6,0%	5,0%

Fonte: Elaboração própria

Uma análise de cenário alternativo foi desenvolvida considerando que EMPAVELI® (pegcetacoplana) iniciaria com maior participação de mercado e os ganhos de mercado ano a ano fossem maiores, uma vez que se demonstra uma tecnologia dominante perante as atualmente disponíveis. A Tabela 34 demonstra o market-share proposto para o cenário alternativo.

Tabela 34. Market-share – Cenário alternativo.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	40,0%	55,0%	70,0%	85,0%	100,0%
Eculizumabe	54,0%	40,5%	27,0%	13,5%	0,0%
Ravulizumabe	6,0%	4,5%	3,0%	1,5%	0,0%

Fonte: Elaboração própria

7.2 Resultados

7.2.1 Análise de impacto orçamentário – cenário base.

A Tabela 35 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário base.

Tabela 35. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário base (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	77.420.752	146.441.284	216.034.308	286.168.140	356.835.205
Cenário projetado	76.509.770	144.596.499	213.233.631	282.390.741	352.060.047
Total	-910.982	-1.844.785	-2.800.677	-3.777.399	-4.775.158

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplana) resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 910 mil no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 14,1 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

7.2.2 Análise de impacto orçamentário – cenário alternativo.

A Tabela 36 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo.

Tabela 36. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	77.420.752	146.441.284	216.034.308	286.168.140	356.835.205
Cenário projetado	73.776.824	141.368.125	209.499.394	278.141.167	347.284.889
Total	-3.643.928	-5.073.159	-6.534.913	-8.026.973	-9.550.316

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplane) resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 3,6 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 32,8 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

ORIGIN
HEALTH

8. Considerações finais

Avaliou-se por meio de uma revisão sistemática da literatura a eficácia e segurança de pegcetacopla no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores de complemento quando comparado ao eculizumabe, ravulizumabe e ao tratamento padrão. Foram incluídos dois artigos que reportaram o ECR PRINCE que comparou pegcetacopla a terapia padrão (52) e uma MAIC que comparou pegcetacopla a ravulizumabe e eculizumabe (53).

No estudo PRINCE, a proporção de pacientes que alcançou estabilização dos níveis de hemoglobina foi significativamente superior para o grupo pegcetacopla frente ao grupo terapia padrão. Além disso, a concentração de lactato desidrogenase foi significativamente menor no grupo pegcetacopla que no comparador. Os desfechos secundários como resposta da hemoglobina, contagem absoluta de reticulócitos, concentração de hemoglobina, número de transfusões também indicaram superioridade de pegcetacopla frente a terapia padrão. (52)

Em MAIC entre pegcetacopla, eculizumabe e ravulizumabe em pacientes com HPN sem tratamento prévio, pegcetacopla foi significativamente superior aos tratamentos para desfechos como: níveis de lactato desidrogenase, normalização de lactato desidrogenase, nível e estabilização da hemoglobina, e transfusões evitadas. (53)

De uma forma geral, os resultados de eficácia de ambos os artigos indicam que o uso de pegcetacopla é capaz de aumentar significativamente os níveis de hemoglobina frente aos comparadores, além de reduzir significativamente marcadores chave de hemólise como a lactato desidrogenase e contagem absoluta de reticulócitos. Ainda, o uso de pegcetacopla reduz significativamente a necessidade de transfusões de sangue, reduzindo os riscos associados a esse procedimento e o uso de recursos em saúde. (52,53)

Em termos de segurança, o estudo PRINCE apresentou um perfil similar ao reportado por estudos anteriores de pegcetacopla, sendo as reações no local de injeção um dos principais EAs. Tal EA foi considerado de intensidade leve e de ocorrência principalmente no início do estudo, sendo também um EA manejável com administração em diferentes partes do corpo. (52) Destaca-se ainda que os pacientes que receberam pegcetacopla no estudo PRINCE não apresentaram infecções meningocócicas ou eventos hemolíticos. (52) Os eventos hemolíticos como a hemólise farmacodinâmica são inerentes ao mecanismo de ação dos inibidores de C5 e por isso ocorrem com frequência em ravulizumabe e eculizumabe. A ausência desse tipo de

evento com o uso de pegcetacoplane explica-se uma vez que ele é um inibidor de C3, com outro sítio de atuação. (17,18,37)

Com base nos resultados do modelo econômico, observa-se que a pegcetacoplane se mostrou dominante frente a eculizumabe e ravulizumabe tanto para o desfecho de QALY quanto para transfusões evitadas. Já a análise de impacto orçamentário desenvolvida demonstra que a incorporação de pegcetacoplane para o tratamento de pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio) resultou em economia de recursos, tanto no cenário base quanto no cenário alternativo desenvolvido. A economia de recursos acumulados após 5 anos de incorporação foi estimada em R\$ 14,1 milhões e R\$ 32,8 milhões para o cenário base e cenário alternativo, respectivamente. Importante pontuar que pegcetacoplane apresenta o menor custo de tratamento por ano quando comparado aos seus comparadores eculizumabe e ravulizumabe.

Assim, pegcetacoplane apresenta-se como uma terapia eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores de complemento no contexto do SUS.

ORIGIN
HEALTH

9. Referências bibliográficas

1. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Dec 21;3(1):17028.
2. Shah N, Bhatt H. StatPearls [Internet]. 2021. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>
3. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med*. 2022 Jun;Volume 13:327–35.
4. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev*. 2023 Nov;101158.
5. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S3–8.
6. Shah N, Bhatt H. StatPearls [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 9]. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>
7. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2020. p. 44.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pauta da 126ª Reunião Ordinária Conitec. 2024. p. 2.
9. SOLIRIS® (eculizumabe) [Bula]. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda; 2023.
10. ULTOMIRIS® (ravulizumabe) [Bula]. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda; 2023.
11. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015 Jun 2;6:262.
12. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. 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. *Ann Hematol*. 2022 Feb 1;101(2):251–63.
13. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol*. 2022 Oct 7;109(4):351–63.
14. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):3471.
15. Rehan ST, Hashmi MR, Asghar MS, Tahir MJ, Yousaf Z. Pegcetacoplan - a novel C3 inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Heal Sci Reports*. 2022 May 25;5(3).
16. Risitano AM. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and the Complement System: Recent Insights and Novel Anticomplement Strategies. In: Lambris J, Holers V, Ricklin D, editors. *Complement Therapeutics Advances in Experimental Medicine and Biology*.

Springer, NY; 2013. p. 155–72.

17. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015 Nov 26;126(22):2459–65.
18. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1304–9.
19. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, Di Bona E, Iori AP, Notaro R, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023 Mar;58:101013.
20. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S14–20.
21. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus*. 2023 Oct 17;
22. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B Clin Cytom*. 2010 Apr 28;78B(4):211–30.
23. 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 16;108(11):985–985.
24. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli de Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. Kenmoe S, editor. *PLoS One*. 2023 Jul 26;18(7):e0288708.
25. 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 9;107(2):211–8.
26. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Sep;95(3):190–8.
27. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul;43(3):341–8.
28. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3699–709.
29. Fu R, Li L, Li L, Liu H, Zhang T, Ding S, et al. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China. *J Clin Lab Anal*. 2020 Jan 10;34(1).
30. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 Jul 10;99(7):1505–14.

31. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985–96.
32. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1253–8.
33. Szlendak U, Budziszewska B, Szychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Polish Arch Intern Med*. 2022 Jun 6;
34. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016 Dec 2;2016(1):208–16.
35. Clayton D, Shafrin J, Yen G, Lee S, Geevarghese L, Shi Y, et al. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Retrospective Claims Data Analysis. *Clin Appl Thromb*. 2024 Jan 4;30.
36. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (B Aires)*. 2023 Sep 6;59(9):1612.
37. EMPAVELI [Bula]. São Paulo: ORPHANDC G IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; 2023.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). EMPAVELI [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351125687202250/>
39. U.S. Food and Drug Administration (FDA). EMPAVELI™ (pegcetacoplan) injection, for subcutaneous use [Internet]. 2021. p. 22. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
40. European Medicines Agency (EMA). Aspaveli : EPAR - Product information. 2021. p. 40.
41. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pegcetacoplan (EMPAVELI). 2022. p. 16.
42. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Pegcetacoplan (EMPAVELI) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cadth.ca/pegcetacoplan>
43. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pegcetacoplan (Aspaveli) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>
44. National institute for health and care (NICE). Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - TA778 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/chapter/1-Recommendations>
45. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
46. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
47. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.

48. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
49. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;4919.
50. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
51. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2020.
52. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023;7(11):2468–78.
53. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2023 Apr 7;40(4):1571–89.
54. Posadzki P, Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? Oral presentation: 2023 Cochrane Colloquium. London: Cochrane; 2023.
55. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. 2023. p. 72.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente- recorrente altamente ativa. 2023. p. 54.
57. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10–31.
58. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
59. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014 Feb;18(9):1–224.
60. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410–20.
61. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF:

Ministério da Saúde; 2023. p. 131.

62. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020 Sep;38(9):981–94.
63. Dasta JF, Pilon D, Mody SH, Lopatto J, Laliberté F, Germain G, et al. Daily hospitalization costs in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated with anticoagulant therapy. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):303–10.
64. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
65. 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 23;117(25):6786–92.
66. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 74 p.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
68. 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*. 2017 Sep 10;47(9):1026–34.
69. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(11):1913–23.
70. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028–37.
71. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol*. 2022 Sep 23;101(9):1905–14.
72. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022 Sep;9(9):e648–59.
73. Panse J, Wilson K, Fishman J, Wojciechowski P, Wdowiak M, Horneff R, et al. Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur J Haematol*. 2023 Jul 19;111(1):72–

83.

74. Sharma V, Koprivnikar J, Drago K, Savage J, Bachelor A. Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report. *Adv Ther*. 2023 Nov 14;40(11):5115–29.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 - Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras [Internet]. 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html

ORIGIN
HEALTH

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – EMPAVELI®



Publicação Registro
Empaveli 25072023.pt

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 2. PREÇO - EMPAVELI®

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária		PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO												Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED - Secretaria Executiva			
PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)														Publicada em 05/03/2024 às 11h00min, atualizada em 14/03/2024 às 19h30min			
PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG)																	
GGREM	Medicamento	Apresentação	CMED 0%	CMED 12%	CMED 17%	CMED 17,5%	CMED 18%	CMED 19%	CMED 19,5%	CMED 20%	CMED 20,5%	CMED 21%	CMED 22%				
	Laboratório		PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19,5%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%				
	Detalhes (Ind. Prod.)	CAP	Reg. Preços	CMED 0%	CMED 12%	CMED 17%	CMED 17,5%	CMED 18%	CMED 19%	CMED 19,5%	CMED 20%	CMED 20,5%	CMED 21%				
				PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 19%	PMVG 19,5%	PMVG 20%	PMVG 20,5%	PMVG 21%				
PASSIFLORA INCARNATA L.																	
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	22,27	24,94	26,08	26,44	26,80	27,16	27,52	27,88	28,24	28,60	28,96				
				24,94	27,61	28,75	29,11	29,47	29,83	30,19	30,55	30,91	31,27				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	10,89	12,03	12,67	12,87	13,07	13,27	13,47	13,67	13,87	14,07	14,27				
				12,03	13,17	13,81	14,01	14,21	14,41	14,61	14,81	15,01	15,21				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	24,88	27,55	28,69	29,05	29,41	29,77	30,13	30,49	30,85	31,21	31,57				
				27,55	30,22	31,36	31,72	32,08	32,44	32,80	33,16	33,52	33,88				
PATISIRANA SÓDICA																	
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	1 MGAL SOL SOL INFUS IV CT FA VO TRANS X 2	84629,94	94716,78	99711,17	101711,22	103711,27	105711,32	107711,37	109711,42	111711,47	113711,52	115711,57				
				94716,78	99711,17	101711,22	103711,27	105711,32	107711,37	109711,42	111711,47	113711,52	115711,57				
PEGASPARGASE																	
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	700 UML SOL INJ CT 1 FA VO INC X 0,5 ML	7228,38	8051,99	8502,27	8654,08	8805,89	8957,70	9109,51	9261,32	9413,13	9564,94	9716,75				
				8051,99	8502,27	8654,08	8805,89	8957,70	9109,51	9261,32	9413,13	9564,94	9716,75				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	8750 U PO LIOF SOL INJ CT FA VO TRANS X 30	7228,38	8051,99	8502,27	8654,08	8805,89	8957,70	9109,51	9261,32	9413,13	9564,94	9716,75				
				8051,99	8502,27	8654,08	8805,89	8957,70	9109,51	9261,32	9413,13	9564,94	9716,75				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	700 UML SOL INJ CT 1 FA VO INC X 0,5 ML	8888,38	9907,99	10408,27	10609,08	10809,89	11010,70	11211,51	11412,32	11613,13	11813,94	12014,75				
				9907,99	10408,27	10609,08	10809,89	11010,70	11211,51	11412,32	11613,13	11813,94	12014,75				
PEGCETACOLAN																	
816403110000107	EMPAVELI (EMPAVELI IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS)	54 MG/ML SOL INFUS SC CT FA VO TRANS X 30	15710,47	17233,63	18100,79	18330,57	18560,35	18790,13	19019,91	19249,69	19479,47	19709,25	19939,03				
				17233,63	18100,79	18330,57	18560,35	18790,13	19019,91	19249,69	19479,47	19709,25	19939,03				
816403110000107	EMPAVELI (EMPAVELI IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS)	54 MG/ML SOL INFUS SC CT FA VO TRANS X 30	15710,47	17233,63	18100,79	18330,57	18560,35	18790,13	19019,91	19249,69	19479,47	19709,25	19939,03				
				17233,63	18100,79	18330,57	18560,35	18790,13	19019,91	19249,69	19479,47	19709,25	19939,03				
PEGFILGRASTIM																	
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG/ML SOL INJ CT DER PREENCHO VO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	154,81	170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				
				170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG/ML SOL INJ CT DER PREENCHO VO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	154,81	170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				
				170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				
816722010000107	NOVARTIS (NOVARTIS BRASIL FARMACUTICA LTDA)	50 MG/ML SOL INJ CT DER PREENCHO VO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	154,81	170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				
				170,25	178,83	181,10	183,37	185,64	187,91	190,18	192,45	194,72	196,99				

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ORIGIN
HEALTH

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (47), que, conforme apresentado na Figura 22, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

O estudo PRINCE (52) apresentou risco de viés entre incerto e alto, de acordo com o desfecho. Os principais motivos para aumento do risco de viés foram a ausência de informação sobre o processo de alocação e o fato de ser um estudo aberto, o que influenciou principalmente em desfechos mais subjetivos, como segurança.

ORIGIN
HEALTH

Figura 22. Avaliação do risco de viés segundo o RoB 2.0.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Estabilização da hemoglobina	!	+	+	+	+	!	+	Low risk
2	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Concentração de lactato desidrogenase	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
3	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Reposta da hemoglobina	!	+	+	+	+	!	-	High risk
4	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL	!	+	+	+	+	!		
5	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Transfusões evitadas	!	+	+	+	+	!	D1	Randomisation process
6	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Unidades transfundidas – mediana	!	+	+	+	+	!	D2	Deviations from the intended interventions
7	PRINCE	Pegcetacoplana	Terapia padrão	Segurança	!	-	+	-	+	-	D3	Missing outcome data
											D4	Measurement of the outcome
											D5	Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (47)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Bhak <i>et al.</i>	2021	(69)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
2. Hillmen <i>et al.</i>	2021	(70)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
3. Cella <i>et al.</i>	2022	(71)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
4. de Latour <i>et al.</i>	2022	(72)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
5. Panse <i>et al.</i>	2023	(73)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
6. Sharma <i>et al.</i>	2023	(74)	População (pacientes com tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Estabilização da hemoglobina							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Concentração de lactato desidrogenase							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Resposta de hemoglobina							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Transfusões ou redução da concentração de hemoglobina >2 g/dL							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Transfusões evitadas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Unidade transfundidas							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE



Declaração de
conflitos de interesse:



Declaração conflitos
de interesses - revisc

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Pint Pharma.

ANEXO 8. MICROCUSTEIO

Conduta e custeio do estado "Hemoglobina estabilizada" - A cada 6 meses

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta com hematologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
LDH	100%	2	R\$ 3,68	R\$ 7,36	SIGTAP 03/2024	02.02.01.036-8
Contagem de reticulócitos	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 03/2024	02.02.02.003-7
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 03/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 03/2024	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 03/2024	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 67,86	R\$ 135,72	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
NT-proBNP	100%	2	R\$ 27,00	R\$ 54,00	SIGTAP 03/2024	02.02.01.079-1
Total				R\$ 245,56		

Conduta e custeio do estado "Hemoglobina não estabilizada" - A cada 6 meses

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta com hematologista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 03/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
LDH	100%	6	R\$ 3,68	R\$ 22,08	SIGTAP 03/2024	02.02.01.036-8
Contagem de reticulócitos	100%	6	R\$ 2,73	R\$ 16,38	SIGTAP 03/2024	02.02.02.003-7
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 03/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 03/2024	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP 03/2024	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	100%	6	R\$ 67,86	R\$ 407,16	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
NT-proBNP	100%	6	R\$ 27,00	R\$ 162,00	SIGTAP 03/2024	02.02.01.079-1
Total				R\$ 736,68		

Conduta e custeio do estado "Transfusão Necessária" - A cada 6 meses

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta com hematologista	100%	13	R\$ 10,00	R\$ 130,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	13	R\$ 4,11	R\$ 53,43	SIGTAP 03/2024	02.02.02.038-0
LDH	100%	13	R\$ 3,68	R\$ 47,84	SIGTAP 03/2024	02.02.01.036-8
Contagem de reticulócitos	100%	13	R\$ 2,73	R\$ 35,49	SIGTAP 03/2024	02.02.02.003-7
Ureia	100%	13	R\$ 1,85	R\$ 24,05	SIGTAP 03/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	13	R\$ 1,85	R\$ 24,05	SIGTAP 03/2024	02.02.01.031-7
Exame de urina	100%	13	R\$ 3,70	R\$ 48,10	SIGTAP 03/2024	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	100%	13	R\$ 67,86	R\$ 882,18	SIGTAP 03/2024	02.05.01.003-2
NT-proBNP	100%	13	R\$ 27,00	R\$ 351,00	SIGTAP 03/2024	02.02.01.079-1
Total				R\$ 1.596,14		

Custo por transfusão

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 01/2024	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 01/2024	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 01/2024	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 01/2024	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 01/2024	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 01/2024	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 01/2024	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 01/2024	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 01/2024	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,39	R\$ 8,39	SIGTAP 01/2024	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 01/2024	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 01/2024	02.12.02.001-3
Total				R\$ 564,75		

MAVE - Assumido o manejo de embolismo pulmonar

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Diária hospitalização	100%	5	R\$ 2.411,33	R\$ 12.056,65	Tabnet (11/22 - 11/23)	03.03.06.014-0
Hemograma	100%	5	R\$ 4,10	R\$ 20,50	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Creatinina	100%	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Gasometria arterial	10%	5	R\$ 15,65	R\$ 7,83	SIGTAP 01/2024	02.02.01.073-2
Atividade de Protrombina	100%	5	R\$ 2,73	R\$ 13,65	SIGTAP 01/2024	02.02.02.014-2
Tromboplastina parcial ativado	100%	5	R\$ 5,77	R\$ 28,85	SIGTAP 01/2024	02.02.02.013-4
Agregação plaquetária	100%	5	R\$ 12,00	R\$ 60,00	SIGTAP 01/2024	02.02.02.052-5
CK MB	100%	2	R\$ 4,12	R\$ 8,24	SIGTAP 01/2024	02.02.01.033-3
Troponina	100%	2	R\$ 9,00	R\$ 18,00	SIGTAP 01/2024	02.02.03.120-9
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 01/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 67,86	R\$ 67,86	SIGTAP 01/2024	02.05.01.003-2
Dímero D	100%	2	R\$ 0,00	R\$ 0,00	-	-
Doppler membros inferiores	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP 01/2024	02.05.01.004-0
Tomografia de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 01/2024	02.06.02.003-1
Alteplase	100%	2	R\$ 2.469,18	R\$ 4.938,36	BPS (22/07/22 - 22/01/24)	BR0436418
Total				R\$ 17.419,59		

Tabnet

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil
Valor médio AIHValor médio intern
Procedimento: 0303060140 TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR
Período:Nov/2022-Nov/2023

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 2.199,24	R\$ 2.199,24
2 Região Nordeste	R\$ 2.272,99	R\$ 2.272,99
3 Região Sudeste	R\$ 2.481,15	R\$ 2.481,15
4 Região Sul	R\$ 2.237,54	R\$ 2.237,54
5 Região Centro-Oeste	R\$ 2.707,08	R\$ 2.707,08
Total	R\$ 2.411,33	R\$ 2.411,33

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

ORIGIN
HEALTH