

Parecer Técnico-Científico

EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento

Parecer Técnico-Científico

EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento

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 previamente tratados com inibidores do complemento.

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 Modelling 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 hemoglobínúria 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. Além disso, no SUS, não são especificados em termos de linhas de tratamento qual inibidor de complemento deve ser usado inicialmente. Além disso, não há, até o momento, indicação sobre qual a ordem de prioridade entre os inibidores. Assim, pode-se afirmar que quando um paciente falha ao primeiro inibidor, sua única alternativa é trocar para o que não foi utilizado anteriormente. 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 previamente tratados com inibidores do complemento no contexto do SUS.

Título/pergunta: EMPAVELI® (pegcetacoplane) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao eculizumabe e ao ravulizumabe?

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

População-alvo: Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.

Tecnologia: EMPAVELI® (pegcetacoplane).

Comparadores: Eculizumabe e ravulizumabe.

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).

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 cinco artigos que reportaram resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) PEGASUS que comparou pegcetacoplane a eculizumabe e uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) que comparou pegcetacoplane a

ravulizumabe. No estudo PEGASUS, o uso de pegcetacopla levou ao aumento significativo nos níveis de hemoglobina quando comparado ao eculizumabe em 16 semanas de tratamento. Ainda, pegcetacopla demonstrou não inferioridade ao eculizumabe na proporção de pacientes que necessitaram de transfusão durante a fase de randomização e em termos de contagem absoluta de reticulócitos, com consistente melhora neste desfecho de eficácia, além de melhora clinicamente significativa na qualidade de vida. É importante destacar que a eficácia de pegcetacopla foi mantida em até 48 semanas de seguimento. Em termos de segurança, o estudo PEGASUS apresentou um perfil similar ao reportado por estudos anteriores de pegcetacopla, sendo as reações no local de injeção um dos principais eventos adversos. Em comparação indireta entre pegcetacopla e ravulizumabe em pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe, o uso de pegcetacopla levou a resultados significativamente melhores para desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida frente ao comparador.

Qualidade da evidência:

Concentração de hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de lactato desidrogenase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de reticulócitos	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Transfusões evitadas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
FACIT-F	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
EORTC QLQ-C30	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

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*.

Síntese de informações econômicas: Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de EMPAVELI® (pegcetacopla) no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento 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 desfecho clínico foram considerados os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram considerados os custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores) utilizados no tratamento da HPN. Os resultados demonstraram que EMPAVELI® (pegcetacopla) é dominante frente aos seus comparadores para o desfecho de anos de vida ajustados pela qualidade. 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® (pegcetacopla) 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® (pegcetacopla) 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\$ 157,99 milhões e R\$ 374,99 milhões para o cenário base e cenário alternativo, respectivamente. Importante pontuar que EMPAVELI® (pegcetacopla) apresenta o menor custo de tratamento por ano quando comparado aos seus comparadores eculizumabe e ravulizumabe.

Considerações finais: O uso de pegcetacopla mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados 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	10
Lista de figuras.....	12
1. Contexto	13
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Identificação da proposta	13
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	13
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia	15
2.1 Visão geral da doença	15
2.2 Epidemiologia	15
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas.....	16
2.4 Diagnóstico	17
2.5 Classificação da doença	19
2.6 Impacto da doença.....	20
2.7 Tratamento	22
2.8 Necessidades médicas não atendidas	23
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.....	57
6.	Avaliação econômica	58
6.1	Introdução	58
6.2	Métodos	59
6.2.1	População alvo.....	59
6.2.2	Intervenção.....	59
6.2.3	Comparadores	59
6.2.4	Desfechos considerados no modelo	59
6.2.5	Modelo econômico	59
6.2.6	Perspectiva	61
6.2.7	Horizonte temporal e duração do ciclo.....	61
6.2.8	Taxa de desconto	61
6.2.9	Probabilidades de transição	61
6.2.10	Complicações relacionadas à HPN.....	63
6.2.11	Mortalidade.....	64
6.2.12	Dados de utilidade	64
6.2.13	Custos de medicamentos	65
6.2.14	Custos de vacinação.....	67
6.2.15	Custos de administração	68
6.2.16	Custos de manejo	68
6.2.17	Custos de transfusão.....	68
6.2.18	Custos de acompanhamento.....	69
6.2.19	Premissas do modelo	69
6.2.20	Análise de sensibilidade univariada.....	69
6.2.21	Análise de sensibilidade probabilística	69
6.3	Resultados	70

6.3.1	Custo-efetividade.....	70
6.3.2	Análise de sensibilidade univariada	70
6.3.3	Análise de sensibilidade probabilística	70
7.	Impacto orçamentário.....	72
7.1	Introdução	72
7.2	Métodos	72
7.2.1	Intervenção.....	72
7.2.2	Comparadores	73
7.2.3	Perspectiva	73
7.2.4	Horizonte temporal.....	73
7.2.5	Dados de custo	73
7.2.6	Transfusões evitadas.....	73
7.2.7	Hemólise de escape	74
7.2.8	População elegível	74
7.2.9	Market-share	75
7.3	Resultados	76
7.3.1	Impacto orçamentário – cenário base	76
7.3.2	Impacto orçamentário – cenário alternativo.....	77
8.	Considerações finais.....	78
9.	Referências bibliográficas.....	80
ANEXO 1.	DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – EMPAVELI®	86
ANEXO 2.	PREÇO - EMPAVELI®	87
ANEXO 3.	BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	88
ANEXO 4.	FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	89
ANEXO 5.	ESTUDOS EXCLUÍDOS	91
ANEXO 6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	92
ANEXO 7.	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	93
ANEXO 8.	MICROCUSTEIO	94

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DP	Desvio-padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core</i>
QLQ-C30	<i>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>
HPN	Hemoglobinúria paroxística noturna
IC	Intervalo de confiança
JBI	<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
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
OR	<i>Odds ratio</i>
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Lista de tabelas

Tabela 1. Sintomas e sinais clínicos específicos de HPN.	18
Tabela 2. Informações sobre a regularidade sanitária.....	27
Tabela 3. Recomendações por agências de avaliação de ATS.	28
Tabela 4. Características das tecnologias alternativas.....	29
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 7. Estratégias de busca.....	32
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	34
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.....	35
Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos (1).	37
Tabela 11. Resumo dos artigos incluídos (2).	39
Tabela 12. Desfechos secundários.....	45
Tabela 13. Desfechos de segurança.....	46
Tabela 14. Variações a partir do <i>baseline</i> até semana 16 dos desfechos de qualidade de vida.	48
Tabela 15. Correlação entre os desfechos reportados pelos pacientes e características clínicas.	49
Tabela 16. EAs na fase aberta.....	52
Tabela 17. Comparações indiretas.....	55
Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.	57
Tabela 19. Características do estudo desenvolvido.....	58
Tabela 20. Probabilidades de transição – Primeiro ciclo.	62
Tabela 21. Probabilidades de transição – Ciclos subsequentes.	63
Tabela 22. Probabilidade de desenvolver complicações por ciclo.	63
Tabela 23. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico.	65
Tabela 24. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo.	65
Tabela 25. Posologia e custo de tratamento com EMPAVELI® (pegcetacoplana).	66
Tabela 26. Posologia e custo de tratamento com eculizumabe.....	66
Tabela 27. Posologia e custo de tratamento com ravulizumabe.....	67
Tabela 28. Custos do manejo de complicações.....	68
Tabela 29. Custos de acompanhamento considerados no modelo.....	69
Tabela 30. Resultados da análise de custo-efetividade.	70
Tabela 31. Características da análise de impacto orçamentário.	72

Tabela 32. Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário.	73
Tabela 33. População elegível por ano.	75
Tabela 34. Market-share – Cenário base.	75
Tabela 35. Market-share – Cenário alternativo.....	76
Tabela 36. Resultados do impacto orçamentário – Cenário Base.	76
Tabela 37. Resultados do impacto orçamentário – Cenário Alternativo.	77

Lista de figuras

Figura 1. Cascata de ativação do sistema complemento na HPN.....	16
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da HPN.....	19
Figura 3. Fluxograma de tratamento da HPN.....	23
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	35
Figura 5. Desenho do estudo PEGASUS.	42
Figura 6. Desfecho primário.	44
Figura 7. Proporção de respondedores do escore FACIT-F a partir do <i>baseline</i> até semana 16.	48
Figura 8. Média da concentração de hemoglobina ao longo de 48 semanas.	51
Figura 9. Estrutura do modelo.....	60
Figura 10. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade...	71
Figura 11. Avaliação do risco de viés segundo o RoB 2.0.....	90

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 previamente tratados com inibidores do complemento.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-utilidade de EMPAVELI® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes adultos HPN previamente tratados com inibidores do 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, imunossuppressores e anticoagulantes), usadas 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 que já receberam um dos inibidores do complemento incorporados (ravulizumabe ou eculizumabe), possuem como opção de tratamento apenas a troca por outro fármaco da mesma classe. (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 da 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 previamente tratados 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 previamente tratados com inibidores do 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)

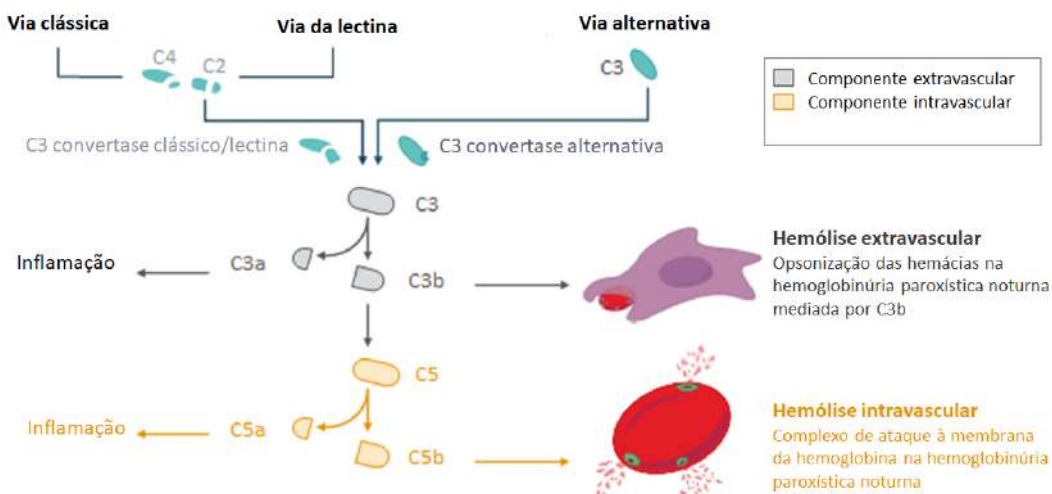
Devido à raridade e difícil diagnóstico da HPN, as taxas de incidência e prevalência têm sido mal relatadas e provavelmente subestimadas. (5,7,25)

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. (76)

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 tornam 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 (**Error! Reference source not found.**). (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

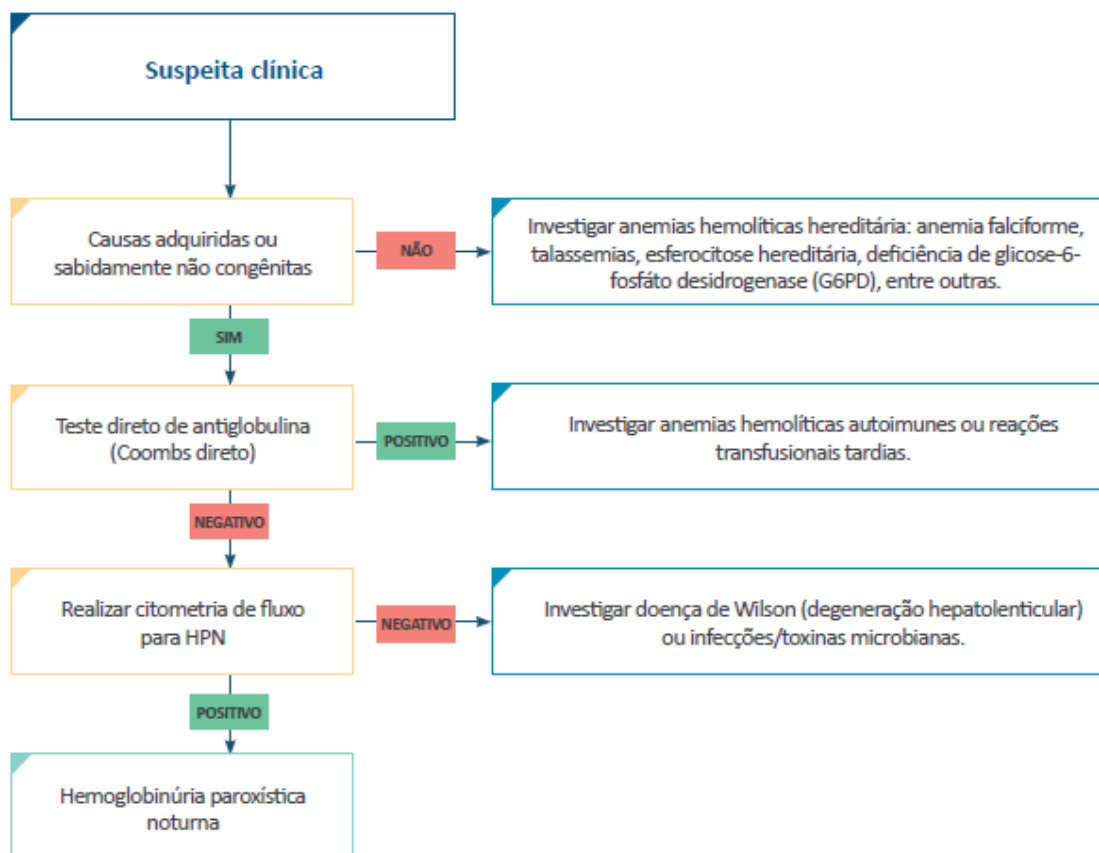
chance de diagnóstico positivo para o HPN. O fluxograma apresentado na Figura 2 resume as etapas investigativas para o diagnóstico da doença. (7)

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 fosfolípido 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-Fatigue* (FACIT) 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)

Em estudo conduzido em três países europeus no ano de 2021 em pacientes com HPN e tratados com inibidores de C5, a média do escore FACIT-F foi de 35,0 pontos (desvio padrão [DP]: 13,7). Tal valor foi significativamente menores que o da população geral (média de 43,5). Um resultado similar foi observado para qualidade de vida avaliada pelo EORTC, em que a média dos tratados com inibidores de C5 foi de 66,9 pontos (DP: 20,2) e a da população total foi de 75,0 pontos. Tais achados indicam que, indicando que o impacto negativo da fadiga e da qualidade de vida se mantém mesmo com o tratamento com inibidores do complemento (13)

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)

Em estudo retrospectivo conduzido nos Estados Unidos entre 2018 e 2020, o custo médico total por paciente foi de 711.785 USD para os tratados com eculizumabe e de 624.911 USD para os tratados com ravulizumabe no período avaliado. (36)

O uso de inibidores de C5 está associado a episódios de hemólise disruptiva e tais episódios representam um custo adicional ao manejo da doença. Em uma revisão de literatura e questionário com médicos que tratam HPN, foram estimados que o custo anual de um episódio de hemólise disruptiva em pacientes tratados com eculizumabe inicial foi de 51.716 USD por condições que ampliam o complemento, 152.895 USD por inibição insuficiente de D5 e de 186.107 USD na gravidez. (37)

2.7 Tratamento

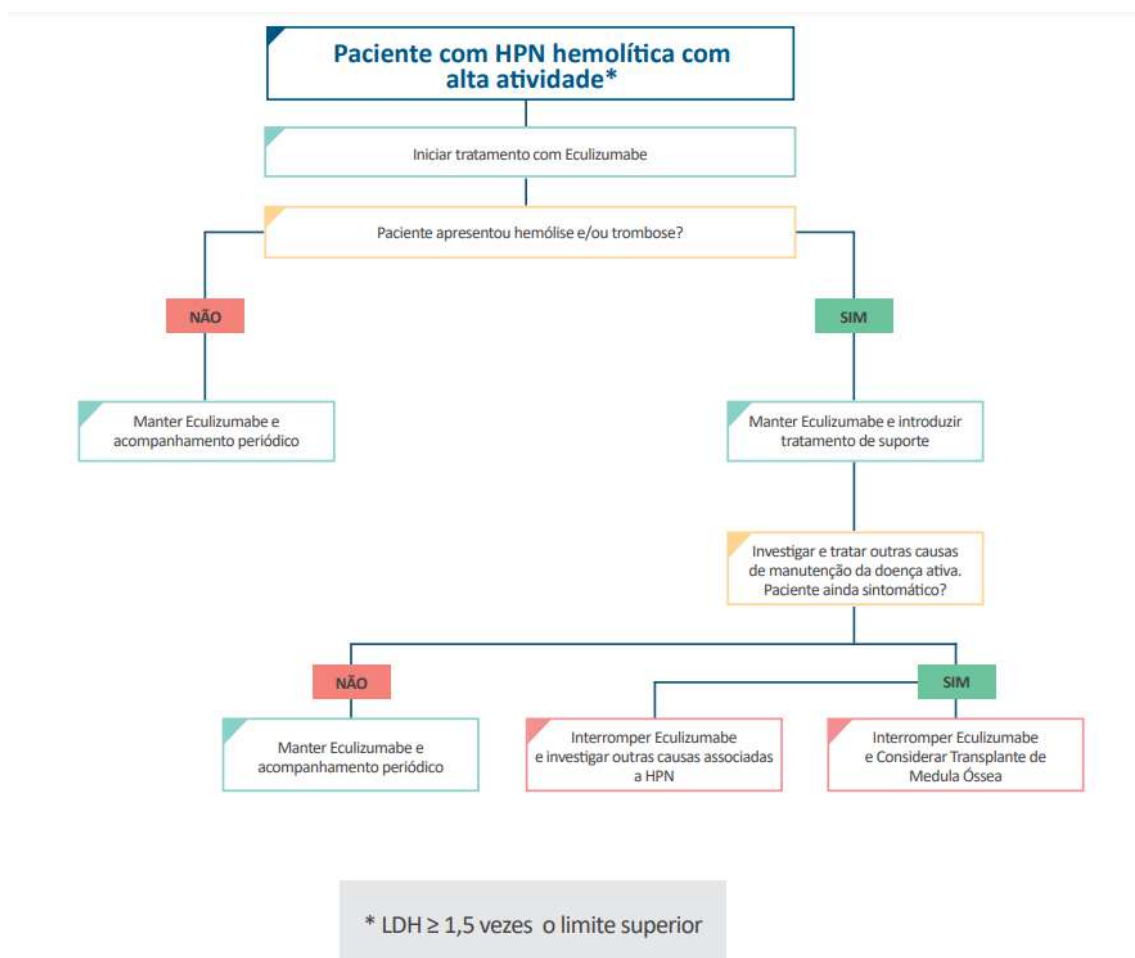
Em termos de tratamento, o PCDT de HPN, publicado em 2020, sinaliza que o único tratamento curativo para a doença é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, apesar do alto risco de morbimortalidade relacionado ao transplante. Além do TCTH, os sintomas da doença também podem ser 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 da doença (lactato desidrogenase $\geq 1,5$ vezes o limite superiores 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)

Assim, pode-se afirmar que o paciente que recebeu um inibidor de complemento pode trocar por outro na mesma classe.

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 sobrevida 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) No SUS, não são especificados em termos de linhas de tratamento qual inibidor de complemento deve ser usado inicialmente. Além disso, não há, até o momento, indicação sobre qual a ordem de prioridade entre os inibidores. Assim, pode-se afirmar que quando um paciente falha ao primeiro inibidor, sua única alternativa é trocar para o que não foi utilizado anteriormente.

Apesar de representarem um grande avanço para pacientes com HPN, o eculizumabe e ravulizumabe possuem algumas limitações em relação ao seu uso. (20,38) 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). Tais achados indicam que muitos pacientes apresentam resposta subótima ao tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe, com manutenção da anemia e dependência de transfusão de sangue. De fato, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, indica em relatório de avaliação de tecnologia, que a resposta inadequada a inibidores de C5 corresponde a anemia persistência com níveis de hemoglobina $< 10,5$ g/dL apesar do uso adequado de inibidor de C5, tendo sido excluídas outras causas de hemólise extravascular. Além disso, o paciente também pode ser intolerante aos inibidores de C5. (39,40)

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 previamente tratados com inibidores do complemento no contexto do SUS. (41)

CONFIDENCIAL

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

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). (41,42)

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. (42)

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. (43,44)

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. (41)

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. (41)

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). (39,45–47)

Tabela 3. Recomendações por agências de avaliação de ATS.

País	Status da avaliação	Ano da avaliação	Indicação
Austrália (45)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5
Canadá (39)	Incorporado	2023	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5
Escócia (46)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que permanecem anêmicos após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5
Reino Unido (47)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentem anemia após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5

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

4. Descrição das tecnologias alternativas

O PCDT de HPN de 2020 e incorporação recente da CONITEC, há dois inibidores do complemento disponíveis para o tratamento de pacientes com HPN, sendo eles ravulizumabe e eculizumabe. (7,8) Pacientes que não respondem ao tratamento com uma dessas terapias ou que são intolerantes a elas, apresentam como opção apenas a troca para outro fármaco da mesma classe.

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

A tabela abaixo resume as principais características dessas terapias.

Tabela 4. Características das tecnologias alternativas.

Fármaco	Ecuzumabe	Ravulizumabe
Apresentação	Solução para Diluição para Infusão - 300 mg (10 mg/mL)	Solução para Diluição para Infusão - 300 mg e 1100 mg (100 mg/ml)
Contraindicação	• Hipersensibilidade ao ecuzumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula • Pacientes com infecção por <i>Neisseria meningitidis</i> não resolvida • Pacientes que não estejam vacinados contra <i>Neisseria meningitidis</i>, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação	• Hipersensibilidade ao ravulizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula • Pacientes com infecção por <i>Neisseria meningitidis</i> não resolvida • Pacientes que não estejam vacinados contra <i>Neisseria meningitidis</i>, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação

Fonte: Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., 2023; Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., 2023. (9,10)

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.
I - Intervenção	EMPAVELI® (pegcetacoplane).
C - Comparação	Eculizumabe e ravulizumabe.
O - Desfechos	Nível de hemoglobina, nível de lactato desidrogenase, 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 previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao eculizumabe e ao ravulizumabe?

5.1.1 Intervenção

EMPAVELI® (pegcetacoplane).

5.1.2 População

Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.

5.1.3 Comparação

Eculizumabe e ravulizumabe.

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 previamente tratados com inibidores do 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 6). 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 7.

Tabela 6. 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 acetylisoelucylcysteinyvalyl 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 acetylisoelucylcysteinyvalyl 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 7. 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 acetylisoelucylcysteinyvalyl 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 acetylisoelucylcysteinyvalyl 1 methyltryptophylglutaminy alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinythreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'pegcetacoplan' Resultados: 516 títulos.

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 s previamente tratados com inibidores do complemento em uso de EMPAVELI® (pegcetacoplanea);
- Em comparação direta ou indireta com eculizumabe e ravulizumabe.

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 10 e na Tabela 11. 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 (48), 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 8).

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 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (49)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (50)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (51) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (52)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (53)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (54)

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 (48), 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.

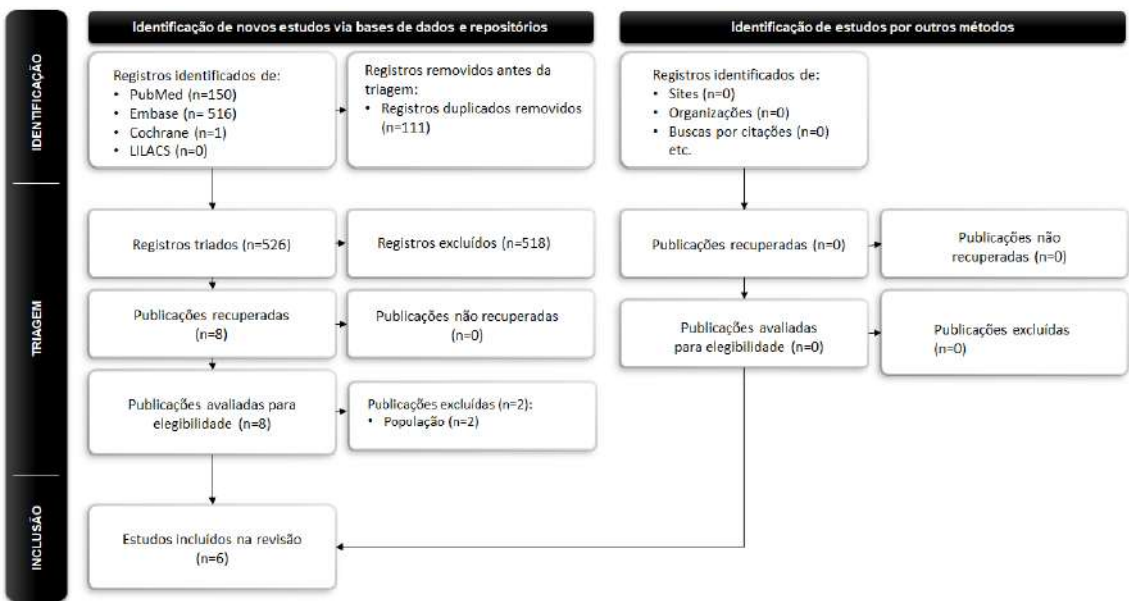
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

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, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 10 e na Tabela 11.

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 9. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
---------	------------	-----	------------

Bhak <i>et al.</i>	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2021	(55)
Hillmen <i>et al.</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>	2021	(56)
Cella <i>et al.</i>	<i>Annals of Hematology</i>	2022	(57)
de Latour <i>et al.</i>	<i>The Lancet Haematology</i>	2022	(58)
Panse <i>et al.</i>	<i>European Journal of Haematology</i>	2023	(59)
Sharma <i>et al.</i>	<i>Advances in Therapy</i>	2023	(60)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos seis artigos que reportaram um ECR (estudo PEGASUS) e suas análises adicionais, inclusive em longo prazo e uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). A MAIC comparou de forma indireta pegcetacoplana, usando os dados do PEGASUS, a ravulizumabe em uma população de pacientes previamente tratada com inibidores de complemento. O estudo PEGASUS comparou pegcetacoplana e eculizumabe.

As principais características e resultados de cada artigo estão descritos na Tabela 10 e na Tabela 11.

Tabela 10. Resumo dos artigos incluídos (1).

Autor, data		Hillmen, 2021 (56)	Cella, 2022 (57)	Peffault De Latour, 2022 (58)
Locais de condução do estudo		Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Japão, Coreia do Sul, Rússia, Espanha e Reino Unido	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)
Desenho		ECR aberto de fase III	Análise <i>post-hoc</i> dos desfechos reportados pelos pacientes do estudo PEGASUS (56)	Análise em 48 semanas do estudo PEGASUS (56)
População		Pacientes adultos com HPN e com nível de hemoglobina <10,5g/dL enquanto em uso de doses estáveis de eculizumabe	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)
Intervenção comparadores		Pegcetacoplana e eculizumabe	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)
Desfechos principais				
Concentração de hemoglobina		Variação média ajustada (mínimos quadrados) a partir do <i>baseline</i> até a semana 16 - g/dL • Pegcetacoplana: 2,37 • Eculizumabe: 1,47 • Diferença média (IC 95%): 3,84 (2,33 a 5,34); p-valor<0,001	-	Concentração em 48 semanas – média em g/dL (DP) • Pegcetacoplana-pegcetacoplana: 11,30 (1,77) • Eculizumabe -pegcetacoplana: 11,57 (2,21)
Concentração de lactato desidrogenase		Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 - de lactato desidrogenase – média dos mínimos quadrados (EP) em U por litro • Pegcetacoplana: -15 (42,7) • Eculizumabe: -10 (71,0)	-	Concentração em 48 semanas – média em U/L (DP) • Pegcetacoplana-pegcetacoplana: 222,67 (141,09)

CONFIDENCIAL

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

		• Diferença (IC 95%): 5,0 (-181,3 a 172,0)		• Eculizumabe -pegcetacoplane: 224,08 (133,52)
Concentração reticulóticos	de	Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 da contagem de reticulócito – média dos mínimos quadrados (EP) em $\times 10^{-9}$ por litro	-	Contagem absoluta em 48 semanas – média em $\times 10^9$ células/L (DP)
		• Pegcetacoplane: -136 (6,5)		• Pegcetacoplane-pegcetacoplane: 79,95 (26,77)
		• Eculizumabe: 28 (11,9)		• Eculizumabe -pegcetacoplane: 94,02 (50,06)
		• Diferença (IC 95%): -164,0 (-189,9 a -137,3)		
Transfusões evitadas		Proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período de randomização – N (%)	-	Proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão em 48 semanas – N (%)
		• Pegcetacoplane: 35 (85)		• Pegcetacoplane-pegcetacoplane: 73
		• Eculizumabe: 6 (15)		• Eculizumabe -pegcetacoplane: 72
		• Diferença (IC 95%): 63 (48 a 77)		
FACIT-F		Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 – média dos mínimos quadrados (EP)	Melhora clinicamente importante individual de pelo menos cinco pontos a partir do <i>baseline</i> até semana 16	Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 48 (DP)
		• Pegcetacoplane: 9,2 (1,6)	• Pegcetacoplane: 72,2%	• Pegcetacoplane-pegcetacoplane: 10,14 (9,06)
		• Eculizumabe: -2,7 (2,8)	• Eculizumabe: 22,9%	• Eculizumabe -pegcetacoplane: 9,62 (10,34)
		• Diferença (IC 95%): 11,9 (5,5 a 18,3)		
EORTC QLQ-C30	-		Estado geral de saúde: Variação a partir do <i>baseline</i> até a semana 16 ¹ – média dos mínimos quadrados (EP)	-
			• Pegcetacoplane: 15,44 (3,05)	
			• Eculizumabe: -3,83 (3,13)	
Segurança		Qualquer EA	-	Qualquer EA
		• Pegcetacoplane: 88%		• Pegcetacoplane-pegcetacoplane: 95%

CONFIDENCIAL

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

• Eculizumabe: 87%	• Eculizumabe -pegcetacoplane: 87%
EA grave • Pegcetacoplane:17% • Eculizumabe: 15%	EA grave • Pegcetacoplane-pegcetacoplane: 26% • Eculizumabe -pegcetacoplane: 21%

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; EP: erro padrão; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*; 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*.

Tabela 11. Resumo dos artigos incluídos (2).

Autor, data		Panse, 2023 (59)	Sharma, 2023 (60)	Bhak, 2021 (55)
Locais de condução do estudo		Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Não se aplica
Desenho		Análise <i>post-hoc</i> para fadiga do estudo PEGASUS (56)	Análise <i>adicional de reações no local da injeção</i> do estudo PEGASUS (56)	MAIC
População		Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Estudos que avaliaram pegcetacoplane, ravulizumabe em pacientes com tratamento prévio
Intervenção	e	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Idem à Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (56)	Pegcetacoplane e ravulizumabe
Desfechos principais				
Concentração de hemoglobina	de -		-	Estabilização da hemoglobina - % (IC 95%)

	-	-	• Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 75,49% (56,38 a 94,60); p-valor<0,0001
Concentração de lactato desidrogenase			Nível de lactato desidrogenase - diferença da média (IC 95%) • Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 0,30 (-154,54 a 155,14); p-valor=0,9970 Normalização do lactato desidrogenase (definição PEGASUS) - % (IC 95%) • Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 63,99% (41,85 a 86,13; p-valor<0,0001
Concentração de reticulócitos	-	-	-
Transfusões evitadas	-	-	Evitar transfusão – diferença da média (IC 95%) • Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 71,59% (53,50 a 89,28); p-valor<0,0001
FACIT-F	• Comparado ao eculizumabe, pegcetacoplana foi associado a uma chance significativamente maior de uma resposta clinicamente importante em 8/13 itens na semana 16 (variando de um OR de 5,25 [IC 95%: 1,53 a 18,06] a 38,81 [[IC 95%: 2,27 a 662,30]) e uma diferença mínima clinicamente importante no escore total FACIT-F (OR: 11,19 [[IC 95%: 3,73 a 33,57]) e maior velocidade de resposta	-	FACT-F (variação a partir do <i>baseline</i>) - diferença da média (IC 95%) • Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 8,19 (3,79 a 12,58); p-valor= 0,0003

CONFIDENCIAL

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

EORTC QLQ-C30	-	-	EORTC QLQ-C30 – estado de saúde (variação a partir do <i>baseline</i>) - diferença da média (IC 95%) • Pegcetacoplana versus ravulizumabe: 9,57 (0,14 a 19,01); p-valor=0,0468
Segurança	-	Proporção de pacientes com reações no local da injeção • Período de <i>run-in</i>: 93,6% • Período randomizado - pegcetacoplana: 93,3%; eculizumabe: 100% • Período aberto: 90,0% Taxas de reações no local da injeção ajustadas pela exposição – por 100 pacientes-ano • Período randomizado: 56,8 • Período aberto: 20,1	-

Fonte: elaboração própria. MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*; OR: *odds ratio*; 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*.

CONFIDENCIAL

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

Estudo PEGASUS

Hillmen, 2021 – estudo pivotal

Hillmen *et al.*, 2021 (56), conduziram um ECR aberto e de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pegcetacopla frente ao eculizumabe em pacientes com HPN e nível de hemoglobina <10,5g/dL apesar do tratamento com eculizumabe (Figura 5).

Figura 5. Desenho do estudo PEGASUS.



Fonte: Adaptado de Hillmen, 2021. (56)

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com HPN diagnosticada por citometria de fluxo de alta sensibilidade e com nível de hemoglobina <10,5g/dL enquanto em uso de doses estáveis de eculizumabe por pelo menos três meses antes da triagem.

Após período *run-in*⁶ de quatro semanas, no qual todos os pacientes receberam eculizumabe em sua dose atual mais pegcetacopla duas vezes por semana por via subcutânea (1080 mg), os pacientes foram randomizados (Figura 5). A randomização foi realizada na proporção de 1:1 para monoterapia com pegcetacopla ou eculizumabe por 16 semanas. Após esse período, os pacientes que receberam pegcetacopla passaram para um período aberto de 32 semanas, em que todos receberam pegcetacopla. Pacientes que receberam eculizumabe no período controlado do estudo receberam eculizumabe e pegcetacopla concomitante por outras

⁶ Pegcetacopla leva algum tempo (entre seis e oito semanas) até alcançar uma concentração máxima estável. (77) Por isso, em pacientes que já são previamente tratados com anti-C5, é necessário um período de *run-in* até que pegcetacopla alcance sua concentração máxima e evitando que pacientes estejam sob risco.

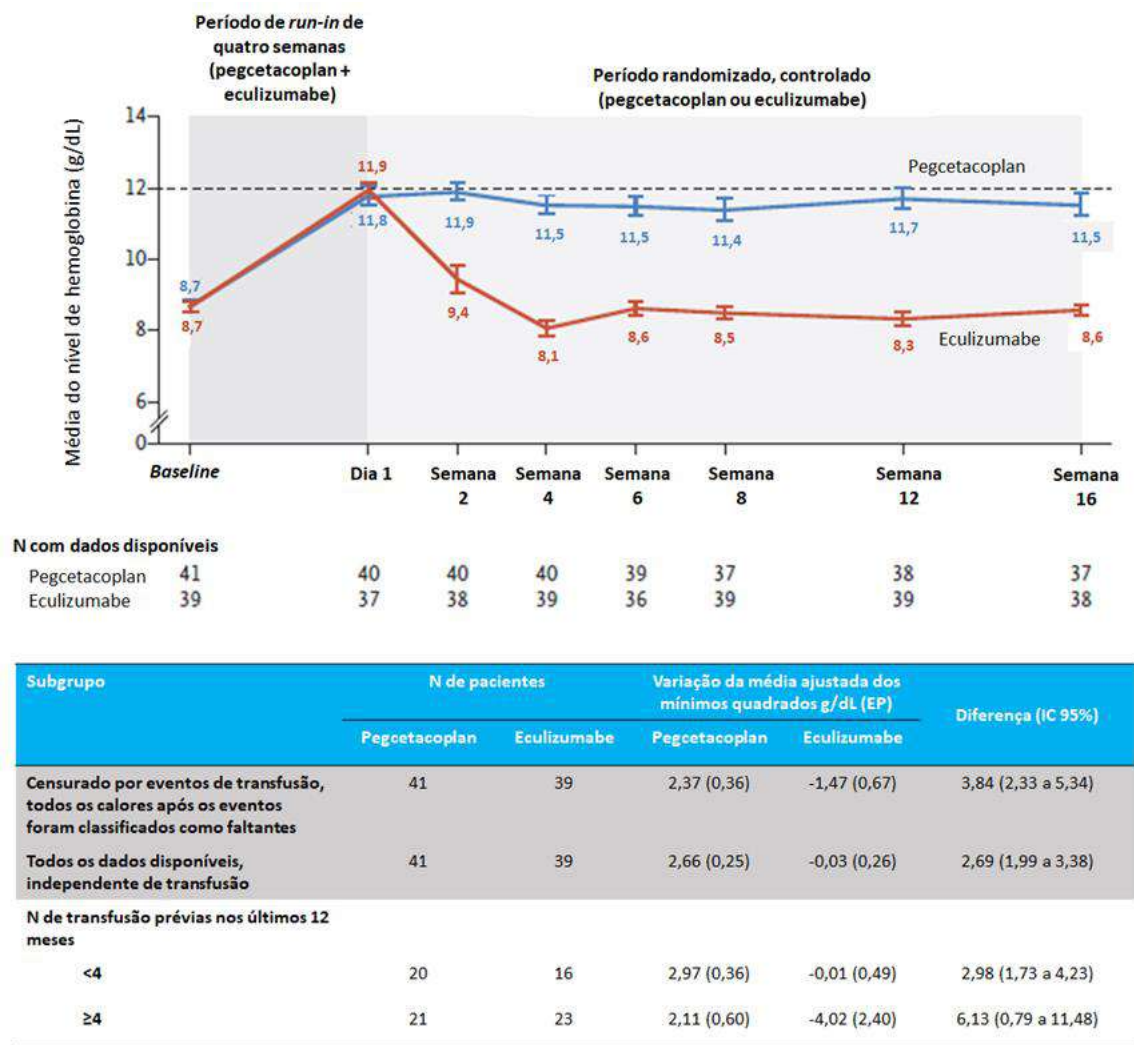
quatro semanas antes do *switch* para pegcetacoplane monoterapia por 28 semanas. A randomização foi estratificada pelo número de transfusões de hemácias durante a triagem (<4 ou ≥4) e pela contagem de plaquetas no período (<100.000 ou ≥100.000 células x 10⁹ por litro).

O desfecho primário foi a variação da hemoglobina a partir do *baseline* até a semana 16 (final da fase randomizada). Os desfechos secundários chave foram: proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período de randomização, variação a partir do *baseline* até a semana 16 na contagem de reticulócito, do nível de lactato desidrogenase, e do escore FACIT-F⁷. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Foram incluídos 41 pacientes no grupo pegcetacoplane e 39 no grupo eculizumabe. Em 16 semanas, pegcetacoplane mostrou-se superior ao eculizumabe para o desfecho primário, com aumento da hemoglobina desde a semana dois (Figura 6). A variação média ajustada (mínimos quadrados) a partir do *baseline* até a semana 16 do nível de hemoglobina foi de 2,37 g/dL no grupo pegcetacoplane e de -1,47 g/dL no grupo eculizumabe. Isso levou a uma diferença média de 3,84 g/dL (intervalo de confiança [IC] 95%: 2,33 a 5,34; p-valor<0,001) entre os grupos. Na análise adicional que não censurou os dados por transfusão e na análise de acordo com a necessidade de transfusão antes do estudo, os resultados foram consistentes com a análise primária (Figura 6).

⁷ É um escore de 40 itens que avalia a fadiga autorreferida, além do seu impacto nas atividades diárias e função. Seu escore varia de 0 a 52, com maiores valores, indicando menor fadiga.

Figura 6. Desfecho primário.



Fonte: Hillmen, 2021. (56) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

Em relação aos desfechos secundários (Tabela 12), observou-se que o uso de pegcetacoplane foi não inferior ao eculizumabe para proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período de randomização e variação a partir do *baseline* até semana 16 da contagem de reticulócitos. Por outro lado, a variação a partir do *baseline* até semana 16 de lactato desidrogenase não diferiu significativamente entre os grupos e não alcançou a não inferioridade. Já a variação a partir do *baseline* até semana 16 do escore FACIT-F foi clinicamente significativa para pegcetacoplane que para o comparador, mas a não inferioridade não foi testada para esse desfecho.

Tabela 12. Desfechos secundários.

	Pegcetacoplana (N=41)	Eculizumabe (n=39)	Diferença (IC 95%)	Não inferioridade
Proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período de randomização – N (%)	35 (85)	6 (15)	63 (48 a 77)	Sim
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 da contagem de reticulócito – média dos mínimos quadrados (EP) em $\times 10^{-9}$ por litro	-136 (6,5)	28 (11,9)	-164,0 (-189,9 a -137,3)	Sim
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 de lactato desidrogenase – média dos mínimos quadrados (EP) em U por litro	-15 (42,7)	-10 (71,0)	-5,0 (-181,3 a 172,0)	Não
Variação a partir do <i>baseline</i> até semana 16 do escore FACIT-F – média dos mínimos quadrados (EP)	9,2 (1,6)	-2,7 (2,8)	11,9 (5,5 a 18,3)	Não testado

Fonte: Hillmen, 2021. (56) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*.

Os eventos adversos (EAs) foram reportados por 88% e 87% dos pacientes que receberam pegcetacoplana e eculizumabe, respectivamente (Tabela 13). Os EAs mais frequentes foram: reação no local de injeção (pegcetacoplana: 37%; eculizumabe: 3%), diarreia (pegcetacoplana: 22%; eculizumabe: 3%), hemólise de escape (pegcetacoplana: 10%; eculizumabe: 23%), cefaleia (pegcetacoplana: 7%; eculizumabe: 23%) e fadiga (pegcetacoplana: 5%; eculizumabe: 15%). A maioria das reações no local de injeção foram de intensidade leve e ocorreram no início do estudo.

Os EAs graves ocorreram em 17% e 15% dos pacientes que receberam pegcetacoplana e eculizumabe, respectivamente, sendo considerados similares entre os grupos (Tabela 13). As infecções foram reportadas por 29% dos pacientes do grupo pegcetacoplana e por 26% do grupo eculizumabe. Nenhum paciente apresentou eventos trombóticos e não foram reportados óbitos no estudo.

A hemólise disruptiva aconteceu em 10% dos pacientes que receberam pegcetacoplana e em 23% dos que receberam eculizumabe. Todos os pacientes do grupo pegcetacoplana que apresentaram esse EA possuíam nível de lactato desidrogenase mais que três vezes acima do limite superior normal. Não foram reportados casos de meningite em nenhum dos grupos.

Tabela 13. Desfechos de segurança.

N (%)	Pegcetacoplana (N=41)	Eculizumabe (n=39)
Qualquer EA que ocorreu durante o tratamento	36 (88)	34 (87)
EAs que ocorreram em >5% de cada grupo		
Eritema no local da injeção	7 (17)	0
Reação no local da injeção	5 (12)	0
Edema no local da injeção	4 (10)	0
Astenia	3 (7)	3 (8)
Endurecimento do local da injeção	3 (7)	0
Fadiga	2 (5)	6 (15)
Pirexia	2 (5)	2 (5)
Dor no local de vacinação de qualquer vacina ¹	0	2 (5)
Dor nas costas	3 (7)	4 (10)
Dor nos braços e pernas	3 (7)	1 (3)
Diarreia	9 (22)	1 (3)
Dor abdominal	5 (12)	4 (10)
Náusea	2 (5)	2 (5)
Vômito	0	3 (8)
Infecção do trato respiratório superior	2 (5)	2 (5)
Hemólise	4 (10)	9 (23)
Anemia	0	5 (13)
Cefaleia	3 (7)	9 (23)
Vertigem	1 (2)	4 (10)
Hipertensão	3 (7)	1 (3)
Dispneia	1 (2)	2 (5)
Dor orofaríngea	0	2 (5)
Hiperbilirrubinemia	0	2 (5)
Ansiedade	1 (2)	2 (5)

CONFIDENCIAL

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

Insônia	0	2 (5)
Palpitação	0	2 (5)
Cromatúria	0	2 (5)
EAs graves que ocorreram durante o tratamento		
Qualquer	7 (17)	6 (15)
Que ocorreu em >1 paciente do grupo pegcetacoplana		
Hemólise	2 (5)	1 (3)

Fonte: Hillmen, 2021. (56) EA: evento adverso.

Os autores concluíram que, quando comparado ao eculizumabe, pegcetacoplana é capaz de aumentar significativamente os níveis de hemoglobina, além de melhorar desfechos clínicos e hematológicos de pacientes com HPN que apresentam anemia mesmo em uso do comparador.

Cella, 2022 – análise *post-hoc* dos desfechos reportados pelos pacientes

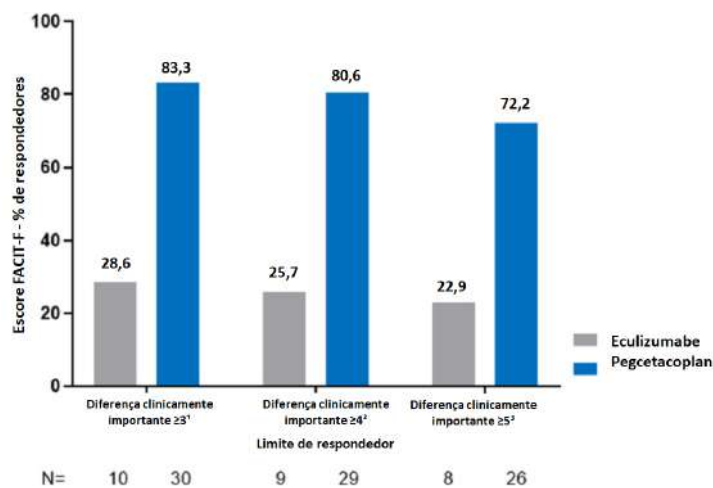
Cella *et al.*, 2022 (57), publicaram uma análise *post-hoc* com o objetivo de comparar os desfechos reportados pelos pacientes dentre os participantes do estudo PEGASUS (56) e seus desfechos clínicos e hematológicos em 16 semanas.

Os desfechos reportados pelos pacientes foram avaliados através do FACIT-F e do escore EORTC *30-item Core Quality of Life Questionnaire* (QLQ-C30). Ainda, a responsividade foi incluída para avaliar a extensão da variação dos escores na variação do estado clínico do paciente. A responsividade nos questionários FACIT-F e EORTC QLQ-C30 foi avaliada a partir do *baseline* para grau de melhora de hemoglobina (respondedores: ≥ 2 g/dL; respondedores parciais: ≥ 1 g/dL a < 2 g/dL; e não respondedores: < 1 g/dL), redução da contagem absoluta de reticulócitos ($\geq$ mediana [70×10^9 células/L] *versus* $<$ mediana), e redução dos níveis indiretos de bilirrubina ($\geq$ mediana de 7,6 mmol/L *versus* $<$ mediana 7,6 mmol/L).

A variação da média do a partir do *baseline* até a semana 16 do escore FACIT-F foi reportada por Hillmen *et al.*, 2021 (56). Na semana 16, a variação da média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* no escore total do FACIT-F foi significativamente maior para o grupo pegcetacoplana (9,65 [erro padrão {EP}: 1,64]) frente ao eculizumabe (-1,7 [EP: 1,5]; p-valor $\leq 0,0001$). A melhora

cl clinicamente importante individual de pelo menos cinco pontos no FACIT-F foi de 72,2% no grupo pegcetacoplana e de 22,9% eculizumabe (Figura 7).

Figura 7. Proporção de respondedores do escore FACIT-F a partir do *baseline* até semana 16.



Fonte: Cella, 2022. (57) FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*. ¹ Média de hemoglobina de -0,20 e 3,10 g/dL para eculizumabe e pegcetacoplana, respectivamente. ² Média de hemoglobina de -0,22 e 3,13 g/dL para eculizumabe e pegcetacoplana, respectivamente. ³ Média de hemoglobina de -0,08 e 3,19 g/dL para eculizumabe e pegcetacoplana, respectivamente. Um aumento de três a cinco pontos nesse escore indica uma diferença clinicamente importante.

No escore EORTC QLQ-C30 foram observadas melhoras clinicamente importantes em pacientes tratados com pegcetacoplana para os domínios estado de saúde global, capacidade funcional, capacidade física, capacidade social, fadiga e dispneia (Tabela 14).

Tabela 14. Variações a partir do *baseline* até semana 16 dos desfechos de qualidade de vida.

Variação a partir do <i>baseline</i> até a semana 16 ¹ – média dos mínimos quadrados (EP)	Pegcetacoplana (N=41)	Eculizumabe (n=39)
EORTC QLQ-C30		
Estado de saúde geral	15,44 (3,05)	-3,83 (3,13)
Escalas funcionais		
Capacidade física	16,20 (2,34)	0,53 (2,44)

Capacidade funcional	16,15 (4,11)	-6,93 (4,25)
Capacidade emocional	6,26 (3,39)	-2,65 (3,49)
Capacidade cognitiva	5,37 (3,21)	-8,87 (3,34)
Capacidade social	13,18 (3,40)	-0,16 (3,54)
Escala de sintomas		
Fadiga	-22,34 (3,31)	-0,47 (3,41)
Náusea e vômito	-0,10 (2,40)	6,13 (2,39)
Dor	1,31 (4,11)	9,48 (4,19)
Dispneia	-21,26 (3,61)	-3,86 (3,70)
Insônia	-9,63 (3,61)	-5,53 (3,72)
Perda de apetite	-4,68 (2,98)	2,06 (3,05)
Constipação	3,38 (2,81)	-5,60 (2,87)
Diarreia	-0,33 (3,45)	8,27 (3,57)
Dificuldades financeiras	-8,99 (3,62)	0,89 (3,84)

Fonte: Cella, 2022. (57) EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire*. ¹ O modelo misto de medidas repetidas incluiu todos os dados disponíveis. Valores em negrito indicam variações clinicamente importantes no EORTC QLQ-C30, definido por aumento de 10 pontos na estaca global/funcional e redução de 10 pontos nos sintomas.

EORTC QLQ-C30 e FACIT-F se correlacionaram moderadamente com os níveis de hemoglobina e significativamente, mas com menor força com contagem absoluta de reticulócitos e níveis de bilirrubina indiretos (Tabela 15).

Tabela 15. Correlação entre os desfechos reportados pelos pacientes e características clínicas.

	Hemoglobina (r)	Contagem absoluta de reticulócitos (r)	Bilirrubina indireta (r)
Escore total FACIT-F	0,47****	-0,37**	-0,25*
EORTC QLQ-C30			
Estado de saúde geral	0,44****	-0,31**	-0,13

Capacidade física	0,45****	-0,28*	-0,26*
Escala de sintoma			
Fadiga	-0,39***	0,28*	0,18
Dispneia	-0,49****	0,38**	0,26*

Fonte: Cella, 2022. (57) *p-valor<0,05; **p-valor<0,01; ***p-valor<0,001; ****p-valor<0,0001. EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire*; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*.

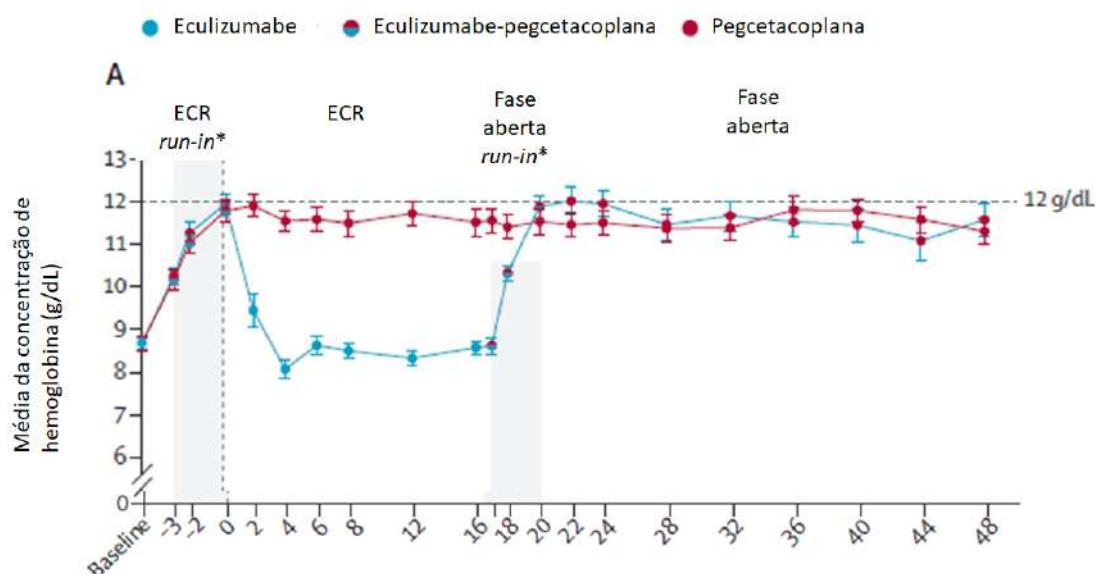
Os autores concluíram que o uso de pegcetacoplane levou a redução clinicamente importante nos níveis de fadiga, aumentando os níveis de hemoglobina frente a eculizumabe em pacientes previamente tratados com essa terapia.

Peffault De Latour, 2022 – análise em 48 semanas

Peffault De Latour *et al.*, 2022 (58), publicaram a análise em 48 semanas do estudo PEGASUS (56). Essa análise reportou os dados de pacientes que entraram na fase aberta do estudo nos grupos pegcetacoplane-pegcetacoplane (pacientes que utilizaram pegcetacoplane por 32 semanas em monoterapia) e eculizumabe-pegcetacoplane (pacientes que usaram pegcetacoplane por 28 semanas após quatro semana de *run-in* de terapia dupla para garantir inibição adequada do complemento enquanto as concentrações terapêuticas de pegcetacoplane eram alcançadas; tais pacientes usaram eculizumabe na fase randomizada). Assim, foram incluídos 38 pacientes no grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane e 39 no grupo eculizumabe-pegcetacoplane.

A concentração de hemoglobina foi mantida do grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane entre as semanas 16 e 48 (média da semana 16: 11,54 g/dL [DP: 1,96]; média da semana 48: 11,30 g/dL [DP: 1,77]; p-valor=0,14). O grupo eculizumabe-pegcetacoplane apresentou um resultado estatisticamente similar ao grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane em 48 semanas (p-valor=0,27), com média da concentração de hemoglobina de 11,57 g/dL (DP: 2,21). Tal concentração foi significativamente maior que em 16 semanas após tratamento com eculizumabe em monoterapia nesse mesmo grupo (média de 8,58 g/dL [DP: 0,96]; p-valor<0,0001; Figura 8).

Figura 8. Média da concentração de hemoglobina ao longo de 48 semanas.



Fonte: Peffault De Latour, 2022. (58) ECR: ensaio clínico randomizado.

Em 48 semanas (do início do período controlado até o final do período aberto), 73% dos pacientes do grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane não necessitaram de transfusões de sangue durante o uso dessa terapia. No grupo eculizumabe, 72% dos pacientes não necessitaram de transfusão de sangue após passar para uso de pegcetacoplane durante o período aberto, entre as semanas 20 e 48.

A média das concentrações de lactato desidrogenase foram abaixo do limite superior normal de 226 U/L, sendo de 189 U/L (DP: 78,06) e 222,67 U/L (DP: 141,09) para os pacientes tratados com pegcetacoplane-pegcetacoplane nas semanas 16 e 48, respectivamente (p-valor=0,60). Ainda, o grupo eculizumabe-pegcetacoplane não apresentou uma redução significativa na média da concentração de lactato desidrogenase entre as semanas 16 (353,19 U/L [DP: 477,50]) e 48 (224,08 U/L [DP: 133,52]; p-valor=0,17). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (p-valor=0,80) na semana 48 para esse desfecho.

A média da contagem absoluta de reticulócitos acima do intervalo normal foi mantida no grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane entre as semanas 16 ($77,14 \times 10^9$ células/L [DP: 26,63]) e na semana 48 ($79,95 \times 10^9$ células/L [DP: 26,77]; p-valor=0,31). No grupo eculizumabe-pegcetacoplane, observou-se uma redução significativa nessa média entre as semanas 16

(220,79 x10⁹ células/L [DP: 88,73]) e 48 (94,02 x10⁹ células/L [DP: 50,06]; p-valor<0,0001). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na semana 48 (p-valor=0,10).

O aumento da média do escore de FACIT-F foi mantido no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana entre as semanas 16 (41,81 [DP: 9,61]) e 48 (40,60 [DP: 10,12]; p-valor=0,82). No grupo ecilizumabe-pegcetacoplana, observou-se uma melhora significativa nessa média entre as semanas 16 (30,62 [DP: 11,77]) e 48 (42,52 [DP: 8,67]); p-valor<0,0001). Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na semana 48 (p-valor=0,73). A variação da média a partir do *baseline* até semana 48 do escore FACIT-F foi de 9,89 (DP: 9,63) para todos os pacientes em uso de pegcetacoplana e de 10,14 (DP: 9,06) e 9,62 (DP: 10,34) para os grupos pegcetacoplana-pegcetacoplana e ecilizumabe-pegcetacoplana, respectivamente. Destaca-se que uma melhora clinicamente importante nesse escore para pacientes com HPN é considerada quando há um aumento de pelo menos cinco pontos.

De uma forma geral, não foram observadas alterações no perfil de segurança de pegcetacoplana em 48 semanas, sendo mantido o observado em análises anteriores. A incidência de EAs de qualquer grau foi similar ao reportado previamente para ambos os grupos em 16 semanas. Não foram observados casos de infecção meningocócica no estudo. A Tabela 16 resume os achados de segurança.

Tabela 16. EAs na fase aberta.

N (%)	Período <i>run-in</i> – ecilizumabe- pegcetacoplana (N=35) ¹	Ecilizumabe- pegcetacoplana (N=39)	Pegcetacoplana- pegcetacoplana (N=38)
Qualquer EA	19 (54)	37 (95)	33 (87)
Leve	13 (37)	16 (41)	17 (45)
Moderado	4 (11)	12 (31)	8 (21)
Grave	2 (6)	9 (23)	8 (21)
EA grave emergente do tratamento	1 (3)	10 (26)	8 (21)
EAs frequentes (≥10% em pacientes de qualquer grupo)			
Reação no local da injeção		13 (33)	7 (18)
Hemólise	0	8 (21)	7 (18)

Nasofaringite	1 (3)	6 (15)	6 (16)
Diarreia	3 (9)	5 (13)	5 (13)
Fadiga	0	7 (18)	1 (3)
Infecção do trato respiratório superior	0	3 (8)	5 (13)
Cefaleia	2 (6)	3 (8)	5 (13)
Tosse	0	3 (8)	5 (13)
Infecção do trato urinário	0	3 (8)	4 (11)
Herpes oral	0	1 (3)	4 (11)

EAs de interesse especial emergentes do tratamento

Infecções e infestações²	4 (11)	21 (54)	21 (55)
Trombose	0	1 (3) ³	1 (3) ³

Fonte: Peffault De Latour, 2022. (58) ¹Três pacientes que foram randomizados para o grupo eculizumabe durante o período controlado não receberam eculizumabe na durante o *run-in* da fase aberta. ² Infecções e infestações foram definidas como infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, sinusite crônica, diverticulite, pielonefrite, apendicite aguda, bartolinite, sepse biliar, abscesso mamário, bronquite, cistite, sepse relacionada a produto para saúde, infecção fúngica na pele, gastroenterite, infecção por vírus da herpes, infecção não definida e malária. ³ Eventos trombóticos foram considerados não relacionados a pegcetacoplana.

Panse 2023 – análise *post hoc* para fadiga

Análise *post-hoc* do estudo PEGASUS para caracterizar melhoras na fadiga reportada pelo paciente pelo FACIT-F para caracterizar as taxas de resposta de pegcetacoplana comparado com eculizumabe no tratamento da HPN. (59)

Os 13 itens do FACIT-F medem fadiga, fraqueza, apatia, falta de energia e impacto desses sintomas nas atividades diárias e função. Para a presente análise definiu-se uma melhora de ≥ 2 níveis em cada item individual como uma resposta clinicamente importante na fadiga associada à HPN. Também foi avaliado uma variação ≥ 2 níveis contra a diferença mínima clinicamente importante no escore total FACIT-F (≥ 5 pontos) e parâmetros clínicos, hemoglobina (≥ 1 g/dL) e contagem de reticulócitos absolutos normalizados (30 a 100 pg/células).

De acordo com os resultados, comparado ao eculizumabe, pegcetacoplana foi associado a uma chance significativamente maior de uma resposta clinicamente importante em 8/13 itens na

semana 16 (variando de um *odds ratio* [OR] de 5,25 [IC 95%: 1,53 a 18,06] a 38,81 [[IC 95%: 2,27 a 662,30]) e uma diferença mínima clinicamente importante no escore total FACIT-F (OR: 11,19 [[IC 95%: 3,73 a 33,57]]) e maior velocidade de resposta. O limiar para resposta clinicamente importante também mostrou a relevância do tratamento para o nível de hemoglobina e normalização na contagem absoluta de reticulócitos.

Assim, comparado ao eculizumabe, pegcetacoplane foi associada a melhores resultados clinicamente importantes na maior parte dos itens do FACIT-F.

Sharma 2023 – análise adicional de reações no local da injeção

Em análise adicional, Sharma *et al.*, 2023 (60) publicaram a incidência e gravidade das reações no local da injeção no estudo PEGASUS, apresentando dados em longo prazo que incluíram o estudo aberto de extensão⁸.

Assim, foram observados que durante a fase de *run-in* 58,8% dos pacientes que receberam pegcetacoplane + eculizumabe apresentaram alguma reação no local da injeção. Nas fases randomizadas, aberta e no estudo aberto de extensão, essas proporções foram de 36,6% (para pegcetacoplane), 26,0% (para o grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane e para o grupo eculizumabe-pegcetacoplane) e 14,1%, respectivamente.

A maioria dos pacientes do estudo PEGASUS vivenciaram reações no local da injeção de gravidade leve durante o período de *run-in* (93,6%), período randomizado (pegcetacoplane: 93,3%; eculizumabe: 100%) e período aberto (90,0%). A reação no local de injeção mais frequente foi o edema. As taxas de reações no local da injeção ajustadas pela exposição foram de 56,8 por 100 pacientes-ano no grupo pegcetacoplane da fase randomizada, e 20,1 por 100 pacientes-ano combinando os dois grupos da fase aberta.

Os autores concluíram que apesar de frequentes, as reações no local da injeção com pegcetacoplane são de gravidade leve.

⁸ O estudo de extensão aberto 307 OLE incluiu pacientes com HPN que completaram os estudos PHAROAH, PADDOCK (de fase I), PALOMINO (de fase II) e PRINCE e PEGASUS (de fase III). Para fins desse dossiê, os dados dessa etapa contribuirão apenas de forma descritiva, uma vez que a população não é totalmente composta pela de interesse da PICO.

Comparação indireta

Bhak 2021

Bhak *et al.*, 2021 (55), conduziram uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) com o objetivo de comparar os desfechos de pegcetacoplane e ravulizumabe no tratamento de pacientes com HPN com tratamento prévio.

Para tal, foram utilizados os dados dos ECRs PEGASUS e ALXN1210-PNH-302 para pegcetacoplane e ravulizumabe, respectivamente. Foram avaliados desfechos de transfusão, hemoglobina, lactato desidrogenase e desfechos reportados pelo paciente.

O uso de pegcetacoplane levou a resultados significativamente superiores a ravulizumabe para os desfechos evitar transfusões, estabilização do nível de hemoglobina, normalização no nível de lactato desidrogenase, necessidade de transfusões, melhora clinicamente importante da fadiga, do estado global de saúde, do sintoma de fadiga e da capacidade funcional. Apenas a variação do nível de lactato desidrogenase a partir do *baseline* não mostrou diferenças significativas entre as intervenções (Tabela 17).

Tabela 17. Comparações indiretas.

Desfechos	Pegcetacoplane versus ravulizumabe	p-valor
Evitar transfusão – diferença da média (IC 95%)	71,59% (53,50 a 89,28)	<0,0001
Necessidade de transfusão - diferença da média (IC 95%)	-5,69 (-7,20 a -4,18)	<0,0001
Estabilização da hemoglobina - % (IC 95%)	75,49% (56,38 a 94,60)	<0,0001
Nível de lactato desidrogenase - diferença da média (IC 95%)	0,30 (-154,54 a 155,14)	0,9970
Normalização do lactato desidrogenase (definição PEGASUS) - % (IC 95%)	63,99% (41,85 a 86,13)	<0,0001
FACT-F (variação a partir do <i>baseline</i>) - diferença da média (IC 95%)	8,19 (3,79 a 12,58)	0,0003
EORTC QLQ-C30 – estado de saúde (variação a partir do <i>baseline</i>) - diferença da média (IC 95%)	9,57 (0,14 a 19,01)	0,0468
EORTC QLQ-C30 – capacidade física ¹ (variação a partir do <i>baseline</i>) - diferença da média (IC 95%)	11,53 (3,59 a 19,47)	0,0044

EORTC QLQ-C30 – sintomas de fadiga² (variação a partir do baseline) - diferença da média (IC 95%)	-13,32 (-23,66 a -2,97)	0,0116
---	--------------------------------	---------------

Fonte: Bhak, 2021. (55) 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*. Valores em negrito indicam significância estatística. ¹ Para as medidas de capacidade, quanto maior o escore, melhor o resultado do domínio. ² Para medidas de sintomas, quando menor o escore, melhor o resultado do domínio.

Assim, os autores concluíram que pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe que receberam pegcetacoplane apresentaram resultados significativamente melhores para desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida quando comparados aos que receberam ravulizumabe.

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 e nos desfechos reportados pelos pacientes, uma vez que por ser um estudo aberto, pode ter ocorrido risco de viés em desfechos mais subjetivos como esses.

É importante destacar que a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo PEGASUS (56–60) , uma vez que esse estudo também foi incluído na MAIC publicada por Bhak *et al.*, 2021 (55). 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. (61) Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, as MAICs não foram consideradas na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais. (62,63)

Tabela 18. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
Concentração de hemoglobina	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de lactato desidrogenase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Concentração de reticulócitos	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Transfusões evitadas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
FACIT-F	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
EORTC QLQ-C30	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. 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*.

6. Avaliação econômica

6.1 Introdução

Uma avaliação econômica foi realizada a fim de estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de EMPAVELI® (pegcetacoplana) no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, sob a perspectiva do SUS.

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 19) (64)

Tabela 19. Características do estudo desenvolvido.

População-alvo	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do 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 tratados previamente com inibidores do complemento. As características dos pacientes (por exemplo, idade basal, porcentagem de pacientes do sexo feminino) foram baseadas no estudo PEGASUS.

6.2.2 Intervenção

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

6.2.3 Comparadores

Os comparadores considerados foram eculizumabe, ravulizumabe.

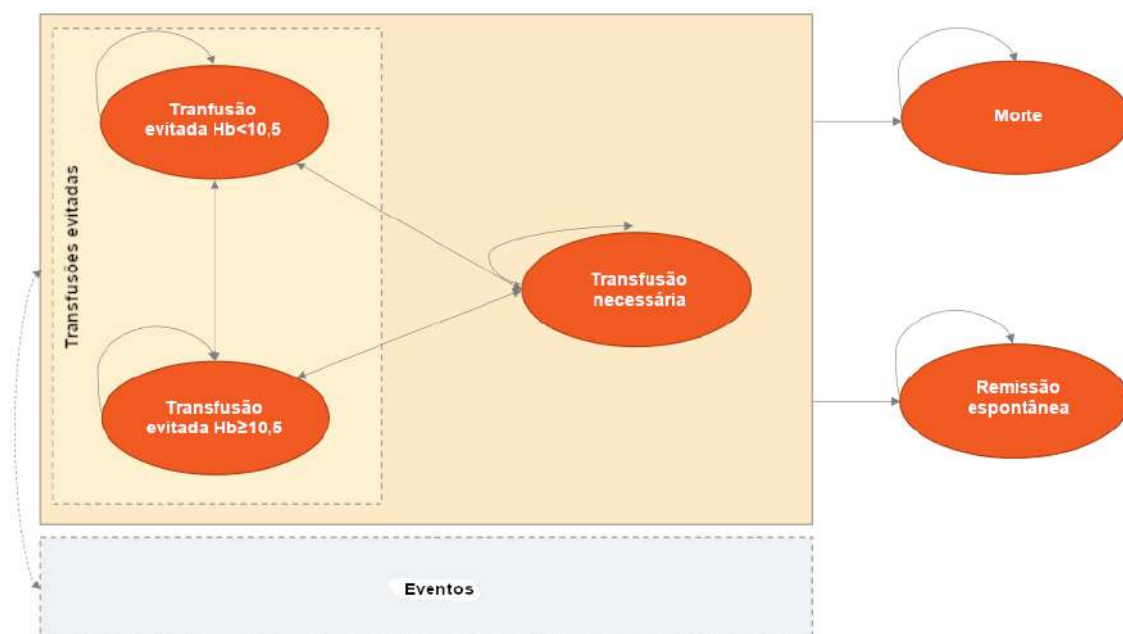
6.2.4 Desfechos considerados no modelo

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

Um 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. A estrutura do modelo pode ser vista na Figura 9.

Figura 9. Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria. Hb: Hemoglobina.

O modelo consiste em três estados de saúde – Transusão evitada e Hb <10,5g/dL, Transusão evitada e Hb ≥10,5g/dL e Transusão necessária. O ponto de corte de hemoglobina de 10,5g/dL é consistente com os critérios de inclusão no ensaio clínico PEGASUS.

Os pacientes que não receberam transfusão de sangue permanecem no estado de saúde de Transusão evitada. Eles podem permanecer no mesmo estado de saúde ou passar para outro estado de saúde de Transusão evitada com uma faixa de Hb diferente. Assim que os pacientes necessitam de uma transfusão de sangue, eles passam para o estado de saúde Transusão necessária e permanecem lá por um ciclo. Depois disso, os pacientes podem voltar para um dos estados de saúde de Transusão evitada ou permanecer no estado de saúde de Transusão Necessária no caso de necessidade de transfusão subsequente.

O número médio de transfusões para pacientes no estado de saúde com Transusão Necessária foi estimado com base nos dados do paciente do ensaio clínico PEGASUS.

Um estado de saúde adicional de Remissão espontânea foi programado no modelo. Os pacientes podem fazer a transição para este estado de saúde a qualquer momento após o período experimental. No caso base, a Remissão espontânea não é considerada porque não há

evidências que indiquem que as taxas de Remissão espontânea serão diferentes de acordo com a opção de tratamento.

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* (51,2 anos). O horizonte *lifetime* visa capturar o impacto potencial nos custos e nos resultados ao longo da vida do paciente. A duração do ciclo considerada no modelo foi de 4 semanas.

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. (65)

6.2.9 Probabilidades de transição

As probabilidades de transição para pacientes que receberam EMPAVELI® (pegcetacoplane) e eculizumabe foram estimadas a partir dos dados do paciente do ensaio PEGASUS com base na seguinte abordagem:

- Os pacientes foram classificados em estados de saúde apropriados, dependendo da sua caracterização médica nas visitas planejadas durante o período do ensaio clínico PEGASUS.
- As probabilidades de transição entre estados de saúde foram estimadas através de um modelo de regressão logística multinomial, estimado através do software SAS, com:
 - O estado de saúde atual como variável de resultado,
 - Estado de saúde 4 semanas antes, tratamento (Tx), categoria de consulta (Visita) e idade como covariáveis,

- Intercepto aleatório no nível do paciente (i) (u_i),
- Interação entre tratamentos e categoria de visita.

$$\text{Estado de Saúde}_{\text{Atual}} \sim \text{Estado de Saúde}_{\text{Anterior}} + T_x + \text{Visita} + T_x * T_x * \text{Visita} + \text{Idade} + u_i$$

- As probabilidades de transição foram calculadas separadamente para a semana 4, semanas 8 a 16 e período aberto, com base nas categorias das visitas durante o ensaio clínico PEGASUS.

Uma análise adicional foi realizada com o objetivo de obter a estabilização semanal na movimentação entre estados de saúde, uma vez que diferentes efeitos nas probabilidades de transição poderiam ser esperados no início do tratamento e depois. Com base nos resultados da análise, que após 4 semanas a estabilização é obtida, no modelo são utilizadas duas matrizes de transição – uma para o primeiro ciclo e outra para os ciclos subsequentes. As probabilidades de transição para o primeiro ciclo foram obtidas a partir dos dados da semana 4 do ensaio clínico e para o restante com base nos dados das semanas 8 a 16. As probabilidades de transição para o ravulizumabe foram consideradas iguais às do eculizumabe. A Tabela 20 e Tabela 21 apresentam as probabilidades de transição para o primeiro ciclo e para ciclos subsequentes, respectivamente.

Tabela 20. Probabilidades de transição – Primeiro ciclo.

De	Para		
	TE Hb<10,5	TE Hb≥10,5	Transfusão necessária
Pegcetacoplana			
TE Hb<10,5	23,24%	74,38%	2,38%
TE Hb≥10,5	1,19%	98,74%	0,07%
Transfusão necessária	12,085	84,41%	3,51%
Eculizumabe/ravulizumabe			
TE Hb<10,5	26,35%	0,01%	73,64%
TE Hb≥10,5	39,73%	0,46%	59,81%
Transfusão necessária	11,20%	0,01%	88,79%

Fonte: Elaboração própria. TE: Transfusão evitada; Hb: Hemoglobina.

Tabela 21. Probabilidades de transição – Ciclos subsequentes.

De	Para		
	TE Hb<10,5	TE Hb≥10,5	Transfusão necessária
Pegcetacoplana			
TE Hb<10,5	41,06%	56,01%	2,93%
TE Hb≥10,5	2,76%	97,14%	0,11%
Transfusão necessária	23,93%	71,23%	4,84%
Eculizumabe/ravulizumabe			
TE Hb<10,5	65,20%	0,07%	34,74%
TE Hb≥10,5	76,16%	1,98%	21,86%
Transfusão necessária	39,78%	0,09%	60,13%

Fonte: Elaboração própria. TE: Transfusão evitada; Hb: Hemoglobina.

6.2.10 Complicações relacionadas à HPN

Pacientes com HPN podem desenvolver complicações relacionadas à doença, como hemólise de escape, trombose, lesão renal aguda, doença renal crônica, hipertensão pulmonar e sobrecarga de ferro. Espera-se que as probabilidades de complicações sejam diferentes apenas de acordo com o estado de saúde, exceto no caso da sobrecarga de ferro. A probabilidade de desenvolver sobrecarga de ferro é específica do tratamento. Vale pontuar que o modelo só apresenta probabilidades de desenvolver hemólise de escape, trombose e sobrecarga de ferro, as demais complicações possuem probabilidade igual a zero. Os valores utilizados para as probabilidades de complicação por ciclos estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Probabilidade de desenvolver complicações por ciclo.

Complicações	TE Hb<10,5	TE Hb≥10,5	Transfusão necessária	Referência
Hemólise de escape	0,0032	0,0032	0,1990	(66)
Trombose	0,000	0,0000	0,0002	(67,68)

Sobrecarga de ferro - pegcetacopiana	0,0000	0,0000	0,0065	Apellis data on file
Sobrecarga de ferro - eculizumabe	0,0000	0,0000	0,0065	Apellis data on file
Sobrecarga de ferro - ravulizumabe	0,0000	0,0000	0,0000	Apellis data on file

Fonte: Elaboração própria. TE: Transfusão evitada; Hb: Hemoglobina.

6.2.11 Mortalidade

Para os pacientes em tratamento com inibidores do complemento, a probabilidade de morte foi estimada com base na mortalidade da população geral por idade e sexo obtidas na Tábua de mortalidade do IBGE. (69)

6.2.12 Dados de utilidade

No estudo PEGASUS, 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)(70): 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.

A Tabela 23 apresenta os valores utilizados de utilidade para cada estado de saúde.

Tabela 23. Dados de utilidade utilizados no modelo econômico.

Estado de Saúde	Utilidade
Transfusão evitada Hb<10,5	0,7381
Transfusão evitada Hb≥10,5	0,8088
Transfusão necessária	0,6948

Fonte: Elaboração própria. Hb: Hemoglobina.

6.2.13 Custos de 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 24)

Tabela 24. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo.

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

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 25 apresenta as posologias e custos de tratamento considerados para EMPAVELI® (pegcetacoplane).

Tabela 25. Posologia e custo de tratamento com EMPAVELI® (pegcetacoplane).

Posologia	Semanas -4 a 7	Semana 8 a 14	Semana 15 a 16	Semanas 17+
1.080mg 2 vezes por semana	100%	97,6%	95,1%	95,1%
1.080mg a cada 3 dias	0%	2,4%	4,9%	4,9%
Custo por semana	R\$ 20.218	R\$ 20.300	R\$ 20.382	R\$ 20.382

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 26 apresenta as posologias e custos de tratamento considerados para eculizumabe.

Tabela 26. Posologia e custo de tratamento com eculizumabe.

Posologia	Proporção	Custo por dose	Custo por semana
900mg IV a cada 2 semanas	70,0%	R\$ 44.774	R\$ 22.387
900mg IV a cada 11 dias	1,3%	R\$ 44.774	R\$ 28.493
1.200mg IV a cada 2 semanas	26,3%	R\$ 59.699	R\$ 29.850
1.500mg IV a cada 2 semanas	2,5%	R\$ 74.624	R\$ 37.312
Ponderado			R\$ 24.795

Fonte: Elaboração própria. IV: Intravenoso.

A Tabela 27 apresenta as posologias e custo de tratamento considerados para ravulizumabe.

Tabela 27. Posologia e custo de tratamento com ravulizumabe.

Posologia	Proporção	Custo ponderado
Dose inicial		
2.400mg	17,47%	R\$ 20.659
2.700mg	72,86%	R\$ 96.914
3.000mg	9,66%	R\$ 14.278
Total		R\$ 131.851
Dose de manutenção		
3.000mg	17,47%	R\$ 25.824
3.300mg	72,86%	R\$ 118.451
3.600mg	9,66%	R\$ 17.134
Total		R\$ 161.408
Custo por ciclo		
Ciclo 1	-	R\$ 131.851
Ciclo 2+	-	R\$ 80.704

Fonte: Elaboração própria.

6.2.14 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 Painel de preços.

6.2.15 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).

6.2.16 Custos de manejo

O custo de manejo de cada complicação foi estimado por microcusteio o qual está apresentado no ANEXO 8. Vale pontuar que para o manejo da hemólise de escape, foi considerado uma dose extra de inibidor de complemento. A Tabela 28 apresenta os custos de manejo para as complicações considerados no modelo.

Tabela 28. Custos do manejo de complicações.

Complicação	Custo
Trombose	R\$ 1.160,32
Lesão renal aguda	R\$ 4.925,00
Doença renal crônica	R\$ 13.677,61
Hipertensão pulmonar	R\$ 3.062,46
Sobrecarga de ferro	R\$ 201,75

Fonte: Elaboração própria.

6.2.17 Custos de transfusão

A transfusão sanguínea incorre aos pacientes no estado de saúde Transfusão necessária, utilizando a frequência de transfusões reportadas no estudo PEGASUS. Para ravulizumabe foi assumida a mesma frequência de transfusão utilizada para eculizumabe. O custo da transfusão sanguínea foi estimado por microcusteio (ANEXO 8). O modelo considera que os pacientes tratados com EMPAVELI® (pegcetacoplane) necessitam de uma transfusão, enquanto os pacientes tratados com eculizumabe e ravulizumabe necessitam 1,36 transfusões. O custo considerado no modelo por transfusão é de R\$ 564,75.

6.2.18 Custos de acompanhamento

Além dos custos mencionados anteriormente, custos relacionados a consultas e exames laboratoriais foram considerados. A Tabela 29 apresenta o número de utilização de cada recurso por ciclo, por estado de saúde e o custo unitário considerado.

Tabela 29. Custos de acompanhamento considerados no modelo.

Parâmetro	TA Hb<10,5	TA Hb≥10,5	Transfusão necessária	Custo unitário	Referência
Consulta	0,15	0,15	2	R\$ 10,00	SIGTAP – 03.03.01.007-2
Hemograma	0,31	0,31	0,62	R\$ 4,11	SIGTAP – 02.02.02.038-0

Fonte: Elaboração própria.

6.2.19 Premissas do modelo

- A mortalidade dos pacientes que receberam inibidores do complemento foi considerada igual à mortalidade geral ajustada por idade e sexo.
- A quantidade de transfusões para ravulizumabe foi assumida igual a de eculizumabe.

6.2.20 Análise de sensibilidade univariada

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada para estimar o impacto da incerteza nos principais parâmetros do modelo.

6.2.21 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera todos os parâmetros do modelo, variando os parâmetros respeitando os intervalos de incerteza dos dados utilizados, quando disponíveis.

6.3 Resultados

6.3.1 Custo-efetividade

A Tabela 30 apresenta os resultados da análise de custo-efetividade.

Tabela 30. Resultados da análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Pegcetacoplane	Ecuzumabe	Ravuzumabe
Custo total	R\$ 17.678.806	R\$ 22.563.892	R\$ 20.058.319
QALY total	12,332	11,052	11,052
RCEI (R\$/QALY)		Dominante	Dominante

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que EMPAVELI® (pegcetacoplane) é dominante quando comparado a ecuzumabe e ravuzumabe, para o tratamento de pacientes com HPN tratados previamente com inibidores do complemento. Vale pontuar que além do incremento expressivo em QALYs (1,280), EMPAVELI® (pegcetacoplane) demonstrou redução expressiva no custo total, sendo de R\$ 4.885.086 e R\$ 2.379.513 versus ecuzumabe e ravuzumabe, respectivamente.

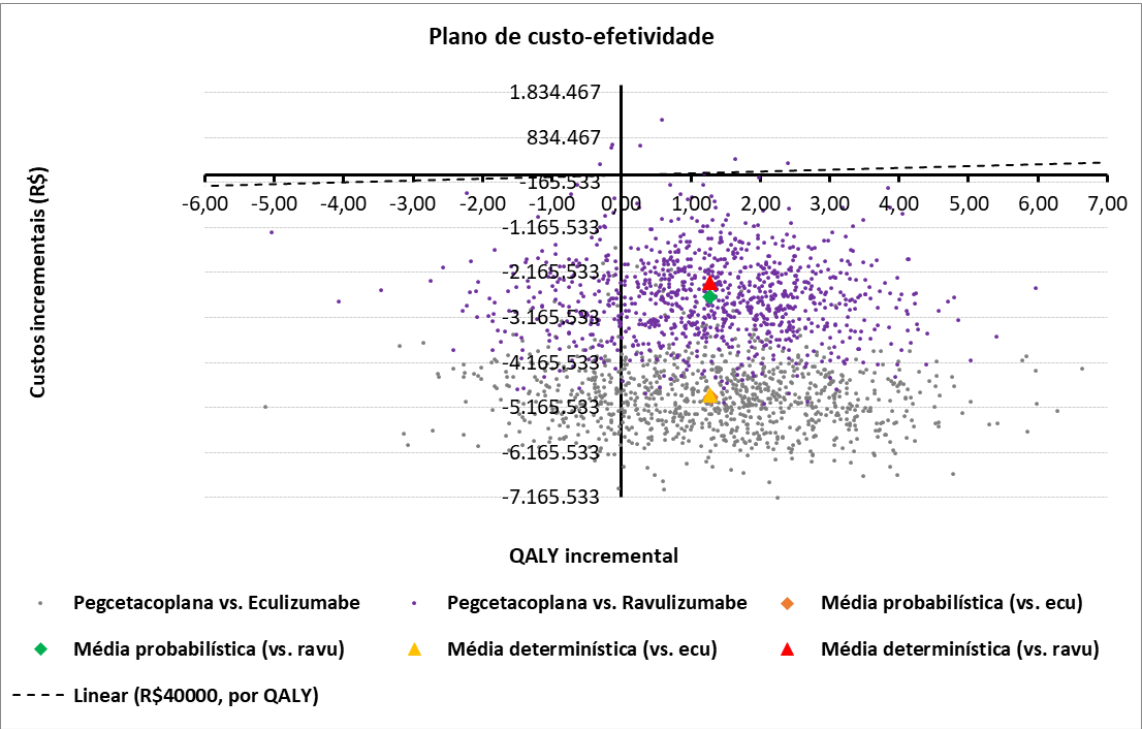
6.3.2 Análise de sensibilidade univariada

Devido a dominância de EMPAVELI® (pegcetacoplane) frente aos seus comparadores, o gráfico de tornado da RCEI não pode ser desenvolvido.

6.3.3 Análise de sensibilidade probabilística

EMPAVELI® (pegcetacoplane) se mostrou dominante em 77,80% das simulações quando comparado a ecuzumabe e 81,00% quando comparado a ravuzumabe. O plano de custo-efetividade resultante da análise está apresentado na Figura 10.

Figura 10. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

ORIGINAL
HEALTH

7. Impacto orçamentário

7.1 Introdução

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® (pegcetacoplane) no tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, sob a perspectiva do SUS. As principais características da análise estão listadas na Tabela 31.

Tabela 31. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	EMPAVELI® (pegcetacoplane)
Comparadores	Ecuzimabe 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

7.2 Métodos

7.2.1 Intervenção

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

7.2.2 Comparadores

Os comparadores considerados foram eculizumabe, ravulizumabe.

7.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

7.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário, publicado pelo Ministério da Saúde. (71)

7.2.5 Dados de custo

Os custos utilizados no impacto orçamentário são os mesmos custos descritos anteriormente na seção 6.2.13. Os custos considerados por ano de tratamento e por medicamento estão descritos na Tabela 32.

Tabela 32. Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário.

Ano de tratamento	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.172.773,01	R\$ 1.281.441,61	R\$ 1.184.958,57
Ano 2+	R\$ 1.080.804,38	R\$ 1.281.441,61	R\$ 971.612,29

Fonte: Elaboração própria.

7.2.6 Transfusões evitadas

Para estimar a taxa de transfusões por pessoa por ano na população modelada, foram utilizadas estimativas do modelo de custo-efetividade. Para recalcular o número de transfusões por pessoa por ano, foram feitas algumas suposições:

- As probabilidades de transição da Semana 4 do ensaio clínico PEGASUS foram incluídas para o primeiro ciclo.
- As probabilidades de transição da semana 8 até o final do estudo PEGASUS foram consideradas a partir do segundo ciclo.
- A mortalidade foi excluída da análise.

O modelo de impacto orçamentário considera que os pacientes que estão em tratamento com EMPAVELI® (pegcetacoplane) realizariam 0,14 transfusões por ano, enquanto os pacientes em tratamento com eculizumabe realizariam 8,01 transfusões por ano. Para os pacientes em tratamento com ravulizumabe, foi assumido o mesmo valor de eculizumabe.

O número médio de unidades de concentrado de hemácias por transfusão foi assumido o mesmo valor para todos os tratamentos – 1,98, com base nos dados do ensaio clínico PEGASUS.

Assim como o modelo de custo-efetividade, o valor considerado para a transfusão de um concentrado de hemácias foi de R\$ 564,75.

7.2.7 Hemólise de escape

Para estimar a taxa de eventos de hemólise de escape por paciente por ano na população modelada, os dados do ensaio PEGASUS de 48 semanas foram usados para o EMPAVELI® (pegcetacoplane), e os dados do ensaio PEGASUS de 16 semanas foram usados para o eculizumabe, extrapolando linearmente para 52 semanas assumindo uma taxa constante. Para EMPAVELI® (pegcetacoplane) foi considerada uma taxa de 0,34 e para eculizumabe 0,76. Para ravulizumabe foi assumida a mesma taxa de eculizumabe.

7.2.8 População elegível

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 (72), em seguida é aplicada a prevalência de HPN estimada em 15,9/100.000 e por fim, são considerados somente os pacientes com alta atividade da doença, o que corresponde a 30%. (73) A presente estimativa assume que todos os pacientes prevalentes que são elegíveis ao tratamento, irão realizar o tratamento. Foi aplicada a taxa de crescimento populacional para

estimar a população elegível para os próximos 5 anos. (72) A população elegível para cada ano está apresentada na Tabela 33.

Tabela 33. População elegível por ano.

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível	787	846	905	964	1.022

Fonte: Elaboração própria.

7.2.9 Market-share

Para o cenário atual foi considerado que eculizumabe possui 70% de participação do mercado e ravulizumabe 30%. 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 34 demonstra o market-share proposto para o cenário base da análise.

Tabela 34. Market-share – Cenário base.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Eculizumabe	63,0%	56,0%	49,0%	42,0%	35,0%
Ravulizumabe	27,0%	24,0%	21,0%	18,0%	15,0%

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 35 demonstra o market-share proposto para o cenário alternativo.

Tabela 35. Market-share – Cenário alternativo.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	40,0%	55,0%	70,0%	85,0%	100,0%
Eculizumabe	42,0%	31,5%	21,0%	10,5%	0,00%
Ravulizumabe	18,0%	13,5%	9,0%	4,5%	0,00%

Fonte: Elaboração própria

7.3 Resultados

7.3.1 Impacto orçamentário – cenário base

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

Tabela 36. Resultados do impacto orçamentário – Cenário Base.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	1.020.316.725	969.915.236	969.915.236	969.915.236	969.915.236
Cenário projetado	1.011.475.242	948.607.780	937.954.053	927.300.325	916.646.597
Incremental	-8.841.482	-21.307.456	-31.961.183	-42.614.911	-53.268.639

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplana) resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 8,84 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 157,99 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

7.3.2 Impacto orçamentário – cenário alternativo

A Tabela 37 apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo.

Tabela 37. Resultados do impacto orçamentário – Cenário Alternativo.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	1.020.316.725	969.915.236	969.915.236	969.915.236	969.915.236
Cenário projetado	975.591.747	911.319.733	895.339.142	879.358.550	863.377.958
Incremental	-44.724.978	-58.595.503	-74.576.094	-90.556.686	-106.537.278

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados demonstram que a incorporação de EMPAVELI® (pegcetacoplana) resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 44,72 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 374,99 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

8. Considerações finais

Avaliou-se por meio de uma revisão sistemática da literatura a eficácia e segurança de pegcetacoplane no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao eculizumabe e ravulizumabe. Foram incluídos cinco artigos que reportaram resultados do ECR PEGASUS que comparou pegcetacoplane a eculizumabe (56–60) e uma MAIC que comparou pegcetacoplane a ravulizumabe (55).

No estudo PEGASUS, o uso de pegcetacoplane levou ao aumento significativo nos níveis de hemoglobina quando comparado ao eculizumabe em 16 semanas de tratamento. Ainda, pegcetacoplane demonstrou melhora na proporção de pacientes que necessitaram de transfusão durante a fase de randomização, e foi não inferior ao eculizumabe em termos de contagem absoluta de reticulócitos, com consistente melhora neste desfecho de eficácia, além de melhora clinicamente significativa na qualidade de vida. (56) É importante destacar que a eficácia de pegcetacoplane foi mantida em até 48 semanas de seguimento. (58) Ainda, o aumento dos níveis de hemoglobina esteve significativamente correlacionado a melhora da fadiga dos pacientes em uso de pegcetacoplane. (57) E que, comparado ao eculizumabe, pegcetacoplane foi associada a melhores resultados clinicamente importantes na maior parte dos itens do FACIT-F. (59)

Em comparação indireta entre pegcetacoplane e ravulizumabe em pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe, o uso de pegcetacoplane levou a resultados significativamente melhores para desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida frente ao comparador. (55)

De uma forma geral, tanto os resultados de eficácia da comparação indireta quanto os achados do ECR indicam que o uso de pegcetacoplane é capaz de aumentar significativamente os níveis de hemoglobina frente aos comparadores, além de reduzir significativamente marcadores chave de hemólise como contagem absoluta de reticulócitos. Ainda, o uso de pegcetacoplane reduz significativamente a necessidade de transfusões de sangue, reduzindo os riscos associados a esse procedimento e o uso de recursos em saúde. (55,56,58)

Em termos de segurança, o estudo PEGASUS apresentou um perfil similar ao reportado por estudos anteriores de pegcetacoplane, 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. (60,74) Destaca-se ainda que os pacientes que receberam pegcetacoplane no estudo PEGASUS não apresentaram infecções meningocócicas. (58,74) Além disso, a hemólise disruptiva foi menos frequente em pacientes que utilizaram pegcetacoplane que naqueles em uso de eculizumabe. (58,74) 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. (17,18,41)

Com base nos resultados do modelo econômico, observa-se que a pegcetacoplane se mostrou dominante frente a eculizumabe e ravulizumabe para o desfecho de QALY. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que 77,8% dos cenários versus eculizumabe eram cenários de dominância e 81,0% dos cenários versus ravulizumabe também se mostraram dominantes. Já a análise de impacto orçamentário desenvolvida demonstra que a incorporação de pegcetacoplane para o tratamento de pacientes com HPN tratados previamente com inibidores do complemento 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\$ 157,99 milhões e R\$ 374,99 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 previamente tratados com inibidores do complemento no contexto do SUS.

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. Broderick KC, Burke JP, Fishman J, Gleason PP. Descriptive, real-world treatment patterns, resource use, and total cost of care among eculizumab- and ravulizumab-treated members with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023 Aug;29(8):941–51.
37. Tomazos I, Sierra R, Cheung A, Brodsky R, Weitz I, Johnston K. PSY12 COST BURDEN OF BREAKTHROUGH HEMOLYSIS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA ON ECULIZUMAB TREATMENT. *Value Heal*. 2019 May;22:S376.
38. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (B Aires)*. 2023 Sep 6;59(9):1612.
39. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Pegcetacoplan (EMPAVELI) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cadth.ca/pegcetacoplan>
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation -Pegcetacoplan (Empaveli). 2023. p. 24.
41. EMPAVELI [Bula]. São Paulo: ORPHANDC G IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; 2023.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). EMPAVELI [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351125687202250/>
43. 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>
44. European Medicines Agency (EMA). Aspaveli : EPAR - Product information. 2021. p. 40.
45. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pegcetacoplan (EMPAVELI). 2022. p. 16.
46. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pegcetacoplan (Aspaveli) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>
47. National institute for health and care (NICE). Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - TA778 [Internet]. 2022. Available from:

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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;
52. 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;i4919.
53. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
54. 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. JBI Manual for Evidence Synthesis. 2020.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood. 2003 Nov 15;102(10):3587–91.
68. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007 Dec 1;110(12):4123–8.
69. 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>
70. 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.
71. 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.
72. 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>
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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
77. Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol.* 2020 Nov 11;95(11):1334–43.

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>

	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) Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)																
Publicada em 05/03/2024 às 11h30min, atualizada em 14/03/2024 às 19h30min																
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%			
Det. Aut. Ins. Rec. CAP Reg. Preços COMPROV			PMVG 0%	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG	PMVG			
PASSIFLORA INCARNATA L.																
516722010000107	NOVARTIS	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	32,27	37,25	38,88	40,18	40,44	41,01	41,31	41,61	41,91	42,22	42,54			
	LABORATÓRIOS FARMACÉUTICA L.T.A.		25,12	29,35	31,25	31,91	31,73	32,18	32,42	32,66	32,90	33,13	33,37			
		Liberação														
516722010000107	NOVARTIS	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	32,27	37,25	38,88	40,18	40,44	41,01	41,31	41,61	41,91	42,22	42,54			
	LABORATÓRIOS FARMACÉUTICA L.T.A.		25,12	29,35	31,25	31,91	31,73	32,18	32,42	32,66	32,90	33,13	33,37			
		Liberação														
516722010000107	NOVARTIS	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVOG TRANS X 30	32,27	37,25	38,88	40,18	40,44	41,01	41,31	41,61	41,91	42,22	42,54			
	LABORATÓRIOS FARMACÉUTICA L.T.A.		25,12	29,35	31,25	31,91	31,73	32,18	32,42	32,66	32,90	33,13	33,37			
		Liberação														
PATISIRANA SÓDICA																
587622010000107	ONIPATRO	2 MG/ML SOL. ORAL INFUS IV CT FA VO TRANS X 2 ML	94629,94	74016,75	87112,17	89971,22	91238,11	92398,34	93365,43	94251,14	95068,81	95819,50	96505,72			
	INDUSTRIAL FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		55812,05	56787,12	62989,32	63362,10	65148,33	64857,98	66122,56	66511,87	67272,22	68057,58	67540,26			
		Liberação														
PEGASPARGASE																
510119120000107	ONCASPAR	700 U/ml SOL. INJ CT 1 FA VO INC X 5 ML	7228,38	8382,99	8932,27	8994,08	8987,82	9107,18	9253,19	9320,17	9385,12	9457,08	9508,38			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		5672,00	6504,94	7009,12	7058,11	7107,75	7200,18	7280,69	7313,04	7392,88	7420,97	7501,42			
		Liberação														
510119120000107	ONCASPAR	8750 U/PO LIOF SOL. INJ CT FA VO TRANS	7228,38	8382,99	8932,27	8994,08	8987,82	9107,18	9253,19	9320,17	9385,12	9457,08	9508,38			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		5672,00	6504,94	7009,12	7058,11	7107,75	7200,18	7280,69	7313,04	7392,88	7420,97	7501,42			
		Liberação														
510119120000107	ONCASPAR	700 U/ml SOL. INJ CT 1 FA VO INC X 5 ML	7228,38	8382,99	8932,27	8994,08	8987,82	9107,18	9253,19	9320,17	9385,12	9457,08	9508,38			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		5672,00	6504,94	7009,12	7058,11	7107,75	7200,18	7280,69	7313,04	7392,88	7420,97	7501,42			
		Liberação														
PEGCETACOPLANA																
514403110000102	EMPAVELI	54 MG/ML SOL. INFUS SC CT FA VO TRANS X 30 ML	15710,47	17023,63	19100,79	19330,57	19466,32	19713,65	19905,51	19998,03	20144,65	20302,82	20505,38			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		12517,80	14034,72	15043,11	15145,19	15251,60	15469,31	15580,40	15683,24	15827,60	15963,70	16101,19			
		Liberação														
514403110000102	EMPAVELI	54 MG/ML SOL. INFUS SC CT 8 FA VO TRANS X 20 ML	15710,47	17023,63	19100,79	19330,57	19466,32	19713,65	19905,51	19998,03	20144,65	20302,82	20505,38			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		12517,80	14034,72	15043,11	15145,19	15251,60	15469,31	15580,40	15683,24	15827,60	15963,70	16101,19			
		Liberação														
PEGFILGRASTIM																
511523000000107	NEULASTIM	10 MG/ML SOL. INJ SC CT 200 PRECIPITADO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
		Liberação														
511523000000107	NEULASTIM	10 MG/ML SOL. INJ CT 200 PRECIPITADO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
		Liberação														
511523000000107	NEULASTIM	10 MG/ML SOL. INJ CT 200 PRECIPITADO TRANS X 0,5 ML + DESP DE SEGURANÇA	4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
	LABORATÓRIOS FARMACÊUTICA SÓDA LTDA		4254,12	4777,41	5395,30	5464,05	5494,07	5593,87	5694,33	5752,51	5855,14	5920,19	6000,72			
		Liberação														

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.

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. (50), que, conforme apresentado na Figura 11, 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 PEGASUS (56–60) 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 e desfechos reportados pelos pacientes.

ORIGIN
HEALTH

Figura 11. Avaliação do risco de viés segundo o RoB 2.0.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de hemoglobina	!	+	+	+	+	!	+	Low risk
2	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de lactato desidrogenase	!	+	+	+	+	!	!	Some concerns
3	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de reticulócitos	!	+	+	+	+	!	-	High risk
4	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Transfusões evitadas	!	+	+	+	+	!		
5	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	FACIT-F	!	-	+	-	+	-	D1	Randomisation process
6	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	EORTC QLQ-C30	!	-	+	-	+	-	D2	Deviations from the intended interventions
7	PEGASUS	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Segurança	!	-	+	-	+	-	D3	Missing outcome data
											D4	Measurement of the outcome
											D5	Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (50)

HEALTH

CONFIDENCIAL

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

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. Wong et al.	2023	(74)	População (pacientes sem tratamento prévio) não está de acordo com a PICO.
2. Wong et al.	2023	(75)	População (pacientes sem 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	
Concentração de 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
Concentração de reticulócitos							
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
FACIT-F							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
EORTC QLQ-C30							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. 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*.

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

Trombose

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Diária de hospitalização	100%	1	R\$ 633,99	R\$ 633,99	Tabnet, 2022	03.03.06.029-8
Consulta com especialista	100%	10	R\$ 10,00	R\$ 100,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Varfarina 5mg	100%	90	R\$ 0,13	R\$ 11,37	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0279269
Enoxaparina 100mg/ml	100%	5	R\$ 20,39	R\$ 101,96	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0448982
Hemograma	100%	10	R\$ 4,11	R\$ 41,10	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada	100%	10	R\$ 2,73	R\$ 27,30	SIGTAP 01/2024	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial	100%	10	R\$ 5,77	R\$ 57,70	SIGTAP 01/2024	02.02.02.013-4
Contagem de plaquetas	100%	10	R\$ 2,73	R\$ 27,30	SIGTAP 01/2024	02.02.02.002-9
Agregação plaquetária	100%	10	R\$ 12,00	R\$ 120,00	SIGTAP 01/2024	02.02.02.052-5
Doppler membros inferiores	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP 01/2024	02.05.01.004-0
Total				R\$ 1.160,32		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil
Valor médio AIHValor médio intern por Região
Procedimento: 0303060298 TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA
Período:2022
Região Valor_médio_AIH Valor_médio_intern
1 Região Norte 660,19 660,19
2 Região Nordeste 708,45 708,45
3 Região Sudeste 615,94 615,94
4 Região Sul 619,55 619,55
5 Região Centro-Oeste 623,74 623,74
Total 633,99 633,99
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Lesão Renal Aguda

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Tratamento hospitalar da lesão Renal aguda	100%	17,9	R\$ 252,50	R\$ 4.519,82	TABNET 2022; Pinto 2009	03.05.02.004-8
Hemodiálise contínua	15,3%	4,8	R\$ 265,41	R\$ 194,92	SIGTAP 01/2024; Pinto 2009; Bae 2008	03.05.01.004-2
Implante de cateter de longa permanência para HD	15,3%	1	R\$ 200,00	R\$ 30,60	SIGTAP 01/2024; Pinto 2009	04.18.01.004-8
Cateter para HD	15,3%	1	R\$ 482,34	R\$ 73,80	SIGTAP 01/2024; Pinto 2009	07.02.10.001-3
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.012-0
Clearance de Creatinina	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 01/2024	02.02.05.002-5
Proteínas totais	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	SIGTAP 01/2024	02.02.01.061-9
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 01/2024	02.02.01.043-0
USG vias urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 01/2024	02.05.02.005-4
Total				R\$ 4.925,00		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil
Valor médio AIHValor médio internMédia permanência por Região
Procedimento: 0305020048 TRATAMENTO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
Período:2022
Região Valor_médio_AIH Valor_médio_intern Média_permanência
1 Região Norte 2324,7 2324,7 11
2 Região Nordeste 2609,46 2609,46 10,9
3 Região Sudeste 2397,83 2397,83 9,5
4 Região Sul 2090,81 2090,81 8,1
5 Região Centro-Oeste 3035,16 3035,16 10
Total 2424,04 2424,04 9,6 252,50
Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Doença Renal Crônica

Parâmetro	%	Valor ponderado
Estágio 1 - 2	69%	R\$ 129,66
Estágio 3 - Final	31%	R\$ 4.520,32
Total		R\$ 4.649,98

Estágio 1 - 2 (custo anual)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta Médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 01/2024	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 01/2024	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 01/2024	02.02.01.027-9
LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 01/2024	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 01/2024	02.02.01.067-8
Glicose	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Cloro	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.026-0
Ácido Úrico	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	3	R\$ 1,40	R\$ 4,20	SIGTAP 01/2024	02.02.01.061-9
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.05.001-7
Albumina	100%	3	R\$ 8,12	R\$ 24,36	SIGTAP 01/2024	02.02.05.009-2
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 01/2024	02.02.05.011-4
Total				R\$ 188,59		

Estágio 3 (custo anual)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	5	R\$ 6,30	R\$ 31,50	SIGTAP 01/2024	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 01/2024	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	4	R\$ 7,86	R\$ 31,44	SIGTAP 01/2024	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.027-9
LDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.067-8
Glicose	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Gasometria	100%	4	R\$ 2,78	R\$ 11,12	SIGTAP 01/2024	02.11.08.002-0
Cloro	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.026-0
Ácido Úrico	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	4	R\$ 1,40	R\$ 5,60	SIGTAP 01/2024	02.02.01.061-9
Ureia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
EAS	100%	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	SIGTAP 01/2024	02.02.05.001-7
Albumina	100%	4	R\$ 8,12	R\$ 32,48	SIGTAP 01/2024	02.02.05.009-2
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 01/2024	02.02.05.011-4
Total				R\$ 338,34		

Estágio 4 - 5 (custo anual)

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	3	R\$ 6,30	R\$ 18,90	SIGTAP 01/2024	03.01.01.004-8
Psicólogo	100%	6	R\$ 6,30	R\$ 37,80	SIGTAP 01/2024	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 01/2024	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	6	R\$ 7,86	R\$ 47,16	SIGTAP 01/2024	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.029-5
HDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.027-9
LDL	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP 01/2024	02.02.01.067-8
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Gasometria	100%	6	R\$ 2,78	R\$ 16,68	SIGTAP 01/2024	02.11.08.002-0
Cloro	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.026-0
Ácido Úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	6	R\$ 1,40	R\$ 8,40	SIGTAP 01/2024	02.02.01.061-9
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
EAS	100%	6	R\$ 3,70	R\$ 22,20	SIGTAP 01/2024	02.02.05.001-7
Albumina	100%	6	R\$ 8,12	R\$ 48,72	SIGTAP 01/2024	02.02.05.009-2
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 01/2024	02.02.05.011-4
Total				R\$ 449,08		

DRC terminal

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Díalise peritoneal	9%	72	R\$ 121,51	R\$ 787,38	SIGTAP 01/2024	03.05.01.002-6
Hemodíalise	91%	72	R\$ 179,03	R\$ 11.730,05	SIGTAP 01/2024	03.05.01.010-7
Consulta	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Nutricionista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Ácido úrico	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.012-0
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 01/2024	02.02.05.002-5
Poteínas totais	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.062-7
Sódio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 01/2024	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.043-0
Colesterol HDL	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 01/2024	02.02.01.027-9
Gasometria	100%	6	R\$ 2,78	R\$ 16,68	SIGTAP 01/2024	02.11.08.002-0
Cloreto	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 01/2024	02.02.01.026-0
PTH	100%	1	R\$ 43,13	R\$ 43,13	SIGTAP 01/2024	02.02.06.027-6
Eritropoetina (4.000 U.I)	81,4%	1	R\$ 22,76	R\$ 18,53	BPS SIASG (01/01/20 - 24/01/24)	BR0266629
Vitamina D 7.000UI - oral	24,4%	24	R\$ 0,33	R\$ 1,93	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0431097
Sevelamer	35,8%	1620	R\$ 1,33	R\$ 770,07	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0272083
Total				R\$ 13.677,61		

CONFIDENCIAL

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

Hipertensão Pulmonar

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Tratamento hospitalar hipertensão pulmonar	100%	1	R\$ 2.492,78	R\$ 2.492,78	TABNET 2022	03.03.06.017-4
Hemograma	100%	7	R\$ 4,11	R\$ 28,77	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Ureia	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.031-7
Sódio	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	7	R\$ 1,85	R\$ 12,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Gasometria	100%	10	R\$ 2,78	R\$ 27,80	SIGTAP 01/2024	02.11.08.002-0
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 01/2024	02.04.03.015-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136,41	R\$ 136,41	SIGTAP 01/2024	02.06.02.003-1
RNM de tórax	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 01/2024	02.07.02.003-5
USG de tórax	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 01/2024	02.05.02.013-5
Total				R\$ 3.062,46		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIH Valor médio intern Média permanência por Região

Procedimento: 0303060174 TRATAMENTO DE HIPERTENSAO PULMONAR

Período: 2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern	Média_permanência
1 Região Norte	1993,52	1993,52	9,3
2 Região Nordeste	2098,42	2098,42	10,1
3 Região Sudeste	2740,01	2740,01	12
4 Região Sul	2870,99	2870,99	8,4
5 Região Centro-Oeste	2041,83	2041,83	9,5
Total	2492,78	2492,78	10,6

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

Hemocromatose

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
TGO	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.064-3
TGP	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.065-1
Fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.042-2
Dosagem de transferrina	100%	1	R\$ 4,12	R\$ 4,12	SIGTAP 01/2024	02.02.01.066-0
Ferritina	100%	1	R\$ 15,59	R\$ 15,59	SIGTAP 01/2024	02.02.01.038-4
Ultrassonografia de abdômen	100%	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	SIGTAP 01/2024	02.02.01.034-6
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
Deferasirox	100%	1400	R\$ 0,03	R\$ 40,94	BPS - SIASG	BR0325836
Total				R\$ 201,75		

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		

Anemia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,75	R\$ 1.694,25	Calculado	-
Total				R\$ 1.736,58		

Infecção

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 3.505,85	R\$ 3.505,85	Tabnet 2022	03.03.01.003-7
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Ciprofloxacino 500mg	100%	14	R\$ 0,19	R\$ 2,62	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0267632
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 01/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 01/2024	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 01/2024	02.04.03.015-3
Total				R\$ 3.551,75		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIHValor médio intern por Região

Procedimento: 0303010037 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS BACTERIANAS

Período:2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	2578,64	2578,64
2 Região Nordeste	2864,97	2864,97
3 Região Sudeste	4035,82	4035,82
4 Região Sul	3478,02	3478,02
5 Região Centro-Oeste	3893,82	3893,82
Total	3505,85	3505,85

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

Notas:

Gastroenterite

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Hospitalização	80%	1	R\$ 453,29	R\$ 362,63	Tabnet 2022	03.03.07.006-4
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 01/2024	03.01.01.004-8
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Nistatina suspensão oral 120 ml	100%	3	R\$ 4,46	R\$ 13,38	BPS SIASG (24/07/22 - 24/01/24)	BR0267378
Total				R\$ 418,27		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIHValor médio intern por Região

Procedimento: 0303070064 TRATAMENTO DE DOENCAS DO ESOFAGO ESTOMAGO E DUODENO

Período:2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	285,53	285,53
2 Região Nordeste	354,08	354,08
3 Região Sudeste	633,01	633,01
4 Região Sul	534,39	534,39
5 Região Centro-Oeste	420,47	420,47
Total	453,29	453,29

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

Fibrilação atrial

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.255,44	R\$ 1.255,44	Tabnet 2022	03.03.06.002-6
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Gasometria	100%	2	R\$ 2,78	R\$ 5,56	SIGTAP 01/2024	02.11.08.002-0
Tempo de coagulação	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 01/2024	02.02.02.007-0
CK MB	100%	1	R\$ 4,12	R\$ 4,12	SIGTAP 01/2024	02.02.01.033-3
Troponina	100%	1	R\$ 9,00	R\$ 9,00	SIGTAP 01/2024	02.02.03.120-9
ECG	100%	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP 01/2024	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 67,86	R\$ 135,72	SIGTAP 01/2024	02.05.01.003-2
Apixabana 5 mg 12/12 h	100%	4	R\$ 2,28	R\$ 9,13	BPS SIASG -(24/07/22 - 24/01/24)	BR0429846
Amiodarona IV 50mg/ml	50%	4	R\$ 2,38	R\$ 4,76	BPS SIASG -(24/07/22 - 24/01/24)	BR0271710
Total				R\$ 1.447,71		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIHValor médio intern por Região

Procedimento: 0303060026 TRATAMENTO DE ARRITMIAS

Período:2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	1136,05	1136,05
2 Região Nordeste	1028,96	1028,96
3 Região Sudeste	1510,63	1510,63
4 Região Sul	902,92	902,92
5 Região Centro-Oeste	995,53	995,53
Total	1255,44	1255,44

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

Hipertermia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Hospitalização	40%	1	R\$ 407,69	R\$ 163,08	Tabnet 2022	03.03.01.006-1
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 01/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 01/2024	02.02.03.020-2
Radiografia tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 01/2024	02.04.03.015-3
Total				R\$ 187,50		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIHValor médio intern por Região

Procedimento: 0303010061 TRATAMENTO DE DOENCAS INFECCIOSAS INTESTINAIS

Período:2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 378,96	R\$ 378,96
2 Região Nordeste	R\$ 372,37	R\$ 372,37
3 Região Sudeste	R\$ 513,89	R\$ 513,89
4 Região Sul	R\$ 453,46	R\$ 453,46
5 Região Centro-Oeste	R\$ 416,13	R\$ 416,13
Total	R\$ 407,69	R\$ 407,69

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

Paralisia facial

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 01/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 01/2024	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 01/2024	02.04.03.015-3
Ressonância magnética do crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 01/2024	02.07.01.006-4
Estudo topodiagnóstico da paralisiafacial	100%	1	R\$ 8,10	R\$ 8,10	SIGTAP 01/2024	02.11.07.016-5
Total				R\$ 301,91		

Dispneia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Hospitalização	20%	1	R\$ 2.888,18	R\$ 577,64	Tabnet 2022	03.03.14.013-5
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.047-3
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 01/2024	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 01/2024	02.02.03.020-2
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 01/2024	02.11.01.003-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	SIGTAP 01/2024	02.04.03.015-3
TC tórax	30%	1	R\$ 136,41	R\$ 40,92	SIGTAP 01/2024	02.06.02.003-1
Presnisolona 50mg/dia	50%	14	R\$ 0,14	R\$ 1,00	BPS SIASG -(24/07/22 - 24/01/24)	BR0267742
Total				R\$ 665,73		

Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil

Valor médio AIHValor médio intern por Região

Procedimento: 0303140135 TRATAMENTO DE OUTRAS DOENCAS DO APARELHO RESPIRATORIO

Período:2022

Região	Valor_médio_AIH	Valor_médio_intern
1 Região Norte	R\$ 2.265,64	R\$ 2.265,64
2 Região Nordeste	R\$ 2.460,74	R\$ 2.460,74
3 Região Sudeste	R\$ 3.264,39	R\$ 3.264,39
4 Região Sul	R\$ 3.049,13	R\$ 3.049,13
5 Região Centro-Oeste	R\$ 3.101,19	R\$ 3.101,19
Total	R\$ 2.888,18	R\$ 2.888,18

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

Dor abdominal

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Morfina 60mg	100%	90	R\$ 4,33	R\$ 389,85	BPS SIASG - (24/07/22 - 24/01/24)	BR0292264
Total				R\$ 419,85		

Lesões hepatocelulares

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 01/2024	02.02.01.042-2
LDH	100%	2	R\$ 3,68	R\$ 7,36	SIGTAP 01/2024	02.02.01.036-8
USG fígado	50%	1	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTAP 01/2024	02.05.02.003-8
Total				R\$ 70,78		

Icterícia

Parâmetro	% utilização	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Referência	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 01/2024	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 01/2024	02.02.02.038-0
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.065-1
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 01/2024	02.02.01.046-5
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.043-0
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	SIGTAP 01/2024	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 01/2024	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 01/2024	02.02.01.062-7
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	1	R\$ 15,06	R\$ 15,06	SIGTAP 01/2024	02.02.03.009-1
Sorologia Anticorpos Anti-HCV	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 01/2024	02.02.03.067-9
Anti-HAV	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 01/2024	02.02.03.091-1
HBsAg	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 01/2024	02.02.03.097-0
Anti-HBc	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 01/2024	02.02.03.078-4
Anti-HBs	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55	SIGTAP 01/2024	02.02.03.063-6
US abdominal com doppler	100%	1	R\$ 39,60	R\$ 39,60	SIGTAP 01/2024	02.05.01.004-0
Total				R\$ 215,28		