

**Iptacopana para o tratamento de pacientes  
adultos com hemoglobinúria paroxística  
noturna previamente tratados com inibidor  
de C5 e com hemoglobina <10 g/dL**

Parecer Técnico-Científico, Avaliação Econômica e Análise de Impacto  
Orçamentário

Maio 2025

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO.....</b>	<b>10</b>
<b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>1. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA .....</b>	<b>14</b>
1.1. CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA.....	14
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	14
1.3. DIAGNÓSTICO .....	15
1.4. CLASSIFICAÇÃO .....	16
1.5. TRATAMENTO .....	17
1.5.1. <i>Tratamento com inibidores do complemento recomendado no PCDT de HPN</i> .....	18
1.5.2. <i>Classificação de resposta aos inibidores de C5.....</i>	20
1.5.3. <i>Inibidores da porção proximal do complemento e horizonte tecnológico.</i> .....	22
1.6. MOTIVAÇÃO PARA ELABORAÇÃO DO PARECER.....	25
<b>2. TECNOLOGIA PROPOSTA.....</b>	<b>27</b>
2.1. INDICAÇÃO.....	27
2.2. MECANISMO DE AÇÃO.....	27
2.3. POSOLOGIA .....	27
2.4. PROFILAXIA .....	27
2.5. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO .....	28
2.6. COMPARADORES .....	28
2.7. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....	29
<b>3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>31</b>
3.1. OBJETIVO .....	31
3.2. MÉTODOS.....	31
3.2.1. <i>Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade .....</i>	31
3.2.2. <i>Bases de dados e estratégia de busca .....</i>	32
3.2.3. <i>Seleção dos estudos.....</i>	33

3.2.4.	<i>Extração de dados</i> .....	34
3.2.5.	<i>Avaliação do risco de viés e certeza geral das evidências</i> .....	34
3.3.	RESULTADOS.....	34
3.3.1.	<i>Seleção dos estudos</i> .....	34
3.3.2.	<i>Estudos incluídos</i> .....	35
3.3.3.	<i>Avaliação de risco de viés</i> .....	46
3.3.4.	<i>Avaliação da certeza geral da evidência</i> .....	47
3.3.5.	<i>Evidências adicionais</i> .....	51
3.4.	DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	54
<b>4.</b>	<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE .....</b>	<b>56</b>
4.1.	OBJETIVO .....	56
4.2.	MÉTODOS.....	56
4.2.1.	<i>Tipo de análise</i> .....	56
4.2.2.	<i>Perspectiva</i> .....	56
4.2.3.	<i>População alvo</i> .....	56
4.2.4.	<i>Intervenção</i> .....	57
4.2.5.	<i>Comparadores</i> .....	57
4.2.6.	<i>Horizonte temporal</i> .....	57
4.2.7.	<i>Duração dos ciclos</i> .....	58
4.2.8.	<i>Taxa de desconto</i> .....	58
4.2.9.	<i>Estrutura do modelo</i> .....	58
4.2.10.	<i>Probabilidades de transição</i> .....	59
4.2.11.	<i>Descontinuação do tratamento</i> .....	60
4.2.12.	<i>Eventos adversos</i> .....	60
4.2.13.	<i>Mortalidade</i> .....	61
4.2.14.	<i>Utilidade</i> .....	62
4.2.15.	<i>Uso de Recursos e Custos</i> .....	63
4.2.16.	<i>Análise de sensibilidade determinística</i> .....	68
4.2.17.	<i>Análise de sensibilidade probabilística</i> .....	69
4.3.	RESULTADOS.....	70
4.3.1.	<i>Caso-base</i> .....	70
4.3.2.	<i>Análise de Sensibilidade Determinística</i> .....	71
4.3.3.	<i>Análise de Sensibilidade Probabilística</i> .....	73
<b>5.</b>	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>75</b>
5.1.	OBJETIVO .....	75

5.2.	MÉTODOS.....	75
5.2.1.	<i>População elegível .....</i>	75
5.2.2.	<i>Parâmetros clínicos .....</i>	76
5.2.3.	<i>Taxa de difusão .....</i>	77
5.2.4.	<i>Uso de recursos e custos .....</i>	77
5.2.5.	<i>Análise de sensibilidade determinística .....</i>	77
5.3.	RESULTADOS.....	78
5.3.1.	<i>Caso base – população estimada por demanda aferida .....</i>	78
5.3.2.	<i>Análise de cenário – população estimada por abordagem epidemiológica</i> 78	
5.3.3.	<i>Análise de sensibilidade .....</i>	79
6.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	82
7.	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	83
8.	<b>APÊNDICES .....</b>	95
8.1.	APÊNDICE 1 .....	95

## **LISTA DE SIGLAS**

ABRALE	Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Ano de vida ajustado pela qualidade
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAP	Cápsulas duras
CAR	Contagem absoluta de reticulócitos
CDA	<i>Canada's Drug Agency</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao Sistema Único de Saúde
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DIP	Dados individuais dos pacientes
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
DP	Desvio padrão
DP	Desvio padrão
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EP	Erro padrão
FACIT	Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	Hemoglobina
HiB	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
IC	Intervalo de confiança
iC5	Inibidor de C5

ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IV	Intravenoso
LDH	Lactato desidrogenase
LSN	Limite superior da normalidade
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MenACWY	Meningocócica ACWY
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PIG-A	Fosfaditilinositolglicana classe-A
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PTC	Parecer Técnico-Científico
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2	<i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>
SAAWP	<i>Severe Aplastic Anaemia Working Party</i>
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
VPC13	Vacina pneumocócica conjugada 13-valente
VPP23	Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da HPN .....	16
Figura 2. Fluxograma de tratamento de HPN .....	19
Figura 3. Vias de ativação do sistema complemento e sítios de ação dos inibidores do complemento .....	23
Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos .....	35
Figura 5. Desfechos primários do APPLY-PNH: Aumento de Hb $\geq 2$ g/dL e proporção de pacientes que atingem Hb $\geq 12$ g/dL em 24 semanas de acompanhamento.....	38
Figura 6. Mudanças nos níveis de Hb até a semana 24.....	39
Figura 7. Proporção de pacientes sem necessidade de transfusão entre dias 14 e 168 ....	40
Figura 8. Escores FACIT- <i>Fatigue</i> ao longo das 24 semanas do APPLY-PNH .....	41
Figura 9. Contagem absoluta de reticulócitos média até a semana 24.....	41
Figura 10. Avaliação de risco de viés do APPLY-PNH .....	47
Figura 11. Estrutura do modelo .....	58
Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística – iptacopana versus eculizumabe.....	72
Figura 13. Resultados da análise de sensibilidade determinística – iptacopana versus ravulizumabe .....	73
Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística – iptacopana versus eculizumabe.....	74
Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística – iptacopana versus ravulizumabe .....	74
Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base .....	80
Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – cenário com população elegível foi estimada pela abordagem epidemiológica ....	81

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Classificação da HPN.....	17
Tabela 2. Categorias de resposta hematológica aos inibidores de complemento para o tratamento da HPN .....	20
Tabela 3. Simplificação das categorias de resposta hematológica proposta por Debureaux <i>et al.</i> .....	22
Tabela 4. Características dos ensaios clínicos de fase 3 dos inibidores de complemento proximais em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 .....	24
Tabela 5. Preço proposto para incorporação de iptacopana .....	28
Tabela 6. Recomendações de agências internacionais de ATS para iptacopana.....	30
Tabela 7. Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOT .....	31
Tabela 8. Estratégias de busca.....	32
Tabela 9. Características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base do estudo APPLY-HPN. ....	37
Tabela 10. Eventos adversos até a semana 24 (APPLY-HPN) .....	42
Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram os limiares clinicamente significativos para os desfechos de qualidade de vida do APPLY-PNH .....	46
Tabela 12. Avaliação de certeza da evidência pela ferramenta GRADE .....	49
Tabela 13. Resultados da comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana .....	53
Tabela 14. Características dos pacientes simulados no modelo .....	57
Tabela 15. Probabilidades de transição aplicadas ao modelo .....	60
Tabela 16. Coeficientes do modelo linear misto para medidas repetidas para utilidades ....	62
Tabela 17. Utilidades aplicadas ao modelo .....	63
Tabela 18. Custo de aquisição dos medicamentos .....	64
Tabela 19: Profilaxia – recursos incluídos no modelo.....	66
Tabela 20. Recursos utilizados no monitoramento da HPN aplicados ao modelo .....	66
Tabela 21. Frequência e custo dos recursos de monitoramento aplicados ao modelo por ciclo .....	67
Tabela 22. Custo de transfusão aplicado ao modelo.....	68
Tabela 23. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade .....	68
Tabela 24. Distribuições aplicadas à análise de sensibilidade probabilística.....	70
Tabela 25. Resultados da análise de custo-utilidade .....	70
Tabela 26. Anos de vida ajustados à qualidade por estado de saúde .....	71
Tabela 27. Custos por categoria e estado de saúde .....	71

Tabela 28. Resultados da análise se sensibilidade determinística para os 10 parâmetros de maior influência na RCUI – iptacopana <i>versus</i> eculizumabe .....	72
Tabela 29. Resultados da análise se sensibilidade determinística para os 10 parâmetros de maior influência na RCUI – iptacopana <i>versus</i> ravulizumabe .....	72
Tabela 30. População elegível ao tratamento estimada por demanda aferida .....	76
Tabela 31. População elegível ao tratamento estimada por epidemiologia .....	76
Tabela 32. Taxas de difusão .....	77
Tabela 33. Parâmetros adicionais utilizados na análise de sensibilidade determinística da AIO .....	78
Tabela 34. Resultados da análise de impacto orçamentário – caso base .....	78
Tabela 35. Resultados da análise de impacto orçamentário – análise de cenário .....	79
Tabela 36. Resultados da análise se sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base .....	79
Tabela 37. Resultados da análise se sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base .....	80
Tabela 38. Estudos excluídos e motivos de exclusão .....	95

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Iptacopana.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina (Hb) <10 g/dL.

**Contexto:** A HPN é uma doença hematológica ultrarrara caracterizada pela ocorrência de hemólise crônica, cujo curso natural foi modificado a partir do tratamento realizado com inibidores de complemento. Atualmente, os inibidores de C5 – eculizumabe e ravulizumabe – estão recomendados pela CONITEC para o tratamento de pacientes diagnosticados com HPN e que apresentam alta atividade da doença, definida como a presença de hemólise intravascular indicada pela lactato desidrogenase >1,5 vezes o limite superior da normalidade. Este tratamento é realizado por infusão intravenosa (a cada 2 e 8 semanas para eculizumabe e ravulizumabe, respectivamente) de maneira contínua. A partir de sua implementação, a hemólise intravascular pôde ser efetivamente controlada, o que possibilitou que a sobrevida destes pacientes fosse semelhante à da população sem a doença. Entretanto, devido à persistência da hemólise extravascular mesmo com o tratamento com inibidor de C5, 80% dos pacientes permanecem anêmicos (Hb ≤12 g/dL), sendo que 38,6% apresentam anemia em grau mais severo, com Hb <10 g/dL. Como consequência, a fadiga permanece relatada por 90% dos pacientes em tratamento, cujo impacto atinge a realização de atividades habituais e sociais.

**Evidências Científicas:** A iptacopana é um inibidor de fator B, indicada em monoterapia sob regime de 200 mg duas vezes ao dia via oral. A eficácia e segurança de iptacopana para pacientes adultos com HPN tratados com inibidor de C5, que permanecem com Hb <10 g/dL, foi avaliada pelo ensaio clínico randomizado de fase 3 denominado APPLY-PNH. Iptacopana foi superior aos inibidores de C5 (eculizumabe e ravulizumabe) nos dois desfechos primários – aumento de Hb ≥2 g/dL (*82% versus 2%*) e normalização de Hb ( $\geq 12$  g/dL; *69% versus 2%*). Além disso, iptacopana apresentou maior proporção de pacientes livres de transfusão (*95% versus 26%*) e melhora na qualidade de vida mensurada pelo escore FACIT-Fatigue (diferença de 8,3 pontos), atingindo o mesmo nível da população sem a doença. O risco de viés do estudo APPLY-PNH foi considerado baixo para os desfechos primários e objetivos e a certeza da evidência foi avaliada como alta. Para os desfechos reportados pelos pacientes, a certeza da evidência foi considerada moderada.

**Avaliação Econômica:** Foi conduzida uma análise de custo-utilidade para comparar iptacopana aos inibidores de C5 na população de interesse. O modelo de Markov

utilizado foi composto por quatro estados de saúde que consideraram a ocorrência de anemia, necessidade de transfusão e morte. As probabilidades de transição, parâmetros de segurança e utilidade foram extraídos do APPLY-PNH. Foram incluídos os custos médicos diretos relacionados à aquisição de medicamentos, administração, profilaxia, monitoramento da doença e transfusão. O preço proposto para incorporação de iptacopana representa um desconto de 32% relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo com 18% de ICMS. Iptacopana foi dominante em relação a eculizumabe, com maior efetividade (+2,03 anos de vida ajustados à qualidade [AVAQ]) e menor custo (- R\$ 935.905). Na comparação com ravulizumabe, iptacopana foi mais efetiva (+2,03 AVAQs) e apresentou maior custo (+R\$ 994.190), com razão de custo-utilidade incremental de R\$ 490.146 por AVAQ ganho. Os parâmetros que mais influenciaram o modelo foram os custos dos medicamentos e as utilidades. O custo anual do tratamento medicamentoso com iptacopana foi 6% superior ao de ravulizumabe e 5% inferior ao de eculizumabe.

**Análise de Impacto Orçamentário:** Atualmente, 498 pacientes com HPN estão tratamento com eculizumabe no Sistema Único de Saúde. Destes estima-se que 38,6% permanecerão com Hb <10 g/dL apesar do tratamento e seriam, portanto, elegíveis a iptacopana (estimativa de 194 a 200 pacientes no período de 5 anos). Para análise de impacto orçamentário, foram aplicados os mesmos custos e parâmetros clínicos utilizados na avaliação de custo-utilidade. Considerou-se que, no primeiro ano, 50% dos pacientes seriam tratados com eculizumabe e 50% com ravulizumabe. Ao longo do horizonte, a adoção de ravulizumabe cresce até 100%, zerando eculizumabe no último ano. Para iptacopana, considerou-se a taxa de difusão de 50% no primeiro ano, chegando a 70% no quinto. Em cinco anos, o impacto orçamentário da incorporação de iptacopana foi estimado em R\$ 18,4 milhões.

**Considerações finais:** A iptacopana demonstrou eficácia superior aos inibidores de C5 no aumento da Hb, redução da necessidade transfusional e melhora da qualidade de vida em pacientes com HPN que permaneciam com Hb <10 g/dL apesar do tratamento com inibidor de C5. Além disso, a avaliação econômica demonstrou que iptacopana foi dominante em relação ao eculizumabe e mais efetiva do ravulizumabe, com incremento de 6% em relação ao custo anual de tratamento medicamentoso, sendo o impacto orçamentário de R\$ 18,4 milhões em 5 anos. A incorporação de iptacopana ao SUS pode oferecer uma terapia mais eficaz e conveniente aos pacientes com HPN, com impacto econômico limitado mesmo no cenário de uma doença ultrarrara.

## FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

**Princípio ativo:** iptacopana

**Nome comercial:** Fabhalta®

**Número de registro ANVISA:** 1.0068.1187.

**Validade do registro:** 01/2028.

**Apresentação:** Cada cápsula dura de Fabhalta® contém 200 mg de iptacopana (na forma de 225,8 mg de cloridrato de iptacopana monoidratada).

**Detentor do registro:** Novartis Biociências S.A.

**Fabricante:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Sandoz GmbH, Langkampfen – Áustria.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

**Indicação proposta pelo demandante para esta submissão:** pacientes adultos com HPN previamente tratados inibidor de C5, que apresentam hemoglobina (Hb) <10 g/dL.

**Posologia e forma de administração:** A dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia por via oral. Em caso de perda de dose, o paciente deve ser aconselhado a tomar uma dose o mais rápido possível (mesmo que seja um pouco antes da próxima dose programada) e depois retomar o cronograma posológico regular. A HPN é uma doença que requer tratamento contínuo.

**Patente:** Número de depósito no Brasil: BR 112016000909-6 (Depósito: 14/07/2014; Vigência: 14/07/2034).

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade a iptacopana ou a qualquer um dos excipientes, pacientes não vacinados atualmente contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, a menos que o risco de adiar o tratamento com iptacopana supere o risco de desenvolver uma infecção por essas bactérias encapsuladas, iniciação em pacientes com infecção grave não solucionada causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae tipo B*.

**Precauções:** o uso de inibidores do complemento, como iptacopana, pode predispor os indivíduos a infecções graves, com risco à vida ou fatais causadas por bactérias encapsuladas. Para reduzir o risco de infecção, os pacientes devem ser vacinados contra bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Recomenda-se vacinar os pacientes contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se disponível. As vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da administração da primeira dose de iptacopana. Caso iptacopana deva ser iniciada antes da vacinação, os pacientes devem ser vacinados o mais rápido possível e receber

profilaxia antibacteriana até 2 semanas após a administração da vacina. Se necessário, os pacientes podem ser revacinados de acordo com as recomendações das diretrizes locais de vacinação.

**Riscos associados:** O uso de inibidores do complemento, como iptacopana, pode predispor os indivíduos a infecções graves, com risco à vida ou fatais causadas por bactérias encapsuladas. A vacinação reduz, mas não elimina, o risco de infecção grave. Infecções graves podem tornar-se rapidamente de risco à vida ou fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. Os pacientes devem ser informados e monitorados quanto aos primeiros sinais e sintomas de infecção grave. Os pacientes devem ser imediatamente avaliados e tratados se houver suspeita de infecção. O uso de iptacopana durante o tratamento de infecções graves pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios. Dado que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves na criança que está sendo amamentada, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e durante 5 dias após a dose final.

**Eventos adversos:** O perfil de segurança de iptacopana é baseado na análise de dados de segurança agrupados de 164 pacientes com HPN tratados com iptacopana 200 mg duas vezes ao dia em vários estudos. A duração mediana da exposição ao iptacopana foi de 10,62 meses. As reações adversas mais comumente relatadas em pacientes tratados com iptacopana foram infecção do trato respiratório superior (18,29%), cefaleia (18,3%), diarreia (10,9%) e dor abdominal (10,6%).

# **1. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA**

## **1.1. Características da Doença**

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica ultrarrara, de curso clínico heterogêneo, caracterizada por hemólise crônica, insuficiência de medula óssea e, se não adequadamente tratada, pode levar a eventos tromboembólicos (1).

A fisiopatologia da doença consiste em mutações somáticas no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (PIG-A), localizado no cromossomo X. Essas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Consequentemente, as múltiplas proteínas ancoradas à GPI, como CD55 e CD59, não são expressas na superfície celular. Isso torna a hemácia suscetível à ação do sistema complemento, o que leva à hemólise intravascular (2–4).

O complemento pode ser ativado por três vias principais: via clássica, via das lectinas e via alternativa. Todas essas vias resultam na formação do complexo C3-convertase, que cliva o C3 em C3a e C3b, desencadeando a resposta imunológica. A ausência de CD55, que inibe a formação do complexo C3, e de CD59, cuja ausência impede a formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9), leva à destruição dos eritrócitos. Isso causa hemólise crônica, agravada pela depleção de óxido nítrico (NO), um regulador essencial da fisiologia vascular. A ligação da hemoglobina livre ao NO depleta seus níveis, resultando em sintomas como fadiga, dor abdominal, espasmos esofágicos, e trombose (5–9).

A HPN também está associada à hipoplasia medular e aumento do risco de anemia aplásica, com evidências sugerindo que as células deficientes em proteínas ancoradas por GPI têm vantagem adaptativa em ambientes de destruição imunomediada. A relação fisiopatológica entre anemia aplásica e HPN, embora não completamente elucidada, parece envolver mecanismos compartilhados (9).

## **1.2. Epidemiologia**

Dados epidemiológicos de HPN são limitados por conta da raridade da doença e, em geral, não específicos a subtipos da condição. Mundialmente, são reportadas taxas de incidência anual de 0,08 a 0,57 casos por 100.000 pessoas e prevalência de 1,04 a 3,81 casos por 100.000 pessoas. No Brasil, foi estimada prevalência de 0,42 casos por 100.000 pessoas entre 2008 e 2018, utilizando dados secundários fornecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (10–14).

A HPN pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta década de vida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada (10–14).

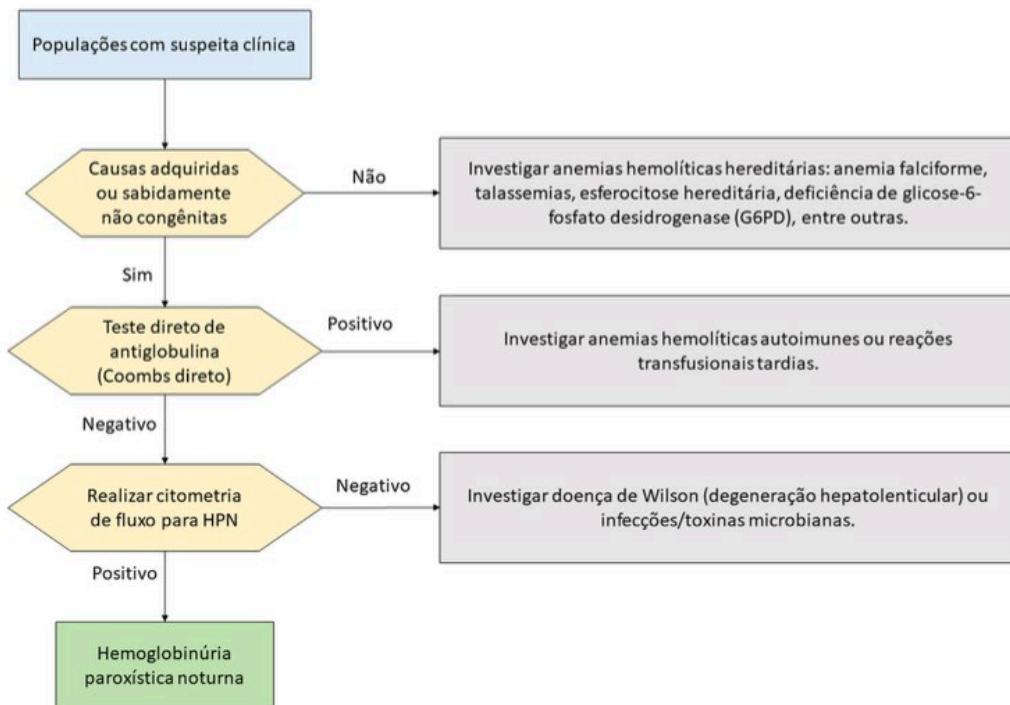
Por se tratar de uma doença crônica, progressiva e com risco de vida, a HPN tem impacto significativo na mortalidade se não for adequadamente tratada, com taxa de sobrevida estimada em 35% e 50% em 5 e 10 anos, respectivamente (15).

### **1.3. Diagnóstico**

O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN indica que todos os indivíduos com anemia hemolítica crônica adquirida e teste de Coombs negativo devem ser investigados para HPN (16).

Entre os grupos com sintomas e sinais clínicos específicos que possuem maior probabilidade de ter HPN, destacam-se: (a) a presença de marcadores laboratoriais de hemólise, como lactato desidrogenase (LDH) elevada, reticulocitose ou outros marcadores de hemólise, pacientes com hemoglobinúria quando causas mais comuns de anemia hemolíticas e hemólises foram excluídas; (b) diagnóstico de anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise; (c) tromboses em locais incomuns, quando outras causas mais comuns de tromboembolismos (hereditárias ou adquiridas) foram excluídas, especialmente quando há evidência simultânea de hemólise; ou quando o indivíduo apresenta manifestações clínicas da HPN; (d) tromboses com citopenia, quando outras causas mais comuns de tromboembolismos foram excluídas; (e) trombose em pacientes com menos de 55 anos em que outras causas mais comuns de tromboembolismos foram excluídas; e (f) doença renal crônica ou com proteinúria, em que outras causas mais comuns foram excluídas (16).

Inicialmente, deve-se verificar se há causas adquiridas ou sabidamente não congênitas da anemia hemolítica. Caso não haja, indica-se o teste de antiglobulina direto (Teste de Coombs direto). Se o resultado for positivo, a investigação segue para anemias hemolíticas autoimunes ou reações transfusionais tardias. Se o Coombs direto for negativo, realiza-se a citometria de fluxo para HPN, cujo resultado positivo confirma o diagnóstico (Figura 1) (16).



**Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da HPN**

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna

Referência: PCDT de HPN (16).

#### 1.4. Classificação

A HPN pode ser classificada em três subtipos (Tabela 1). Apesar dessa classificação contribuir para o manejo terapêutico dos pacientes, todos os três grupos apresentam algum grau de insuficiência medular e a classificação de um paciente pode mudar com o tempo e, por isso, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente (16).

A HPN clássica representa cerca de 50% dos casos e é o subtipo mais grave da doença, em que há evidência de clones HPN e ausência de outra falência medular, geralmente caracterizado por hemólise intensa, com altos níveis de LDH, leucocitose e reticulocitose. Este é o subtipo elegível para tratamento com inibidores do complemento, posto que sua hemólise grave é mediada pelo sistema complemento (16).

A HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea (i.e., anemia aplástica e mielodisplasia) ocorre de 10-50% dos casos. Estes indivíduos geralmente são subclínicos, com proporção baixa de clones HPN, cuja expansão pode ocorrer em fases de recaída da doença. Tais pacientes devem ter seu percentual de clones monitorado, uma vez que podem aumentar, reduzir ou desaparecer (16).

Por fim, a HPN subclínica é caracterizada por poucos clones de HPN e ausência de evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou trombose. Este subtipo é o menos frequente e representa menos de 10% dos casos (16).

**Tabela 1. Classificação da HPN**

Classificação	Descrição
<b>HPN Clássica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidência de clones HPN na ausência de outro distúrbio de falha da medula óssea;</li> <li>• Comumente possuem grande número de clones de leucócitos no momento do diagnóstico;</li> <li>• Geralmente manifestam hemólise intensa, evidenciada por alta LDH (<math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math>) e presença de reticulócitos no plasma (<math>&gt;120.000/\mu\text{L}</math>).</li> <li>• Tendem a ter uma contagem de plaquetas e neutrófilos próximos dos níveis fisiológicos e níveis normais de células na medula óssea.</li> </ul>
<b>HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comumente associada à anemia aplásica e mielodisplasias;</li> <li>• Pessoas com anemia aplásica podem ter pequenas populações subclínicas de HPN por muitos anos, mas a expansão de clones frequentemente ocorre na fase de recaída da doença;</li> <li>• É importante monitorar o percentual de clones nessa população, visto que o mesmo pode permanecer estável, aumentar, reduzir ou desaparecer;</li> </ul> <p>Pacientes com anemia aplásica e HPN são citopênicos, tendem a ter medula óssea hipocelular, contagem de reticulócitos relativamente baixa e menor número de granulócitos HPN.</p>
<b>HPN subclínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com poucos clones de HPN e sem evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise ou trombose.</li> </ul>

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase; LSN: limite superior da normalidade.

Referência: PCDT de HPN (16).

## 1.5. Tratamento

O tratamento da HPN é composto por estratégias farmacológicas e não farmacológicas, sendo o tratamento medicamentoso com inibidor de complemento indicado em casos de anemia hemolítica definida como  $\text{LDH} \geq 1,5$  vezes o limite superior da normalidade (LSN). Conforme o PCDT vigente, o objetivo do tratamento é a melhora clínica, a atenuação da anemia, prevenção dos episódios tromboembólicos, aumento da qualidade de vida e redução da necessidade transfusional (16).

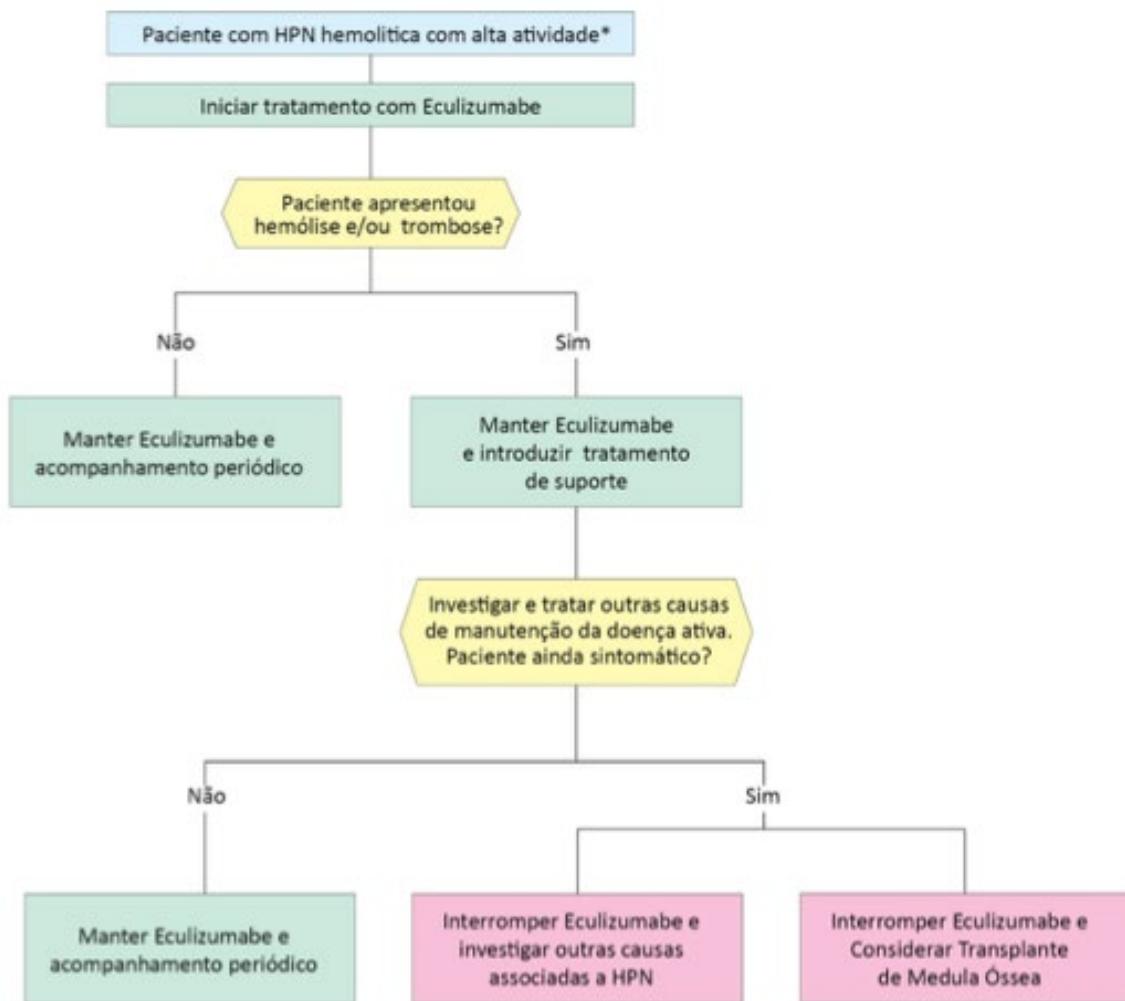
### **1.5.1. Tratamento com inibidores do complemento recomendado no PCDT de HPN**

Atualmente, o PCDT da HPN prevê o tratamento medicamentoso com eculizumabe, o único inibidor do complemento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). O eculizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor de C5, que inibe a porção terminal do complemento através da ligação específica à proteína C5 com alta afinidade (16).

Seu regime posológico é composto por uma fase inicial com dose 600 mg por infusão intravenosa semanal por quatro semanas, seguido da fase de manutenção com dose de 900 mg por infusão intravenosa na quinta semana e então a cada duas semanas (16).

O tratamento deve ser realizado enquanto houver benefício clínico. Sua interrupção deve ocorrer se evidenciado pelo menos um dos fatores a seguir (16):

- Perda do benefício clínico, definida como: necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose; necessidade de mais que três transfusões em um ano; LDH  $\geq 1,5$  vezes o LSN três meses a partir da primeira dose; ou ocorrência de evento tromboembólico três meses a partir da primeira dose;
- Remissão espontânea da HPN medida por citometria de fluxo;
- Desenvolvimento de falência medular grave;
- Hipersensibilidade ou reação adversa grave; ou
- Opção do paciente com 18 anos de idade ou mais, após devido informe sobre os riscos e benefícios de sua adesão.



**Figura 2. Fluxograma de tratamento de HPN**

Notas: HPN: hemoglobínuria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase.  
Referência: PCDT de HPN (16).

Em 2024, o ravulizumabe foi recomendado para incorporação ao SUS para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos com HPN, mas ainda não foi disponibilizado. Desde então, o PCDT encontra-se em atualização e, conforme a proposta publicada na Consulta Pública nº. 73/2024, propõe-se que o ravulizumabe passe a ser a primeira opção terapêutica para os pacientes com HPN, em substituição ao eculizumabe (17,18).

O ravulizumabe também é um inibidor de C5, cuja eficácia foi comprovada como não-inferior ao eculizumabe. A dose recomendada é conforme peso corporal, com administração infusional intravenosa a cada 8 semanas (17).

Devido à inibição do sistema complemento realizada por esta classe medicamentosa, o PCDT da HPN recomenda a vacinação meningocócica ACWY, de preferência, duas semanas antes do início do tratamento. Caso o início do tratamento

ocorra antes deste período, deve-se realizar antibioticoprofilaxia, cuja manutenção em seguida deve ser avaliada a critério médico (18).

As bulas dos medicamentos eculizumabe e ravulizumabe também recomendam a vacina meningocócica B, mas após avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao Sistema Único de Saúde (CONITEC) realizada em 2019, foi deliberada a sua não incorporação ao SUS (18–21).

Em complemento, o Relatório Preliminar da atualização do PCDT de HPN lista as vacinas determinadas no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para pessoas com deficiência do complemento – são elas: *Haemophilus influenzae* tipo b, varicela, pneumocócica 13-valente, pneumocócica 23-valente, meningocócica ACWY, influenza trivalente, hepatite A e HPV4 – e indica a aplicação das vacinas de rotina oferecidas pelo programa para toda a população (18).

### **1.5.2. Classificação de resposta aos inibidores de C5**

O PCDT de HPN vigente estabelece que os benefícios primários de efetividade e segurança a serem medidos com o tratamento medicamentoso são a independência transfusional, a redução da hemólise, a ausência de eventos tromboembólicos e a qualidade de vida (16).

Em 2019, o *Severe Aplastic Anaemia Working Party* (SAAWP) da *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) publicou uma proposta de classificação de resposta hematológica aos inibidores de complemento utilizados no tratamento da HPN (2).

O grupo propôs a implementação de seis categorias de resposta, que levam em consideração os critérios de necessidade de transfusão de hemácias, nível de hemoglobina (Hb), nível de LDH e contagem absoluta de reticulócitos (CAR) (2).

**Tabela 2. Categorias de resposta hematológica aos inibidores de complemento para o tratamento da HPN**

Categoria de resposta	Necessidade de transfusão	Nível de Hb	Nível de LDH <sup>1,2</sup>	CAR <sup>1</sup>
<b>Resposta completa</b>	Nenhuma	≥12 g/dL	≤1,5x LSN	<b>e</b> ≤150.000/µL <sup>5</sup>
<b>Resposta maior</b>	Nenhuma	≥12 g/dL	>1,5 LSN	<b>ou</b> >150.000/µL <sup>5</sup>
<b>Resposta boa</b>	Nenhuma	≥10 g/dL e <12 g/dL	A. ≤1,5x LSN	Descartar falência medular <sup>6</sup>

			B. >1,5x LSN	
<b>Resposta parcial</b>	Nenhuma ou ocasional ( $\leq 2$ a cada 6 meses)	$\geq 8$ g/dL e $< 10$ g/dL	A. $\leq 1,5x$ LSN B. $> 1,5x$ LSN	Descartar falência medular <sup>6</sup>
<b>Resposta menor<sup>3</sup></b>	a. Nenhuma ou ocasional ( $\leq 2$ a cada 6 meses) b. Regular (3-6 a cada 6 meses) c. Redução $\geq 50\%$ <sup>4</sup>	a. $< 8$ g/dL b. $< 10$ g/dL c. $< 10$ g/dL	A. $\leq 1,5x$ LSN B. $> 1,5x$ LSN	Descartar falência medular <sup>6</sup>
<b>Sem resposta<sup>3</sup></b>	Regular ( $> 6$ a cada 6 meses)	$< 10$ g/dL	A. $\leq 1,5x$ LSN B. $> 1,5x$ LSN	Descartar falência medular <sup>6</sup>

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina; LDH: lactato desidrogenase; CAR: contagem absoluta de reticulócitos; LSN: limite superior da normalidade.

1. As categorias de resposta são majoritariamente baseadas na necessidade de transfusão e nível de Hb, mas LDH e CAR são indicadores para diferenciar entre as respostas completa e maior, e entre as categorias de resposta sub-ótima; 2. A e B indicam a presença e ausência de hemólise intravascular residual significativa, respectivamente; 3. Para pacientes que não aceitam o recebimento de transfusão, resposta menor pode ser definida como Hb  $\geq 6$  g/dL e  $< 8$  g/dL e sem resposta como Hb  $< 6$  g/dL. Todos os valores de Hb, LDH e CAR devem ser avaliados considerando a mediana dos últimos 6 meses; 4. Para pacientes com histórico de transfusão (com acompanhamento pré-tratamento de pelo menos 6 meses); 5. Para descartar o aumento de resposta eritropoética para compensar hemólise; o valor de 150.000/ $\mu$ L é um índice proposto baseado em 1,5x LSN; 6. CAR  $< 60.000/\mu$ L pode ser um índice para estabelecer relação com falência medular, investigação de medula óssea pode ser apropriada.

Referência: Risitano *et al.*, 2019 (2).

Após a publicação destas categorias, Debureaux e colaboradores realizaram a classificação retrospectiva em uma coorte de 160 pacientes com HPN em tratamento com eculizumabe em seis centros de diferentes países, incluindo dois centros brasileiros (22).

Foi realizada uma avaliação longitudinal da resposta hematológica em 6 meses, 12 meses e nos últimos seis meses de tratamento com eculizumabe. Os resultados foram semelhantes ao longo dos diferentes cortes de tempo e houve poucos pacientes classificados nas categorias extremas (i.e., resposta completa e sem resposta) (22).

A partir deste resultado, o grupo propôs uma simplificação da avaliação de resposta em quatro categorias (22).

**Tabela 3. Simplificação das categorias de resposta hematológica proposta por Debureaux et al.**

Categoria de resposta	Definição	Proporção de pacientes da coorte de Debureaux et al.
<b>Resposta completa</b>	Sem necessidade de transfusão e sem anemia	21,3%
<b>Resposta boa</b>	Sem necessidade de transfusão e com anemia leve (Hb 10-12 g/dL)	40,2%
<b>Resposta parcial</b>	Anemia persistente (Hb 8-10 g/dL) e transfusões ocasionais ( $\leq 2$ em 6 meses)	26,8%
<b>Resposta menor</b>	Anemia persistente mantendo a necessidade de transfusões frequentes	11,8%

Notas: Hb: hemoglobina.

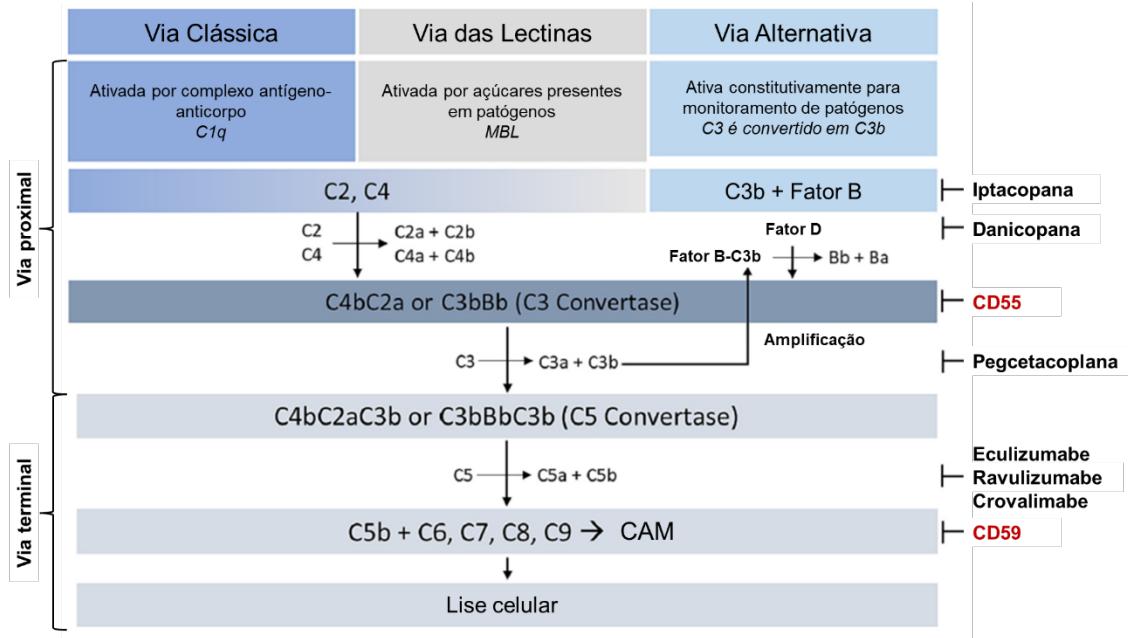
Referência: Debureaux et al., 2021 (22).

A população-alvo deste pedido de incorporação consiste nos pacientes em tratamento com inibidor de C5 que apresentem resposta parcial ou menor (Hb  $< 10$  g/dL), independente de quantidade de transfusões, conforme a classificação proposta por Debureaux e colaboradores, que corresponde a 38,6% dos pacientes (22).

### **1.5.3. Inibidores da porção proximal do complemento e horizonte tecnológico**

Conforme a classificação proposta pelo EMBT, evidenciou-se que 38,6% dos pacientes com HPN em tratamento com inibidor de C5 permanecem com anemia persistente (Hb  $< 10$  g/dL), podendo apresentar necessidade de transfusão, o que impacta substancialmente sua qualidade de vida (22).

Neste contexto, foram desenvolvidos os inibidores proximais do complemento, cujo mecanismo de ação é direcionado para etapas anteriores da cascata do complemento e permitem, além do controle da hemólise intravascular, um melhor controle da hemólise extravascular mediada por C3 (Figura 3) (23).



**Figura 3. Vias de ativação do sistema complemento e sítios de ação dos inibidores do complemento**

Notas: MBL: lectina ligante de manose; C3bBb: C3 convertase da via alternativa; C3bBbC3b: C5 convertase da via alternativa; C4bC2a, C3 convertase das vias clássica e das lectinas; C4bC2aC3b, C5 convertase das vias clássica e das lectinas; CAM: complexo de ataque à membrana.

Referência: Adaptado de Waheed, Shammo e Dingli, 2024 (23).

Além do eculizumabe e ravulizumabe, outros quatro inibidores do complemento possuem registro aprovado no Brasil. Destes, três são inibidores proximais do complemento: iptacopana – objeto deste pedido de incorporação –, pegcetacoplana e danicopana; e um é inibidor de C5, o crovalimabe (24–27).

A iptacopana é um inibidor do fator B, de administração oral em monoterapia, que possui indicação aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para pacientes adultos diagnosticados com HPN. A população proposta para incorporação ao SUS nesta submissão é a de pacientes previamente tratados com inibidor de C5 que apresentassem Hb <10 g/L, alinhada ao seu ensaio clínico de fase 3 APPLY-PNH, que demonstrou sua superioridade em normalizar os níveis de Hb, reduzir a necessidade transfusional e melhorar a qualidade de vida, comparado aos inibidores de C5 (ver Seção 3.3.2) (24,28).

A pegcetacoplana é um inibidor de C3, avaliado pela CONITEC em 2024 para duas indicações: (1) pacientes que nunca receberam tratamento e (2) pacientes previamente tratados. As recomendações finais foram de não incorporação para ambas as indicações (29,30).

A danicopana é um inibidor de fator D, ainda não avaliado pela CONITEC, cuja indicação é o tratamento de pacientes com HPN que apresentem anemia hemolítica

residual e hemólise extravascular, apesar do tratamento com inibidor de C5. Sua administração é oral, em combinação ao inibidor de C5 utilizado anteriormente (26).

O crovalimabe é um inibidor de C5, também ainda não avaliado pela CONITEC, com mecanismo de ação semelhante e eficácia não-inferior ao eculizumabe e ravulizumabe. Dado que seus estudos clínicos foram de não-inferioridade, o crovalimabe não foi avaliado especificamente para a população-alvo desta submissão (i.e., Hb <10 g/L após o tratamento com inibidor de C5) (27).

Ainda que eculizumabe e ravulizumabe sejam os medicamentos atualmente incorporados ao SUS para a indicação pleiteada neste pedido, na Tabela 4 estão sumarizadas as principais evidências científicas dos inibidores proximais do complemento que possuem indicação aprovada pela ANVISA para a população de interesse.

Os estudos APPLY-PNH, PEGASUS e ALPHA avaliaram a superioridade da utilização de um inibidor proximal do complemento, comparada a manter o tratamento com inibidor de C5. Apesar de os três estudos terem atingido seus desfechos primários, é importante destacar as diferenças entre eles (28,31,32).

O APPLY-PNH foi o único estudo que teve o regime completamente realizado em monoterapia via oral, além de ser o único que teve como desfecho primário a proporção de pacientes que atingiu Hb ≥12 g/dL, considerado o limiar da normalidade para Hb pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (28).

**Tabela 4. Características dos ensaios clínicos de fase 3 dos inibidores de complemento proximais em pacientes previamente tratados com inibidores de C5**

Característica	APPLY-PNH <sup>1</sup>	PEGASUS <sup>2</sup>	ALPHA <sup>3</sup>
<b>Intervenção</b>	Iptacopana	Pegcetacoplana	Danicopana + eculizumabe ou ravulizumabe
<b>Posologia da intervenção</b>	200 mg duas vezes ao dia, via oral	1.080 mg duas vezes na semana, via subcutânea através de bomba de infusão	Danicopana 150 mg três vezes ao dia, via oral Eculizumabe ou ravulizumabe na mesma posologia usada previamente
<b>Comparador</b>	Eculizumabe ou ravulizumabe	Eculizumabe	Placebo + eculizumabe ou ravulizumabe
<b>Período de run-in</b>	Não necessário	Associação de pegcetacoplana (posologia da	Não necessário

		intervenção) e eculizumabe (posologia em utilização prévia) por 4 semanas	
<b>Perfil de pacientes incluídos</b>	Pacientes adultos com HPN, em tratamento estável com eculizumabe ou ravulizumabe por ≥6 meses antes da randomização, que apresentassem Hb <10 g/dL	Pacientes adultos com HPN, em tratamento estável com eculizumabe por ≥3 meses antes da randomização, que apresentassem Hb <10,5 g/dL	Pacientes adultos com HPN, em tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe por ≥6 meses antes da randomização, que apresentassem Hb ≤9,5 g/dL e CAR ≥120 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Duração do período randomizado e controlado</b>	24 semanas	16 semanas	12 semanas
<b>Desfechos primários</b>	Proporção de pacientes que tiveram aumento de Hb ≥2 g/dL e que atingiram Hb ≥12 g/dL	Mudança de Hb entre a linha de base e a semana 16	Mudança de Hb entre a linha de base e a semana 12

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina; CAR: contagem absoluta de reticulócitos.

Referência: de Latour *et al.*, 2024 (28); <sup>2</sup>Hillmen *et al.*, 2021(31); <sup>3</sup>Lee *et al.*, 2023 (32).

## 1.6. Motivação para elaboração do parecer

A HPN é uma doença ultrarrara e crônica, cuja evolução natural foi modificada com o advento dos inibidores do complemento. A introdução dos inibidores de C5 controlou significativamente a hemólise intravascular e reduziu a mortalidade associada a eventos tromboembólicos, o que possibilita que a sobrevida dos pacientes com HPN se assemelhe à da população sem a doença (33,34).

Em contrapartida, mais de 80% dos pacientes em tratamento com inibidor de C5 permanecem com anemia, sendo que 38,6% apresentam grau mais severo, com nível de Hb <10 g/dL, o que indica resposta parcial ou menor ao tratamento e contribuiativamente para que os sinais e sintomas da doença continuem sendo experienciados, com impacto direto em qualidade de vida (2,22,35).

Um dos principais sintomas associados à redução da qualidade de vida em HPN é a fadiga. Dados do registro internacional de HPN demonstram que este é o sintoma mais comum relatado pelos pacientes (36,37). O principal fator associado à fadiga é a anemia persistente ao longo do curso clínico da doença. Entretanto, o aumento de Hb

nestes pacientes está correlacionado à melhora da qualidade de vida, mensurada pelo escore específico de fadiga da Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica (*FACIT-Fatigue*) (38).

Mesmo com o tratamento com inibidor de C5, 89,5% dos pacientes permanecem relatando fadiga e mais de 60% a relatam como sendo o sintoma mais incômodo da doença. Nos itens específicos do escore, 23,9% dos pacientes relataram encontrar dificuldades na realização de suas atividades habituais, 11,2% experimentaram limitações nas atividades sociais e 9,8% necessitaram de sono diurno (39).

Ainda, entre os pacientes tratados com eculizumabe e ravulizumabe, 34,1% e 15,8% apresentam hemólise de escape (40). Segundo a EBMT, hemólise de escape é definida quando há queda  $\geq 2$  g/dL em duas semanas ou o desenvolvimento de sinais e sintomas de hemólise, combinado ao aumento de LDH  $>1,5$  vezes o limite superior da normalidade. Isto ocorre como resultado de uma queda temporária na inibição do complemento e pode ser farmacocinética, quando há queda na concentração do medicamento, podendo ser associada aos intervalos de administração inadequados ou falta de adesão, ou farmacodinâmica, usualmente provocada por fatores externos como infecções e eventos inflamatórios (2).

Além das limitações clínicas dos inibidores de C5, seu regime posológico com infusões intravenosas recorrentes impõe barreiras adicionais aos pacientes e ao sistema de saúde. Uma vez que o tratamento da HPN é crônico e recorrente, a fobia de agulha representa parte da carga psicológica associada ao tratamento e pode impactar tanto o seu início quanto continuidade (41,42). Ainda, uma vez que essas administrações são realizadas apenas em centros especializados, são necessários deslocamentos frequentes para garantir a devida adesão ao tratamento. Estima-se que a média de deslocamento necessária entre a residência dos pacientes com HPN e seu local de tratamento seja de 101,1 km, variando de 37,1 km na região Sudeste a 615,9 km na região Norte (43).

Na perspectiva do paciente, relatos publicados pela Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) demonstraram que o deslocamento necessário, o tempo de infusão e a frequência do tratamento são parâmetros que impactam significativa suas atividades diárias e vida profissional (44).

A iptacopana demonstrou eficácia superior aos inibidores de C5 na normalização da Hb, redução da necessidade transfusional e melhora da qualidade de vida, conforme o estudo APPLY-PNH. Além disso, é a única monoterapia oral com registro aprovado no Brasil e no mundo para HPN (28). Frente às suas características e desfechos de eficácia e segurança apresentados neste dossiê, solicita-se a sua incorporação ao SUS.

## **2. TECNOLOGIA PROPOSTA**

### **2.1. Indicação**

O registro de iptacopana foi aprovado pela ANVISA em 27 de janeiro de 2025, para o tratamento de pacientes adultos com HPN (24).

A indicação proposta para incorporação neste processo é de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5, que apresentem Hb <10 g/dL, correspondente à população do estudo de fase 3 APPLY-PNH.

### **2.2. Mecanismo de ação**

Iptacopana é um inibidor do complemento proximal que tem como alvo o fator B para inibir seletivamente a via alternativa, deixando intacta a sinalização direta da lectina e das vias clássicas. A inibição do fator B impede a atividade da C3 convertase relacionada à via alternativa e a subsequente formação de C5 convertase (24).

### **2.3. Posologia**

A dose recomendada em bula de iptacopana é de 200 mg duas vezes ao dia por via oral com ou sem alimentos. No caso de troca de uso de um medicamento inibidor de C5 para iptacopana, o tratamento com esta deve ser iniciado no máximo uma semana após a última dose de eculizumabe ou seis semanas após a última dose de ravulizumabe, para reduzir o risco de hemólise (24).

### **2.4. Profilaxia**

Assim como para os demais inibidores do complemento, é indicado que pacientes em uso de iptacopana sejam vacinados contra bactérias encapsuladas. A bula do medicamento indica a vacinação contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* pelo menos duas semanas antes da administração da primeira dose. Caso o tratamento seja iniciado antes, os pacientes devem ser vacinados o mais rápido possível e receber profilaxia antibacteriana até 2 semanas após a administração da vacina. Em adição, a bula também recomenda a vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB), se disponível (24).

Segundo o relatório preliminar de atualização do PCDT de HPN, as vacinas meningocócica ACWY (MenACWY), pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e

polissacarídica 23-valente (VPP23) e HiB já estão disponíveis no SUS para pacientes com HPN em tratamento com inibidor de complemento (18).

## 2.5. Preço Proposto para Incorporação

O preço de Fabhalta® (iptacopana) foi aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 28 de abril de 2025. O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) de Fabhalta® (iptacopana), com alíquota de 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) – PMVG 18% - é de R\$ 127.311,47 para a apresentação de 200 mg com 56 cápsulas duras (45).

Atualmente, não há histórico de compras públicas de iptacopana.

O preço proposto para incorporação e aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, para a apresentação de 200 mg com 56 cápsulas, é de R\$ 85.984,64 (R\$ 1.535,44 por cápsula), o que representa 32% de desconto em relação ao PMVG 18%.

**Tabela 5. Preço proposto para incorporação de iptacopana**

Item	PMVG 18%	Preço proposto*	Desconto em relação ao PMVG 18%	Preço praticado em compras públicas**
Iptacopana (200 mg x 56 CAP)	R\$ 127.311,47 <sup>1</sup>	R\$ 85.984,64	32%	Não disponível

Notas: CAP: cápsula; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Este preço inclui os impostos PIS/COFINS e 18% de ICMS e considera a aquisição centralizada do medicamento pelo Ministério da Saúde.

\*\*Busca realizada no Banco de Preços em Saúde em 05 de maio de 2025.

Referência: <sup>1</sup>CMED, maio de 2025 (45).

## 2.6. Comparadores

Após a incorporação do ravulizumabe realizada em 2024, o PCDT de HPN entrou em atualização. Conforme o relatório preliminar publicado na Consulta Pública nº. 73/2024, o eculizumabe e o ravulizumabe são os tratamentos medicamentosos específicos recomendados para HPN (18).

O ravulizumabe é considerado a primeira opção terapêutica para pacientes virgens de tratamento com inibidor de C5 que apresentem alta atividade da doença. Além disso, o PCDT recomenda que pacientes clinicamente estáveis com eculizumabe por pelo menos 6 meses também podem fazer a troca para ravulizumabe, dada sua maior comodidade posológica e eficácia não-inferior (18).

Os critérios de elegibilidade para o tratamento com iptacopana, conforme o estudo APPLY-PNH, são tratamento estável com inibidor de C5 por pelo menos 6 meses, com

Hb <10 g/dL. Posto que este não é um critério de exclusão para o tratamento com inibidor de C5 e que, mesmo com resposta parcial ou menor ao tratamento, a administração de inibidor de C5 seria continuada, considerou-se que ravulizumabe e eculizumabe são os comparadores mais adequados para iptacopana (18,28).

Outros dois inibidores do complemento possuem registro aprovado pela ANVISA para o tratamento da mesma indicação pleiteada nesta submissão: a pegcetacoplana e a danicopana (25,26).

A pegcetacoplana é um inibidor de C3, cuja administração é subcutânea através de bomba de infusão duas vezes por semana, e foi avaliada pela CONITEC para esta população em 2024, com recomendação final de não incorporação (30).

A danicopana é um inibidor de fator D indicado para o tratamento de pacientes em HPN em tratamento com inibidor de C5 que apresentem hemólise extravascular. Sua administração é oral, associada ao inibidor de C5 já em utilização prévia por via intravenosa. Apesar do registro sanitário aprovado, a danicopana ainda não foi avaliada pela CONITEC. A monoterapia com danicopana não possui indicação aprovada em bula (26).

Posto que a pegcetacoplana e a danicopana não estão incorporados ao SUS, eles não foram considerados comparadores nesta submissão; entretanto, as evidências comparativas disponíveis na literatura estão descritas na Seção 3.3.5.

## **2.7. Avaliação por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde**

Em 2024, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) publicaram suas recomendações de incorporação de iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com HPN com anemia hemolítica. Esta incorporação contempla iptacopana como opção tanto os pacientes virgens de tratamento (estudo APPPOINT-PNH), quanto para pacientes previamente tratados com inibidor de C5 (estudo APPLY-PNH). Estas recomendações foram baseadas nos dois ensaios clínicos, que demonstraram a eficácia de iptacopana no aumento dos níveis de Hb e a redução da necessidade de transfusão (46,47).

A *Canada's Drug Agency* (CDA), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e a *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomendaram a incorporação de iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com HPN que apresentam resposta

inadequada ao tratamento com inibidor de C5, considerando as evidências de eficácia disponíveis de iptacopana nesta população (estudo APPLY-PNH) (48–50).

**Tabela 6. Recomendações de agências internacionais de ATS para iptacopana**

Agência (país)	Status (ano)	Indicação
NICE <sup>1</sup> (Reino Unido)	Recomendado (2024)	Tratamento da HPN em adultos com anemia hemolítica.
PBAC <sup>2</sup> (Austrália)	Recomendado (2024)	Tratamento de adultos com HPN que apresentam resposta clínica inadequada ao tratamento com iC5.
CDA <sup>3</sup> (Canadá)	Recomendado (2025)	Tratamento de pacientes adultos com HPN que têm uma resposta inadequada ou são intolerantes a um iC5.
SMC <sup>4</sup> (Escócia)	Recomendado (2024)	Tratamento da HPN em adultos com anemia hemolítica.
HAS <sup>5</sup> (França)	Recomendado (2024)	Tratamento de adultos com HPN com anemia hemolítica sintomática após o tratamento com iC5 por 6 meses.

Notas: CDA: Canada's Drug Agency; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; HAS: Haute Autorité de Santé; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; iC5: inibidor de C5.

Referências: <sup>1</sup>NICE, 2024 (46); <sup>2</sup>PBAC, 2024 (48); <sup>3</sup>CDA, 2025 (50); <sup>4</sup>SMC, 2024 (47); <sup>5</sup>HAS, 2024 (49).

### **3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

#### **3.1. Objetivo**

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) é avaliar a eficácia e segurança de iptacopana no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e que permanecem com Hb <10 g/dL.

#### **3.2. Métodos**

##### **3.2.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade**

A pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOT e está apresentada na Tabela 7.

**Tabela 7. Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOT**

Acrônimo	Definição
<b>P – População</b>	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 que permanecem com Hb <10 g/dL
<b>I – Intervenção</b>	Iptacopana
<b>C – Comparador</b>	Inibidores de C5 listados no SUS: eculizumabe e ravulizumabe
<b>O – Outcome (desfecho)</b>	<u>Eficácia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Proporção de pacientes com aumento de Hb ≥2 g/dL em relação ao basal;</li><li>• Proporção de pacientes com Hb ≥12 g/dL;</li><li>• Proporção de pacientes livres de transfusão;</li><li>• Diferença na contagem absoluta de reticulócitos média;</li><li>• Mudanças percentual nos níveis de LDH em relação ao basal;</li><li>• Mudança do escore FACIT-Fatigue em relação ao basal.</li></ul> <u>Segurança:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Incidência de eventos adversos;</li><li>• Incidência de eventos adversos graves;</li><li>• Incidência de hemólise de escape.</li></ul>
<b>T – Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina; LDH: lactato desidrogenase.

**Pergunta de pesquisa:** “A iptacopana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de C5 que permanecem com Hb <10 g/dL?”

Foram incluídas as publicações que satisfizessem a os critérios definidos na pergunta PICOT. Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, revisões narrativas, relatos e séries de casos, e estudos observacionais não comparativos. O tipo de publicação, data e idioma não foram um critérios de exclusão.

### **3.2.2. Bases de dados e estratégia de busca**

Foi realizada busca nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, *Excerpta Medica Database* (EMBASE), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no dia 28 de janeiro de 2025. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à doença e à intervenção de interesse (iptacopana).

As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 8. As listas de referências de revisões sistemáticas de interesse identificadas na busca na literatura também foram revisadas.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados ao nome do medicamento (iptacopana), para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.

**Tabela 8. Estratégias de busca**

Identificador	Estratégia	Hits
<b>MEDLINE (via PubMed)</b>		
#1	("Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal nocturnal"[All Fields] OR "marchiafava micheli syndrome"[All Fields] OR "marchiafava micheli syndrome"[All Fields] OR ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND "marchiafava micheli"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria nocturnal"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All	4.757

Fields] AND "nocturnal"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields])) OR "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal cold"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("paroxysmal"[All Fields] AND "hemoglobinuria"[All Fields] AND "cold"[All Fields])) OR "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "cold"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields])))		
#2	"iptacopan"[All Fields]	40
#3	#1 AND #2	19
<b>EMBASE</b>		
#1	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'	8.086
#2	'iptacopan/exp	216
#3	#1 AND #2	104
<b>CENTRAL</b>		
#1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	99
#2	Iptacopan	64
#3	#1 AND #2	4
<b>BVS</b>		
#1	Mesh descriptor: mh:(“Hemoglobinúria Paroxística”)	3.759
#2	Iptacopan	47
#3	#1 AND #2	16

Notas: MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica Database*; CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*; BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

### **3.2.3. Seleção dos estudos**

Após a remoção de duplicatas, os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados por meio de leitura de títulos e resumos utilizando o Rayyan®. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. Essa etapa foi realizada com auxílio de tabela de seleção no Microsoft Excel® construída especificamente para a presente

revisão. O processo completo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor.

### **3.2.4. Extração de dados**

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: características do estudo: autor e ano, tipo de estudo, intervenção(ões) e comparador(es), população e local(is); características dos participantes: tamanho da amostra, idade mediana e gênero; resultados de eficácia; e resultados de segurança. Este processo ocorreu em duplicata, com discordâncias resolvidas por terceiro revisor ou consenso.

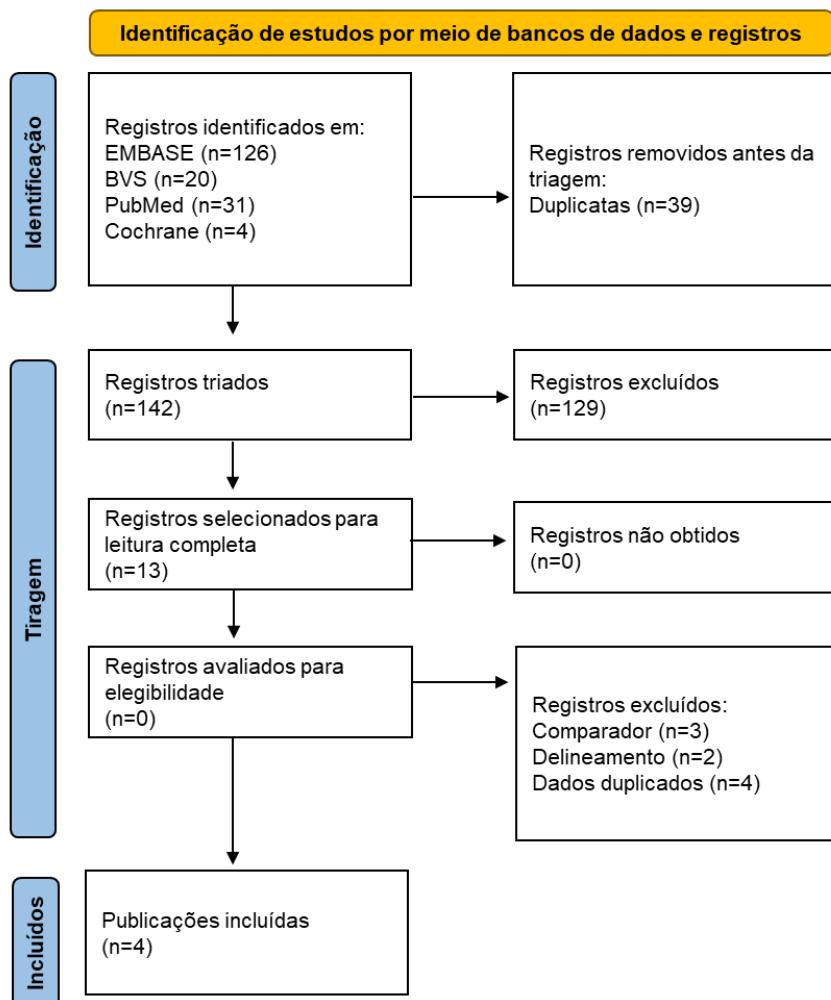
### **3.2.5. Avaliação do risco de viés e certeza geral das evidências**

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2) (51). A avaliação da certeza da evidência e força da recomendação para os desfechos avaliados foi realizada através da ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (52). Ambas foram realizadas por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.

## **3.3. Resultados**

### **3.3.1. Seleção dos estudos**

Inicialmente, foram detectadas 181 publicações utilizando as estratégias de busca nas bases selecionadas. Após a retirada das duplicatas, 142 publicações tiveram seus títulos e resumos triados. Destes, 13 foram selecionados para leitura completa. Ao final, quatro publicações satisfizeram os critérios de elegibilidade e foram incluídas nesta revisão, todas relacionadas ao ensaio clínico de fase 3 denominado APPLY-PNH (Figura 4). Não houve publicações adicionais detectadas por busca manual ou outras fontes.



**Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos**

Notas: EMBASE: *Excerpta Medica Database*; BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

Referência: Adaptado de Page *et al.*, 2021 (53).

A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

### 3.3.2. Estudos incluídos

Foram incluídas quatro publicações referentes ao ECR denominado APPLY-PNH (NCT04558918), que avaliou a eficácia e segurança de iptacopana, comparada aos inibidores em C5, em pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de C5, são elas:

- de Latour *et al.* (2024): artigo que apresenta os resultados do período randomizado com 24 semanas de acompanhamento. Além dos resultados do estudo APPLY-PNH, esta publicação também apresenta o estudo APPOINT-PNH, realizado com pacientes virgens de tratamento, que não

satisfaz os critérios de elegibilidade e; portanto, não será descrito neste relatório (28);

- de Latour *et al.* (2023): descrição dos casos de hemólise de escape com iptacopana no APPLY-PNH e APPOINT-PNH (54);
- Risitano *et al.* (2023): resultados do APPLY-PNH com 48 semanas de acompanhamento (55).
- Risitano *et al.* (2023): resultados de qualidade de vida (*FACIT-Fatigue*) do APPLY-PNH (56).

### **APPLY-PNH: Métodos (28,54–56)**

O APPLY-PNH foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com controle ativo, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da iptacopana, em comparação aos inibidores de C5 (eculizumabe e ravulizumabe), em pacientes adultos com HPN, que estavam em tratamento estável com inibidor de C5 por pelo menos seis meses e que apresentassem Hb <10 g/dL, sem evidências laboratoriais de falência medular.

O estudo foi conduzido em 39 centros distribuídos por 12 países, e os pacientes foram designados aleatoriamente em uma proporção de 8:5 para receber iptacopana por via oral (200 mg duas vezes ao dia) ou continuar a terapia intravenosa com inibidor de C5 (eculizumabe administrado a cada 2 semanas ou ravulizumabe a cada 8 semanas).

A randomização foi estratificada com base no inibidor de C5 utilizado e se o paciente havia recebido transfusões de glóbulos vermelhos nos seis meses anteriores à randomização. O desenho do estudo incluiu um período de triagem de 8 semanas, seguido por um período de tratamento randomizado de 24 semanas e um período de extensão de mais 24 semanas, totalizando 48 semanas de acompanhamento.

Os desfechos coprimários foram: (a) proporção de pacientes que apresentaram aumento de Hb em pelo menos 2 g/dL em relação ao valor inicial; e (b) proporção de pacientes que atingiram nível de Hb de pelo menos 12 g/dL (ambos medidos em pelo menos três de quatro avaliações realizadas entre os dias 126 e 168, sendo o dia 1 o dia da primeira dose). Esses desfechos deveriam ocorrer sem a necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos entre os dias 14 e 168, ou sem atender aos critérios especificados no protocolo para transfusões.

Os desfechos secundários foram: prevenção de transfusão de hemácias (definida como o não recebimento do procedimento e o não atendimento aos critérios especificados pelo protocolo para transfusão entre os dias 14 e 168); alteração do nível

de Hb em relação ao início do acompanhamento (linha de base); pontuações alcançadas na Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica, específica para mensurar a fadiga (*FACIT-Fatigue*); alterações do nível de LDH (%), quando comparado aos níveis observados no início do acompanhamento (média ajustada das 4 avaliações realizadas nos dias 126, 140, 154 e 168); CAR; eventos adversos vasculares importantes; ocorrência de eventos adversos; e ocorrência de hemólise de escape, definida por LDH >1,5 vezes o LSN e cumprimento de pelo menos um dos dois critérios clínicos: diminuição de Hb $\geq$ 2 g/dL; ou, sintomas de hemoglobinúria, crise hemolítica, disfagia ou qualquer outro sinal ou sintoma clinicamente significativo associado à HPN.

### **Resultados: características dos pacientes (28)**

Dentre os 97 participantes do ensaio APPLY-PNH, 62 receberam iptacopana e 35 continuaram a terapia com inibidor de C5. A maioria dos participantes eram do sexo feminino, o nível médio de Hb basal foi de 8,9 g/dL e 58% dos participantes receberam transfusões nos seis meses anteriores à randomização. As características basais dos pacientes de ambos os grupos eram semelhantes e estão descritas na Tabela 9.

**Tabela 9. Características demográficas e clínicas dos pacientes na linha de base do estudo APPLY-HPN.**

Característica	iC5 (n=35)	Iptacopana (n=62)
Idade – anos	49,3 ± 16,7	51,7 ± 16,9
Sexo feminino – nº (%)	24 (69)	43 (69)
Índice de massa corporal - mediana	25,2 ± 6,3	24,3 ± 5
Tempo desde o diagnóstico – anos	13,5 ± 10,9	11,9 ± 9,8
Terapia iC5 por ≥6 meses antes da randomização – nº (%)	35 (100)	62 (100)
Uso de eculizumabe – nº (%)	23 (66)	40 (65)
Uso de ravulizumabe – nº (%)	12 (34)	22 (35)
Pacientes que receberam transfusões de glóbulos vermelhos nos 6 meses anteriores à randomização – nº (%)	21 (60)	35 (56)
Número de transfusões – mediana (intervalo)	2 (1-19)	2 (1-13)
Nível de hemoglobina – g/dL	8,9 ± 0,9	8,9 ± 0,7
Pontuação de fadiga FACIT - média	30,8 ± 11,5	34,7 ± 9,8

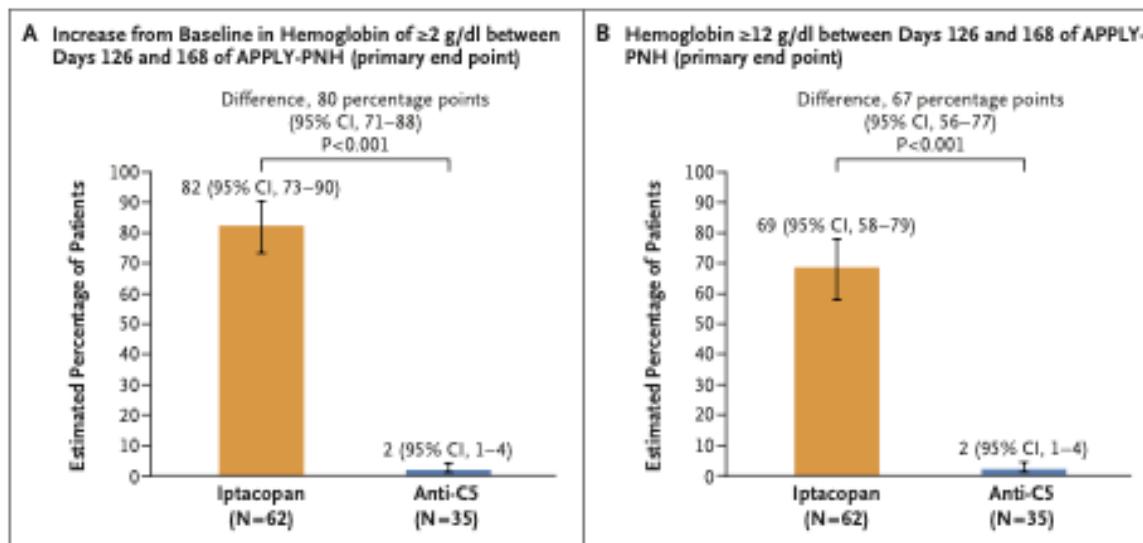
Contagem absoluta de reticulócitos – $\times 10^9/\mu\text{L}$ – média	$190,6 \pm 80,9$	$193,2 \pm 83,6$
LDH – U/L - média	$272,7 \pm 84,8$	$269,1 \pm 70,1$
Tamanho da população de células vermelhas afetadas por HPN – média	$57,4 \pm 29,7$	$64,6 \pm 27,5$

Notas: iC5: inibidor de C5; LDH: lactato desidrogenase; FACIT: Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.  
Referência: Adaptado de Latour et al., 2024 (28)

### **Resultados: eficácia no período randomizado (24 semanas de acompanhamento) (28)**

Iptacopana demonstrou superioridade em relação aos inibidores de C5 nos dois desfechos primários. Um total de 51 dos 60 pacientes avaliáveis que receberam iptacopana apresentaram um aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL em relação à linha de base, sem a necessidade de transfusão, comparado a nenhum dos 35 pacientes do braço inibidor de C5. As porcentagens estimadas foram de 82% (intervalo de confiança [IC] 95%, 73 a 90) no grupo de iptacopana e 2% (IC 95%, 1 a 4) no grupo inibidor de C5, com uma diferença de 80 pontos percentuais (IC 95%, 71 a 88; P<0.001) (Figura 5).

Além disso, 42 dos 60 pacientes avaliáveis no grupo de iptacopana alcançaram Hb  $\geq 12$  g/dL sem necessidade de transfusão, em comparação a nenhum dos 35 pacientes tratados com inibidor de C5. As porcentagens estimadas foram de 69% (IC 95%, 58 a 79) no grupo de iptacopana e 2% (IC 95%, 1 a 4) no grupo inibidor C5, com uma diferença de 67 pontos percentuais (IC 95%, 56 a 77; P<0.001) (Figura 5).



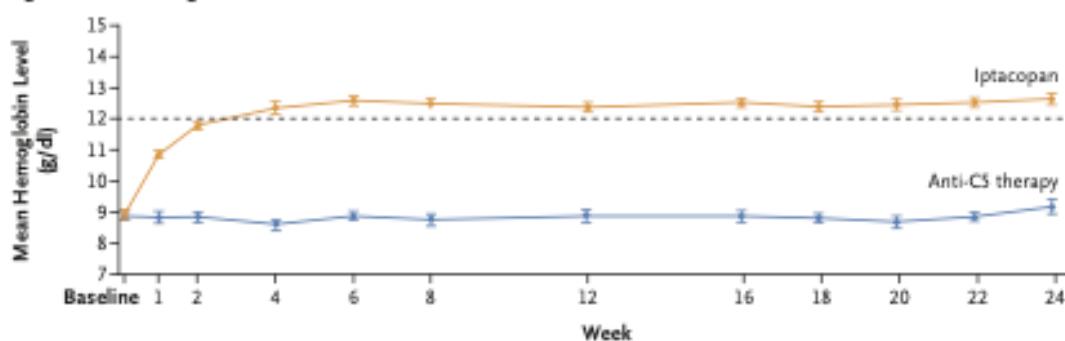
**Figura 5. Desfechos primários do APPLY-PNH: Aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL e proporção de pacientes que atingem Hb  $\geq 12$  g/dL em 24 semanas de acompanhamento**

Notas: Anti-C5: inibidores de C5; CI: intervalo de confiança; PNH: hemoglobinúria paroxística noturna.

A) Aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL em relação ao basal, entre os dias 126 e 168 do APPLY-HPN (desfecho primário). B) Hb  $\geq 12$  g/dL entre os dias 126 e 168 (desfecho primário). Referência: Figura original extraída de Latour et al., 2024 (28).

A mudança ajustada na média dos níveis de Hb desde a linha de base foi de 3,6 g/dL (IC 95%, 3,3 a 3,9) para o iptacopana, em comparação com -0,06 g/dL (IC 95%, -0,5 a 0,3) para o grupo inibidor de C5, resultando em uma diferença de 3,7 g/dL (IC 5%, 3,2 a 4,1;  $P < 0,001$ ). Os níveis médios de Hb ao longo de 24 semanas, independentemente das transfusões de glóbulos vermelhos, foram de 12,6 g/dL no grupo de iptacopana e 9,2 g/dL no grupo inibidor de C5 (Figura 6).

A Hemoglobin Level through Week 24 in APPLY-PNH



**Figura 6. Mudanças nos níveis de Hb até a semana 24**

Notas: Anti-C5: inibidores de C5.

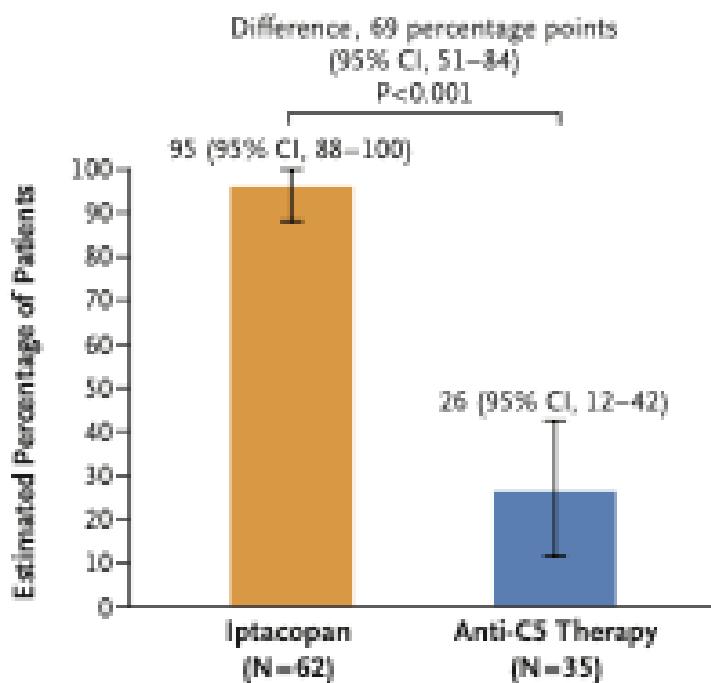
A) Nível de Hb ao longo de 24 semanas do APPLY-PNH.

A linha tracejada indica o limiar da normalidade para Hb, de 12 g/dL.

Referência: Figura 2A original extraída de Latour et al., 2024 (28).

Entre os dias 14 e 168, 59 dos 62 pacientes que receberam iptacopana e 14 dos 35 pacientes que receberam inibidor de C5 não tiveram necessidade de transfusão, com percentuais estimados de 95% (IC 95%, 88 a 100) para iptacopana e 26% (IC 95%, 12 a 42) para inibidor de C5, resultando em uma diferença de 69 pontos percentuais (IC 95%, 51 a 84;  $P < 0,001$ ) (Figura 7).

**C Transfusion Avoidance between Days 14 and 168 of APPLY-PNH**



**Figura 7. Proporção de pacientes sem necessidade de transfusão entre dias 14 e 168**

Notas: iC5: inibidores de C5.

C) Transfusões evitadas entre os dias 14 e 168 do APPLY-HPN.

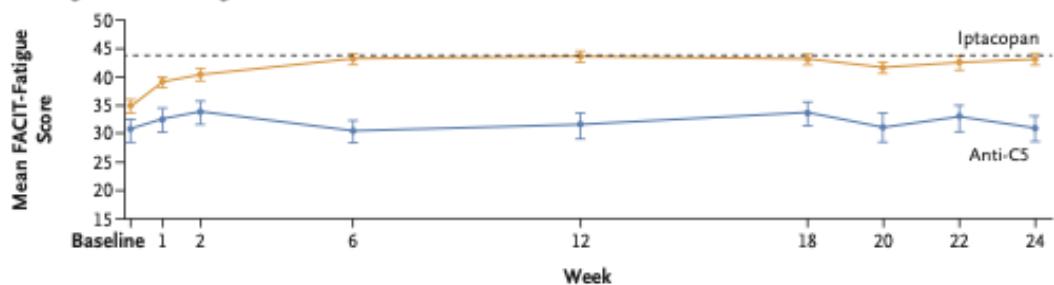
Referência: Figura 2C original extraída de Latour et al., 2024 (28).

A qualidade de vida foi mensurada através da escala FACIT-Fatigue, a qual varia de 0 a 52, com escores mais altos indicando menos fadiga. Os resultados em 24 semanas foram de 8,6 pontos (IC 95%, 6,7 a 10,5) para iptacopana e 0,3 pontos (IC 95%, -2,2 a 2,8) para inibidor de C5, com uma diferença de 8,3 pontos (IC 95%, 5,3 a 11,3;  $P<0,001$ ) (Figura 8).

O escore médio do FACIT-Fatigue aumentou com o tratamento com iptacopana na primeira semana, estabilizou na semana 6 e atingiu o valor médio relatado em uma população geral saudável dos EUA (linha pontilhada na Figura 8) (57).

Mais detalhes dos desfechos reportados por pacientes foram publicados por Risitano et al. e estão descritos em uma seção específica a seguir (56).

**A FACIT-Fatigue Scores through Week 24 in APPLY-PNH**



**Figura 8. Escores FACIT-Fatigue ao longo das 24 semanas do APPLY-PNH**

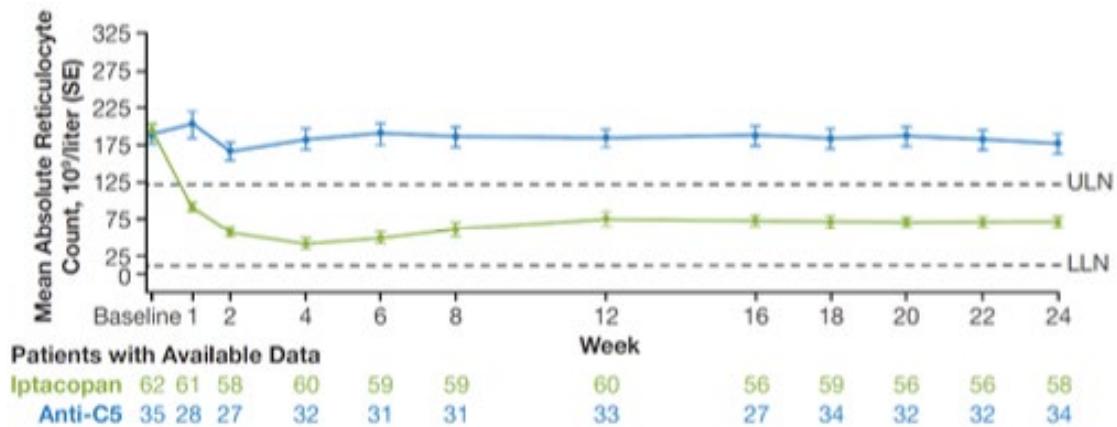
Notas: iC5: inibidores de C5. FACIT: Escore de Avaliação Funcional da Terapia para Doenças Crônicas.

A) Escores FACIT-Fatigue ao longo de 24 semanas no APPLY-PNH.

O escore médio da população geral estadunidense, 43,6, é indicado pela linha tracejada na figura (57).

Referência: Figura 3A original extraída de Latour et al., 2024 (28).

A mudança média ajustada na CAR foi de -115,8 (IC de 95%, -126,4 a -105,2) no grupo de iptacopana, comparado a  $0,3 \times 10^9/L$  (IC de 95%, -13,0 a 13,7) no grupo inibidor de C5 (Figura 9).



**Figura 9. Contagem absoluta de reticulócitos média até a semana 24**

Notas: IC5: inibidores de C5; LLN: limite inferior da normalidade; SE: erro padrão; ULN: limite superior da normalidade.

Referência: Figura S10 original extraída de Latour et al., 2024 (28).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mudança percentual ajustada nos níveis de LDH em relação à linha de base: -3,5% (IC 95%, -10,0 a 3,4) para iptacopana e -2,4% (IC 95%, -10,8 a 6,7) para inibidor de C5. Uma vez que um dos critérios de inclusão do APPLY-PNH era o tratamento estável com inibidor de C5, mensurado pelo LDH, este resultado indica que o tratamento com iptacopana foi capaz de manter o nível de LDH semelhante ao regime utilizado anteriormente.

**Resultados: segurança – eventos adversos e descontinuação do tratamento no período randomizado (24 semanas de acompanhamento) (28)**

A frequência de qualquer evento adverso entre os braços do APPLY-PNH foi equilibrada e os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo que recebeu inibidor de C5.

Os eventos adversos não graves que ocorreram com mais frequência com iptacopana, comparado aos inibidores de C5 foram dor de cabeça (16% versus 3%); diarreia (15% versus 6%); nasofaringite (11% versus 6%); e náusea (10% versus 3%), mas a maioria dos casos foram registrados pelos investigadores como não relacionados ao medicamento e foram resolvidos dentro de uma semana após o seu início.

O estudo reportou um evento adverso vascular grave (ataque isquêmico transitório) no grupo de iptacopana, mas não foi relacionado a intervenção, sendo atribuído a uma arritmia prévia por síndrome do nódulo sinusal, levando abaixo débito cardíaco e perfusão cerebral insuficiente. O paciente recebeu adequado tratamento e recuperou-se da síndrome, sem descontinuar o tratamento

Nenhuma infecção meningocócica ou pneumocócica foi relatada no ensaio, nenhum óbito foi registrado e nenhum evento adverso levou à descontinuação do tratamento.

Apenas uma paciente do ensaio APPLY-PNH interrompeu a iptacopana devido à gravidez (Tabela 10).

**Tabela 10. Eventos adversos até a semana 24 (APPLY-HPN)**

Evento	iC5 (N=35)	Iptacopana (N=62)
<b>Qualquer evento adverso (%)</b>		
Leve	28 (80)	51 (82)
Moderado	13 (37)	20 (32)
Grave*	12 (34)	28 (45)
	3 (9)	3 (5)
<b>Eventos que ocorreram em ≥4 pacientes em qualquer estudo (%)<sup>a</sup></b>		
Dor de cabeça	1 (3)	10 (16)
Diarreia	2 (6)	9 (15)
Nasofaringite	2 (6)	7 (11)
Náusea	1 (3)	6 (10)
Artralgia	1 (3)	5 (8)
COVID-19	9 (26)	5 (8)

<b>Infecção do trato</b>		
urinário	1 (3)	5 (8)
<b>Dor abdominal</b>	1 (3)	4 (6)
<b>Aumento nível de</b>		
LDH	3 (9)	4 (6)
<b>Tontura</b>	0	4 (6)
<b>Infecção trato</b>		
respiratório	3 (9)	2 (3)
<b>Hemólise de escape</b>	6 (17)	2 (3)

Notas: iC5: inibidores de C5; LDH: lactato desidrogenase.

<sup>a</sup>Contabiliza também pacientes do estudo APPPOINT-PNH (população sem uso prévio de iC5) para o braço de iptacopana.

Fonte: Traduzido de Tabela 2 de Latour et al., 2024 (28).

### **Resultados: período de extensão (48 semanas de acompanhamento) (55)**

Risitano *et al.* publicaram os resultados do APPLY-PNH após 48 semanas de acompanhamento, que contemplam as 24 semanas do período randomizado, seguidas de 24 semanas do período aberto, que permitiu o cross-over dos pacientes do braço inibidor de C5 para iptacopana. Ao todo, 61 dos 62 pacientes do braço iptacopana continuaram o tratamento durante o período de extensão, enquanto 34 dos 35 pacientes no braço de inibidor de C5 mudaram para iptacopana.

As melhorias de eficácia observadas no grupo iptacopana em 24 semanas foram mantidas nas 48 semanas. Os pacientes que mudaram de inibidor de C5 para iptacopana demonstraram resultados semelhantes aos observados no período randomizado.

Os níveis médios de Hb na semana 48 foram de 12,2 g/dL (desvio padrão [DP] 1,6) no grupo de iptacopana e 12,1 g/dL (DP 1,4) no grupo que mudou de inibidor de C5 para iptacopana. A mudança média ajustada em relação à linha de base no grupo de iptacopana foi de +3,35 g/dL para Hb, +9,80 pontos na escala FACIT-Fatigue e -106,26 × 10<sup>9</sup>/L para CAR. No grupo que mudou de inibidor de C5 para iptacopana, a mudança média ajustada em relação à linha de base foi de +3,36 g/dL para Hb, +10,96 pontos na FACIT-Fatigue e -107,95 × 10<sup>9</sup>/L para CAR. Um total de 93,5% dos pacientes no grupo de iptacopana (semanas 2 a 48) e 94,1% no grupo que mudou de inibidor de C5 para iptacopana (semanas 26 a 48) se mantiveram livres de transfusão. Os níveis médios de LDH foram mantidos geralmente abaixo de 1,5 vezes o LSN em ambos os grupos.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento em 48 semanas foram COVID-19 (29,0%), cefaleia (19,4%), diarreia (16,1%) e nasofaringite (14,5%). Três pacientes tiveram eventos vasculares maiores durante o período analisado, mas nenhum foi

associado ao tratamento com iptacopana e todos foram resolvidos sem necessidade de suspensão ou alteração de dose.

Seis dos 62 pacientes do braço iptacopana tiveram hemólise de escape e um paciente do braço inibidor de C5 teve hemólise de escape após a troca para iptacopana. Todos os casos foram resolvidos sem suspensão do tratamento nem modificação de dose. Estes casos foram detalhados em uma publicação de Latour *et al.*, descrita na seção seguinte (54).

Não houve mortes, hemólise grave associada ao tratamento, infecções graves causadas por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* e descontinuações do tratamento por eventos adversos.

### **Resultados: segurança – hemólise de escape (54)**

Após as 48 semanas de acompanhamento dos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH, um total de 136 pacientes receberam iptacopana, com exposição total de aproximadamente 111 anos-paciente. Por se tratar de um desfecho de segurança, foram descritos a seguir os resultados de ambos os estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH.

Neste período, dois pacientes dos 40 do APPOINT-PNH tiveram um evento de hemólise de escape cada e sete pacientes dos 96 do estudo APPLY-PNH tiveram oito eventos. A definição de hemólise de escape utilizada nestes estudos foi a ocorrência  $LDH \geq 1,5$  vez o LSN comparado às duas visitas anteriores e: (a) diminuição de  $Hb \geq 2$  g/dL comparado à última avaliação realizada em até 15 dias; ou (b) presença de sinais e sintomas associados à HPN como hemoglobinúria, crise hemolítica, disfagia ou outros.

A taxa de ocorrência ajustada por exposição foi de 11,0 eventos por 100 anos-paciente no APPLY-PNH (IC 95% 5,2 a 23,3) e 5,2 no APPOINT-PNH (IC 95% 1,3 a 20,5). No período randomizado do APPLY-PNH, seis pacientes dos 35 que receberam inibidor de C5 tiveram 11 eventos, o que representa uma taxa de ocorrência ajustada de 66,9 eventos por 100 anos-paciente (IC 95% 25,0 a 178,9), mais de seis vezes maior que em iptacopana.

Dos 10 eventos de hemólise de escape com iptacopana, todos foram leves ou moderados, exceto um grave, que foi associado a COVID-19 e aparecimento temporário de aglutininas frias. Condições externas amplificadoras do complemento foram identificadas em oito dos 10 eventos.

Nenhum paciente descontinuou iptacopana devido à hemólise de escape, e transfusões de hemácias foram a intervenção mais comum para resolução. Apenas um

paciente recebeu uma dose eculizumabe (900 mg). No grupo inibidor de C5, um de 11 eventos foi grave, e dois estavam associados a condições externas amplificadoras do complemento.

### **Resultados: qualidade de vida (56)**

Risitano *et al.* publicaram uma análise dos desfechos reportados pelos pacientes dos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH, que incluem as avaliações de qualidade de vida através dos instrumentos *FACIT-Fatigue*, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) e *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S). Nesta seção serão descritos apenas os resultados do período randomizado do APPLY-PNH, que contemplam a população de interesse, com total de 95 pacientes, sendo 62 do grupo iptacopana e 33 do grupo inibidor de C5.

Os autores analisaram a mudança dos desfechos de qualidade de vida em relação à linha de base considerando os limiares de mudança significativa modelados através do PGIS. Para *FACIT-Fatigue*, adotou-se o limiar de mudança de 9 pontos como necessário para ser clinicamente significativo, considerando a média dos pacientes que o atingiram nas últimas 4 visitas (dias 126, 140, 156 e 168). No EORTC QLQ-C30, foram consideradas as subescalas mais relevantes para HPN, são elas: física (itens 1-5; limiar de 18 pontos); funcional (itens 6-7; limiar de 18 pontos); e sintomas, que incluem fadiga (itens 10, 12 e 18; limiar de -20 pontos) e dispneia (item 8; limiar de -21 pontos).

Ainda, foram avaliadas as correlações entre os escores do *FACIT-Fatigue* e os níveis de Hb e LDH, mensurados como desfechos primários e secundários do APPLY-PNH.

Mais pacientes do grupo iptacopana atingiram o limiar de mudança clinicamente significativa do escore *FACIT-Fatigue* (51%, IC 95% 43 a 59%), em comparação ao grupo inibidor de C5 (11%, IC 95% 5 a 19%). A diferença entre os grupos foi de 39% (IC 95% 31 a 49%), com superioridade estatisticamente significativa demonstrada para iptacopana ( $p \leq 0,0039$ ) – Tabela 11.

No EORTC QLQ-C30, mais pacientes do grupo iptacopana atingiram o limiar de mudança clinicamente significativa do que no grupo inibidor de C5 para as escalas física (40% vs. 9%, diferença de 31% [IC 95% 25 a 38%]), funcional (39% vs. 15%, diferença de 24% [IC 95% 19 a 29%]), fadiga (49% vs. 14%, diferença de 35% [IC 95% 30 a 40%]) e dispneia (46% vs. 20%, diferença de 26% [IC 95% 21 a 31%]) – Tabela 11.

No APPLY-PNH, o nível de Hb e os escores *FACIT-Fatigue* aumentaram no braço iptacopana em maior proporção que no braço inibidor de C5, enquanto para LDH não

houve diferença estatisticamente significativa. A análise de correlação demonstrou que há correlação estatisticamente significativa entre aumento nos escores FACIT-Fatigue e o aumento no nível de Hb e que não a mudança de LDH.

**Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram os limiares clinicamente significativos para os desfechos de qualidade de vida do APPLY-PNH**

Escala	Limiar clinicamente significativo	Tratamento	Proporção de pacientes que atingiram o limiar (IC 95%) <sup>a</sup>	Razão (IC 95%) <sup>a</sup>
<b>FACIT-Fatigue</b>				
FACIT-Fatigue	9 pontos	iC5	11% (5-19)	-
		Iptacopana	51% (43-59)	4,47 (2,75 – 10,07)
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
Subescala: Físico	18 pontos	iC5	9% (5-13)	-
		Iptacopana	40% (32-48)	4,61 (3,19 – 7,22)
Subescala: Funcional	18 pontos	iC5	15% (10-20)	-
		Iptacopana	39% (31-47)	2,63 (2,12-3,40)
Subescala: Fadiga	- 20 pontos	iC5	14% (9-10)	-
		Iptacopana	49% (41-56)	3,57 (2,81-4,71)
Subescala: Dispneia	- 21 pontos	iC5	20% (14-27)	-
		Iptacopana	46% (38-54)	2,26 (1,89-2,82)

Notas: FACIT: Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*; IC: intervalo de confiança; iC5: inibidor de C5.

<sup>a</sup>A proporção e a razão foram calculadas com base na média dos dias 126, 140, 154 e 168.

Referência: adaptado de Risitano *et al.*, 2023 (56).

### **3.3.3. Avaliação de risco de viés**

A ferramenta RoB 2 foi utilizada para avaliação risco de viés do APPLY-PNH (Figura 10). Todos os desfechos foram avaliados como baixo risco de viés para os domínios de processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados faltantes e relato dos desfechos.

Para o domínio de aferição dos desfechos, a ferramenta indica que estudos abertos possam estar sujeitos a um risco maior de viés. Entretanto, é importante destacar que os desfechos primários do estudo em questão são altamente objetivos e mensuráveis por se tratar de medidas laboratoriais, o que reduz significativamente o impacto de tal viés nos resultados, dados que suas medidas quantitativas são de difícil influência pela percepção do paciente ou do investigador. Além disso, o uso de ferramentas padronizadas de avaliação e técnicas automatizadas garante que a coleta de dados seja precisa e consistente, independentemente do desenho do estudo.

Outro ponto importante a considerar é o fato do protocolo do estudo ser transparente em relação à análise estatística. Quando a análise é pré-definida e protocolada de forma clara e robusta, isso também ajuda a minimizar o risco de viés, garantindo que os resultados sejam avaliados de maneira consistente e imparcial. Portanto, mesmo que o estudo seja aberto, os desfechos primários, por serem objetivos, proporcionam uma base sólida e confiável para a interpretação dos resultados, garantindo a validade das conclusões.

Em complemento, dada a via de administração diferente entre os braços comparados, para a realização do cegamento, os participantes do grupo iptacopana teriam que administrar uma solução intravenosa placebo, o que seria um procedimento invasivo desnecessário, que não afetaria a eficácia e confiabilidade dos desfechos definidos em protocolo.

Neste contexto, os desfechos aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL, Hb  $\geq 12$  g/dL, necessidade de transfusão, CAR, LDH e hemólise de escape foram avaliados como baixo risco viés também para o domínio de aferição dos desfechos e tiveram o risco de viés geral como baixo. Para FACIT-Fatigue, incidência de eventos adversos e incidência de eventos adversos graves, que são desfechos reportados pelos pacientes, considerou-se alto risco de viés neste domínio e, consequentemente, também para a avaliação geral.

	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Proporção de pacientes com aumento de Hb $\geq 2$ g/dL em relação ao basal (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+
Proporção de pacientes com Hb $\geq 12$ g/dL (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+
Proporção de pacientes livres de transfusão (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+
Diferença na contagem absoluta de reticulócitos média (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+
Mudanças percentual nos níveis de LDH em relação ao basal (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+
Mudança do escore FACIT-Fatigue em relação ao basal (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	X	+	X
Incidência de eventos adversos graves (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	X	+	X
Incidência de eventos adversos (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	X	+	X
Incidência de hemólise de escape (de Latour 2024 [APPLY-PNH])	+	+	+	+	+	+

Alto risco de viés Baixo risco de viés

**Figura 10. Avaliação de risco de viés do APPLY-PNH**

Notas: D1: viés no processo de randomização; D2: desvios da intervenção pretendida; D3: viés devido a dados faltantes; D4: viés na aferição dos desfechos; D5: viés no relato dos desfechos.

Referências: foram avaliadas as quatro publicações relacionadas ao APPLY-PNH incluídas nesta revisão (28,54–56).

### 3.3.4. Avaliação da certeza geral da evidência

Para avaliação da certeza geral das evidências, os desfechos delineados na pergunta de pesquisa foram avaliados através da ferramenta GRADE utilizando os dados publicados pelo estudo APPLY-PNH publicados por de Latour *et al.* (28).

No relatório de recomendação de ravulizumabe para HPN, os desfechos considerados críticos foram transfusões evitadas e hemólise de escape, enquanto a normalização de LDH, incidência de eventos adversos e qualidade de vida foram classificados como importantes (17).

Alinhado a isto, para a avaliação de iptacopana, propõe-se a classificação dos desfechos proporção de pacientes livres de transfusão e incidência de hemólise de escape como críticos. Em complemento, considerando a correlação entre os desfechos de Hb e qualidade de vida, propõe-se a classificação dos desfechos de proporção de pacientes que apresentaram aumento de Hb  $\geq 2$  g/dL e de pacientes que atingem Hb  $\geq 12$  g/dL como críticos (58). Os demais desfechos foram considerados importantes.

Para os desfechos associados à Hb, necessidade transfusional, LDH, CAR e hemólise de escape, a certeza geral da evidência foi considerada alta. Para FACIT-*Fatigue*, eventos adversos e eventos adversos graves, a certeza geral da evidência foi rebaixada para "moderada", devido à classificação de "grave" em risco de viés, conforme avaliação pela ferramenta RoB 2.

**Tabela 12. Avaliação de certeza da evidência pela ferramenta GRADE**

Avaliação de certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Proporção de pacientes com aumento de Hb <math>\geq 2</math> g/dL em relação ao basal</b>									
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 82% (51/60 pacientes). <b>iC5:</b> 2% (0/35 pacientes). <b>Diferença:</b> 80 pontos percentuais (IC 95%: 71-88; p<0,001).	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Proporção de pacientes com Hb <math>\geq 12</math> g/dL</b>									
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 69% (42/60 pacientes). <b>iC5:</b> 2% (0/35 pacientes). <b>Diferença:</b> 67 pontos percentuais (IC 95% 56-77; p<0,001).	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Proporção de pacientes livres de transfusão</b>									
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 95% (59/62 pacientes). <b>iC5:</b> 26% (14/35 pacientes). <b>Diferença:</b> 69 pontos percentuais (IC 95% 51-89; p<0,001).	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Diferença na contagem absoluta de reticulócitos média</b>									
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> $-115,8 \times 10^9/L$ (IC 95% -126,4 a -105,2). <b>iC5:</b> $0,3 \times 10^9/L$ (IC 95% -13,0 a 13,7). <b>Diferença:</b> $-116 \times 10^9/L$ (IC 95% 132,0 a -100,3; p<0,001).	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Mudanças percentual nos níveis de LDH em relação ao basal</b>									

Avaliação de certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> -3,5% (IC 95% -10,0 a 3,4). <b>iC5:</b> -2,4% (IC 95% -10,8 a 6,7).	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Mudança do escore FACIT-Fatigue em relação ao basal</b>									
1	ECR	grave**	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 8,6 pontos (IC 95% 6,7 a 10,5) <b>iC5:</b> 0,3 pontos (IC 95% -2,2 a 2,8) <b>Diferença:</b> 8,3 pontos (IC 95% 5,3 a 11,3; P<0,001).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Incidência de eventos adversos graves</b>									
1	ECR	grave**	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 5% (3/62 pacientes). <b>iC5:</b> 9% (3/35 pacientes).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Incidência de eventos adversos</b>									
1	ECR	grave**	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 82% (51/62 pacientes). <b>iC5:</b> 80% (28/35 pacientes).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Incidência de hemólise de escape</b>									
1	ECR	não grave*	não grave	não grave	não grave <sup>#</sup>	nenhum	<b>Iptacopana:</b> 2/62 pacientes; taxa anualizada ajustada: 0,1 (IC 95% 0,0-0,3). <b>iC5:</b> 6/35 pacientes; taxa anualizada ajustada: 0,7 (IC 95% 0,3-1,7). <b>Razão de taxa anualizada ajustada:</b> 0,1 (IC 95% 0,0-0,6; p=0,006).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Notas: Hb: hemoglobina; iC5: inibidor de C5; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado.

\*. Apesar da ausência de cegamento, são desfechos objetivos mensurados por medidas laboratoriais; \*\* Risco de viés avaliado como alto devido por serem desfechos reportados por pacientes. <sup>#</sup>Imprecisão não foi considerada por tratar-se de doença ultrarrara.

### **3.3.5. Evidências adicionais**

Duas evidências adicionais que foram excluídas por não apresentarem comparação entre iptacopana e os inibidores de C5 foram consideradas relevantes para este PTC, são elas: uma análise da experiência dos pacientes que receberam tratamento com iptacopana; e uma revisão sistemática com comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana.

#### ***3.5.5.1. Experiência dos pacientes em tratamento com iptacopana (59)***

Castro *et al.* conduziram entrevistas com 22 pacientes em tratamento com iptacopana que estavam inscritos do estudo de extensão do APPLY-PNH e APPOINT-PNH nos Estados Unidos, Reino Unido, França, Itália e Alemanha.

Após o consentimento, foi realizada uma entrevista qualitativa com duração de 30 minutos, conduzida por entrevistadores independentes, no idioma nativo do paciente. A entrevista utilizou um questionário semiestruturado com perguntas abertas sobre a doença e experiência com o tratamento, incluindo satisfação e preferência.

As principais melhorias reportadas pelos pacientes após o início do tratamento com iptacopana foram fadiga (n=13/13, 100%), cansaço (n=11/12, 91,7%), baixa energia (n=10/10, 100%), habilidade de trabalhar (n=5/8, 62,5%), habilidade de andar (n=4/8, 50%) e sentimento de infelicidade (n=7/8, 87,5%).

Entre os atributos de tratamento com iptacopana, 81,8% relataram gostar da conveniência do tratamento oral, 59,1% da eficácia e 36,4% da redução da quantidade de consultas médicas. Entre os 18 pacientes que foram questionados sobre a preferência entre iptacopana ou o tratamento prévio com eculizumabe ou ravulizumabe, todos preferiram iptacopana.

No geral, 63,6% reportaram estar muito satisfeitos e 36,3% satisfeitos com o tratamento.

#### ***3.5.5.2. Comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana (60)***

Kulasekararaj *et al.* conduziram uma comparação indireta ajustada por pareamento entre iptacopana e pegcetacoplana, em pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5, utilizando os ensaios clínicos APPLY-PNH, que avaliou iptacopana, e PEGASUS, que avaliou pegcetacoplana.

O ensaio clínico PEGASUS foi um estudo randomizado aberto, multicêntrico, de fase III que avaliou a eficácia e segurança de pegcetacoplana comparado a eculizumabe em pacientes que estavam em tratamento com eculizumabe por pelo menos três meses e que apresentassem nível de Hb <10,5 g/dL (31).

Foram realizadas comparações indiretas ajustadas por pareamento não ancoradas utilizando os dados individuais dos pacientes do APPLY-PNH (braço iptacopana, n=62) e os dados agregados do PEGASUS (braço pegcetacoplana, n=41).

Os pacientes do APPLY-PNH que não cumprissem os critérios de inclusão do PEGASUS foram excluídos da análise. Os pacientes incluídos foram ponderados para pareamento às características da população do PEGASUS em dois cenários: a) ajuste para os parâmetros Hb na linha de base, sexo e necessidade de transfusão nos 12 meses antes da inclusão; e b) Hb na linha de base, sexo, necessidade de transfusão nos 12 meses antes da inclusão, CAR no recrutamento, LDH na linha de base e idade.

Os desfechos avaliados foram alteração de Hb entre a linha de base e o dia 140 e necessidade de transfusão entre o dia 29 e o dia 140. A definição dos desfechos e os períodos de avaliação do APPLY-PNH foram ajustados para alinhamento aos do PEGASUS.

Um total de oito pacientes da coorte do APPLY-PNH foram excluídos da análise por não cumprirem os critérios de inclusão do PEGASUS. Após o ajuste e ponderação, o tamanho efetivo de amostra do APPLY-PNH foi de 16 para o cenário A e 15 para o cenário B.

No cenário A, a mudança de Hb entre a linha de base e o dia 140 foi de +3,66 (IC 95% +3,33, +4,04) para iptacopana e +2,37 (IC 95% +1,66, +3,08) para pegcetacoplana. A diferença média estimada entre os tratamentos foi de 1,31 (IC 95% 0,52-2,10; p<0,001). No cenário B, a diferença média foi de 1,01 (IC 95% 0,21-1,82; p=0,014).

A porcentagem de pacientes que permaneceram livres de transfusões foi estimada em 96,2% para iptacopana e 85,4% para pegcetacoplana no cenário A. A razão de chances de iptacopana vs. pegcetacoplana foi de 9,17 (IC 95% 1,59-52,89; p=0,013). No cenário B, as proporções foram de 96,7% e 85,4%, respectivamente (razão de chances 12,71 [IC 95% 1,87-86,22; p=0,009]) (Tabela 13).

**Tabela 13. Resultados da comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana**

Desfecho	Cenário A		Cenário B	
	Iptacopana	Pegcetacoplana	Iptacopana	Pegcetacoplana
<b>Mudança de Hb*</b>	+3,66 (IC 95%)	+2,37 (+1,55, +3,08)	+3,38 (+2,99, +3,77)	+2,37 (+1,86, +3,08)
<b>Diferença média (IC 95%; valor-p)</b>		1,31 (0,52-2,10; p<0,001)		1,01 (0,21-1,82; p=0,014)
<b>% de pacientes livres de transfusão**</b>	96,2%	85,4%	96,7%	85,4%
<b>Razão de chances (IC 95%; valor-p)</b>	9,17 (IC 95% 1,59-52,89; p=0,013)		12,71 (IC 95% 1,87-86,22; p=0,009)	

Notas: \*Mudança entre o valor na linha de base e o dia 140, excluindo dados pós-transfusão. \*\*Entre os dias 29 e 140 Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confiança.  
Referência: adaptado de Kulasekararaj *et al.*, 2024 (60).

### **3.4. Discussão das evidências científicas**

Os resultados do APPLY-PNH demonstraram a superioridade de iptacopana comparada aos inibidores de C5 no aumento significativo e normalização do nível de Hb e redução da necessidade transfusional em pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e que apresentavam Hb <10 g/dL (28). De acordo com a classificação de resposta proposta pelo EBMT, após 24 semanas de tratamento com iptacopana, 71,0% atingiram resposta completa, 25,8% resposta boa e apenas 3,2% se mantiveram em resposta menor, enquanto para os inibidores de C5, apenas 2,9% atingiram resposta boa, enquanto os demais se mantiveram com resposta parcial (54,3%), menor (31,4%) ou sem resposta (11,4%).

De acordo com a análise publicada por Panse *et al.*, há relação estatisticamente positiva entre o aumento do nível de Hb e a melhora do escore de fadiga para pacientes com HPN (38), relação também já elucidada em outras doenças caracterizadas por anemia (38,61,62).

Este fator reforça os desfechos do APPLY-PNH, que também demonstraram a superioridade de iptacopana em relação aos inibidores de C5 na melhora da qualidade vida. Para o escore FACIT-Fatigue, 51% dos pacientes do grupo iptacopana apresentaram aumento de pelo menos 9 pontos, comparado a apenas 11% do grupo inibidor de C5 (56). Ainda, o escore médio do grupo iptacopana se estabilizou a partir da semana 6 e atingiu o valor médio relatado em uma população geral sem a doença nos Estados Unidos (28,57).

Em relação à segurança, iptacopana apresentou menor incidência de eventos adversos graves do que os inibidores de C5, além de não apresentar nenhuma morte, infecção por bactérias encapsuladas ou descontinuação do tratamento por evento adverso durante o período randomizado (28), o que se manteve consistente na análise final do estudo, com 48 semanas de acompanhamento (55). Em complemento, iptacopana teve menor incidência de hemólise de escape do que os inibidores de C5, sendo que nenhum foi associado a algum fator farmacocinético que indicasse falta de adesão ou administração inadequada (54).

A avaliação de risco de viés pela ferramenta RoB 2 considerou que os desfechos primários associados à Hb e os desfechos secundários associados a LDH, transfusões de sangue e CAR são obtidos por medidas objetivas e pouco influenciadas pela ausência de cegamento e; portanto, os avaliou como baixo risco de viés. Para os desfechos reportados por pacientes, o risco foi considerado alto. Porém, é importante ressaltar que há uma correlação bem estabelecida na literatura entre o nível de Hb e

melhoria de qualidade de vida mensurada pelo instrumento FACIT-*Fatigue*, o que também foi observado no APPLY-PNH (38).

Como consequência, pela ferramenta GRADE, a certeza geral da evidência variou de moderada a alta, posto que não há outros pontos de atenção ao desenho do estudo.

Outros inibidores do complemento foram recentemente aprovados pela ANVISA para o tratamento da HPN, mas ainda não estão incorporados ao SUS. A pegcetacopiana, avaliada pela CONITEC em 2024 para indicação similar à solicitada neste processo e não recomendada para incorporação ao SUS, é um medicamento de infusão subcutânea através de bomba de infusão (30). Em uma comparação indireta publicada por Kulasekararaj *et al.*, a iptacopana apresentou maior incremento no nível de Hb e maior probabilidade de manter os pacientes livres de transfusão (60). Além disso, o estudo clínico de fase 3 de pegcetacopiana relatou casos de hemólise de escape em 10% dos pacientes tratados, sendo que parte destes levou à descontinuação do tratamento (31). A danicopana, ainda não avaliada pela CONITEC, tem sua indicação restrita a pacientes que apresentem hemólise extravascular apesar do tratamento com inibidor de C5 e sua administração deve ser realizada em combinação, sem descontinuar o inibidor de C5 (26). Por sua vez, o crovalimabe, também ainda não avaliado pela CONITEC, é um inibidor de C5, cuja eficácia foi avaliada como não-inferior ao eculizumabe e; portanto, não demonstrou eficácia em aumento ou normalização de Hb na população específica pleiteada nesta submissão (27).

Por fim, não há barreiras significativas para a implementação de iptacopana no SUS, posto que o medicamento é administrado em monoterapia por via oral, o que facilita o uso domiciliar, e os procedimentos de monitoramento necessários já estão contemplados no PCDT vigente.

Frente às evidências apresentadas, solicita-se a incorporação de iptacopana ao SUS, para o tratamento de pacientes adultos com HPN, previamente tratados com inibidor de C5, que apresentem Hb <10 g/dL.

## **4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE**

### **4.1. Objetivo**

O objetivo desta avaliação foi determinar a relação custo-efetividade de iptacopana, em comparação com os inibidores de C5, para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e que apresentem Hb <10 g/dL, sob a perspectiva do SUS.

### **4.2. Métodos**

#### **4.2.1. Tipo de análise**

A partir das evidências científicas descritas no PTC que acompanha esta submissão, pode-se concluir que a iptacopana apresentou eficácia superior aos inibidores de C5 para a população-alvo. O benefício clínico incremental da iptacopana foi o aumento e normalização do nível de Hb, redução da necessidade transfusional e melhora da qualidade de vida (28).

Portanto, considerou-se que uma análise de custo-utilidade (ACU) seria a metodologia mais adequada para condução desta avaliação econômica, tendo como medida de efetividade anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) e o resultado expresso como razão de custo-utilidade incremental (RCUI).

#### **4.2.2. Perspectiva**

Esta análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

#### **4.2.3. População alvo**

A população-alvo consiste em pacientes adultos com HPN tratados com inibidor de C5 que permanecem com Hb <10g/dL. Essa população é consistente com a população recrutada para o estudo de fase 3 de iptacopana, APPLY-PNH (28).

As características demográficas e clínicas basais da população simulada no modelo foram extraídas no APPLY-PNH e estão descritas na Tabela 14 (28).

**Tabela 14. Características dos pacientes simulados no modelo**

Parâmetro	Valor
<b>Idade média (DP), anos</b>	51 (16,8)
<b>Proporção sexo masculino (%)</b>	30,9%
<b>Peso corporal médio (DP), em kg</b>	71,6 (18,8)
<b>Proporção de pacientes por categoria de peso*</b>	$\geq 40 \text{ a } <60 \text{ kg}$ : 26,8% $\geq 60 \text{ a } <100 \text{ kg}$ : 66,0% $\geq 100 \text{ kg}$ : 7,2%

Notas: DP: desvio padrão.

\*As categorias de peso são usadas para calcular os custos de aquisição do medicamento ravulizumabe, cuja posologia varia com o peso corporal.

Referência: extraído de Latour *et al.*, 2024 (28)

#### **4.2.4. Intervenção**

Iptacopana monoterapia, em regime contínuo de 200 mg duas vezes ao dia, via oral.

#### **4.2.5. Comparadores**

Atualmente, os inibidores de C5 eculizumabe e ravulizumabe estão incorporados ao SUS para o tratamento da HPN. Ambos os medicamentos são recomendados para pacientes que apresentem alta atividade da doença, definida como LDH  $>1,5$  vezes o LSN (16,18).

A população pleiteada para incorporação de iptacopana contempla pacientes que estão em tratamento com inibidor de C5 e que, apesar do tratamento, ainda apresentam Hb  $<10$  g/dL. Portanto, os comparadores selecionados para esta avaliação foram eculizumabe e ravulizumabe, considerando que a Hb  $<10$  g/dL, com LDH  $<1,5$  vezes o LSN, não configuram critérios de interrupção do tratamento com inibidor de C5.

#### **4.2.6. Horizonte temporal**

Um horizonte temporal ao longo da vida foi selecionado, dado que a HPN é uma doença crônica cuja expectativa de vida é semelhante à da população sem a doença quando adequadamente tratada com inibidor de complemento (33,34).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), a expectativa de vida no Brasil é estimada em 76,4 anos (63). Considerando que a idade média de entrada dos pacientes no APPLY-PNH foi de 51,0 anos (28), adotou-se um tempo horizonte de 25 anos para a condução desta avaliação.

#### **4.2.7. Duração dos ciclos**

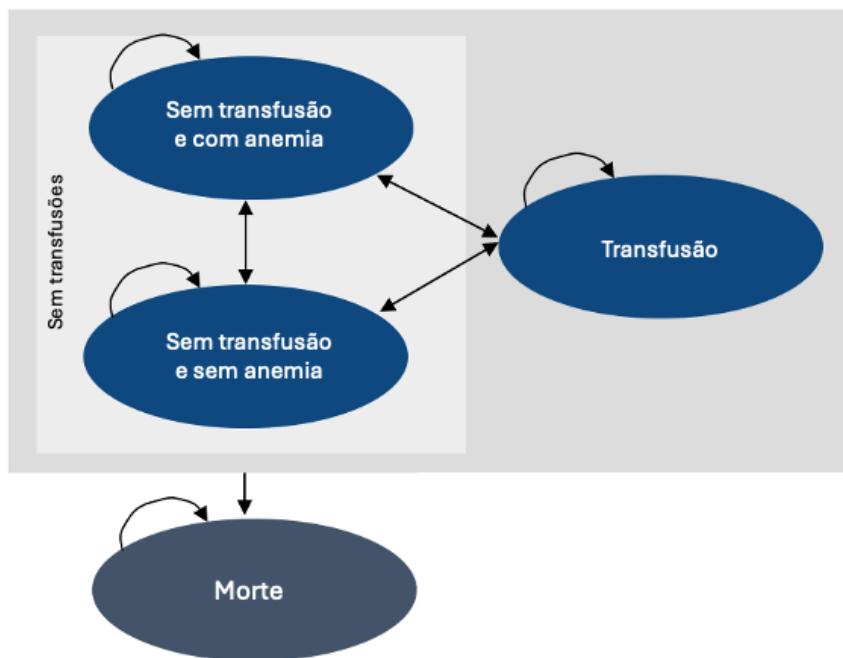
Foram adotados ciclos de 28 dias (4 semanas) para capturar as variações de posologia entre os tratamentos com inibidor de C5. Foi realizada correção de meio ciclo ao cálculo dos custos e AVAQs acumulados ao longo de cada ciclo.

#### **4.2.8. Taxa de desconto**

Conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, os custos e AVAQs foram descontados a uma taxa de 5% (64).

#### **4.2.9. Estrutura do modelo**

Para simular o curso clínico da HPN na população de interesse, foi construído um modelo semi-Markov com quatro estados de saúde: a) sem transfusão e sem anemia; 2) sem transfusão e com anemia; 3) transfusão; e 4) morte (Figura 11). Para definição de anemia, foi adotado o limiar de Hb <10 g/dL, conforme o critério de inclusão do APPLY-PNH (28).



**Figura 11. Estrutura do modelo**

A distribuição dos pacientes na entrada no modelo foi alinhada às características dos pacientes na entrada APPLY-PNH; portanto, 74,2% dos pacientes iniciam no estado sem transfusão e com anemia e 25,8% no estado transfusão.

A cada ciclo, os pacientes podem permanecer em seu estado de saúde atual ou se moverem para outro estado de saúde com base em probabilidades de transição derivadas do APPLY-PNH.

#### **4.2.10. Probabilidades de transição**

As probabilidades de transição entre os estados “com anemia e sem transfusão”, “transfusão” e “sem anemia e sem transfusão” foram derivados dos dados individuais dos pacientes (DIP) do período randomizado do APPLY-PNH. Posto que o braço controle do APPLY-PNH incluía eculizumabe ou ravulizumabe, e que a eficácia comparativa destes medicamentos é considerada não-inferior (65), foram adotadas as mesmas probabilidades para ambos.

A definição de necessidade de transfusão seguiu o mesmo critério pré-estabelecido no protocolo do APPLY-PNH e, para estimativa da probabilidade de transição, foi considerado o recebimento de transfusão de concentrado de hemácias dentro de quatro semanas antes de uma visita ao estudo.

Para derivar as probabilidades de transição entre os estados a cada ciclo foi utilizado um modelo de regressão logística multinomial a partir dos DIP, conforme a metodologia reportada por Hakimi *et al.* (66). Neste modelo, a variável dependente foi o estado de saúde e os fatores utilizados como variáveis independentes foram o estado de saúde quatro semanas antes, o tratamento recebido e o tempo desde a primeira dose.

Assim, o modelo foi utilizado para estimar os estados de saúde a cada 28 dias (ou seja, nos dias 28, 56, 84, 112, 140 e 168), alinhado à duração dos ciclos do modelo, conforme o tratamento recebido, o estado anterior e o tempo de tratamento. Para chegar às probabilidades aplicadas ao modelo (Tabela 15), utilizou-se a média ao longo do período de 24 semanas.

Presumiu-se que o efeito do tratamento observado durante esse período foi mantido ao longo de toda a duração do tratamento para cada comparador. Essa suposição foi aplicada a todos os tratamentos no modelo e, portanto, não favorece um tratamento em detrimento de outro, além disso, essa abordagem está alinhada às demais avaliações econômicas de HPN avaliadas pela CONITEC e pelo NICE (29,30,46). Em complemento, os dados finais do estudo APPLY-PNH, com

acompanhamento de 48 semanas, demonstraram a manutenção do benefício observado no período randomizado (55).

**Tabela 15. Probabilidades de transição aplicadas ao modelo**

De	Para		
	Sem transfusão e com anemia	Sem transfusão e sem anemia	Transfusão
<b>Iptacopana</b>			
Sem transfusão e com anemia	28,5%	67,2%	4,3%
Sem transfusão e sem anemia	7,1%	92,9%	0,0%
Transfusão	26,6%	59,1%	14,3%
<b>Eculizumabe/ravulizumabe</b>			
Sem transfusão e com anemia	61,3%	8,2%	30,5%
Sem transfusão e sem anemia	51,6%	48,4%	0,0%
Transfusão	28,6%	4,6%	66,8%

#### **4.2.11. Descontinuação do tratamento**

Não houve descontinuação de tratamento por evento adverso em nenhum dos braços do APPLY-PNH. Apenas uma paciente em tratamento com iptacopana descontinuou o tratamento devido a gestação (28). Frente a isto, neste modelo não foram aplicadas taxas de descontinuação e o tratamento em ambos os braços foi considerado contínuo ao longo de todo o tempo horizonte.

#### **4.2.12. Eventos adversos**

No APPLY-PNH, apenas 3 pacientes tratados com inibidor de C5 (9%) e 3 tratados com iptacopana (5%) apresentaram eventos adversos graves. O único evento adverso grave que teve incidência  $\geq 5\%$  foi COVID-19, no braço inibidor de C5. Dada a raridade dos eventos, a temporalidade dos eventos de COVID-19, posto que o APPLY-PNH ocorreu durante a pandemia, e ao fato de que nenhum evento adverso associado ao tratamento levou à morte ou descontinuação em nenhum dos braços, não foram incluídos custos ou decréscimos de utilidade associados a eventos adversos no modelo (28).

Por outro lado, a ocorrência de hemólise de escape diferiu entre os braços. Nas 24 semanas do período randomizado, houve dois eventos no braço iptacopana (3%), sendo um leve e um moderado, não associado ao tratamento pelo investigador; e seis no braço inibidor de C5 (17%), sendo um grave.

Por tratar-se de um evento de interesse especial em HPN tratada com inibidor de complemento, esta incidência foi aplicada ao modelo. O manejo dos casos ocorridos no APPLY-PNH limitou-se a realização de transfusão, quando necessário. Uma vez que os eventos de transfusão já estão capturados no modelo, não foram considerados custos adicionais para o manejo de evento.

Entretanto, considerando que a maioria dos pacientes que tiveram o evento apresentaram sintomas característicos da HPN, foi incluído um decréscimo de utilidade de -0,4 por 6 dias, por evento, conforme empregado por O'Connell *et al* (67).

#### **4.2.13. Mortalidade**

A mortalidade associada à HPN está diretamente correlacionada à hemólise intravascular e ao risco de eventos tromboembólicos, cuja medida é realizada através do LDH. Diversos estudos evidenciaram a correlação entre o LDH >1,5 vezes o LSN e o aumento do risco de trombose. Höchsmann *et al.* analisaram o registro internacional de pacientes com HPN e demonstraram que o aumento do LDH >1,5 vezes o LSN levou a um *overall ratio* de 2,31 para eventos tromboembólicos quando avaliado como fator de risco único e 6,23 quando associado a pelo menos dois critérios de alta atividade de doença, quando comparados ao LDH <1,5 vezes o LSN. Lee *et al.* mostraram que, quando comparado a população geral com idade e gênero correspondentes, o LDH >1,5 vezes o LSN leva a um aumento de 4,8 vezes o risco de mortalidade, enquanto pacientes com LDH <1,5 vezes o LSN tem taxa de mortalidade similar à da população geral (68,69).

A partir da implementação do tratamento com inibidores de C5, sua eficácia mantém o LDH dentro da referência de <1,5 vezes o LSN, que indica a minimização do risco de morte. Como consequência, os dados de sobrevida em longo prazo demonstram que pacientes com HPN tratados com inibidor de complemento têm sobrevida comparável à da população sem a doença ajustada por idade (33,34).

Para entrada no APPLY-PNH, os pacientes deveriam estar com tratamento estável com inibidor de C5 por pelo menos 6 meses, o que significa que deveriam apresentar LDH <1,5 vezes o LSN. No período randomizado, demonstrou-se que a eficácia de iptacopana foi não-inferior aos inibidores de C5 em manter o LDH <1,5 vezes o LSN, o que foi também mantido no período de extensão (28,55).

Neste cenário, não foi considerada taxa de mortalidade específica para HPN no modelo e aplicou-se a taxa mortalidade aplicada da população geral para todos os estados de saúde, baseada nas Tábuas de Mortalidade relacionadas à idade e sexo do IBGE (63).

#### **4.2.14. Utilidade**

As utilidades utilizadas no modelo foram extraídas do APPLY-PNH. Um dos instrumentos aplicados para avaliação da qualidade de vida neste estudo foi o EQ-5D-5L, aplicado em diferentes visitas ao longo das 24 semanas do período randomizado (dias 1, 14, 42, 84, 126, 140, 154 e 168). A partir destas respostas, foram mapeadas as utilidades EQ-5D-3L por tratamento e por estado de saúde utilizando a função de Alava *et al.* (70).

Para definir as utilidades aplicadas à esta ACU, foi construído um modelo linear misto para medidas repetidas. Na construção do modelo, foram avaliadas como variáveis as utilidades derivadas do dia 1 e de cada visita subsequente, estado de saúde, tratamento, sexo e idade. Para seleção das variáveis que melhorariam o *fit* estatístico do modelo foram utilizados os critérios de informação de Akaike e Bayesiano. Entre elas, sexo e idade foram as únicas que não aprimoraram o *fit* do modelo e, portanto, não foram incluídas.

Além disso, para aumentar o tamanho amostral de respostas, foi também avaliada a inclusão das utilidades derivadas do EQ-5D-5L coletado em pacientes que receberam iptacopana no APPOINT-PNH. O modelo indicou que as diferenças das respostas entre os braços iptacopana do APPLY-PNH e APPOINT-PNH são pequenas e as parametrizou especificamente por estudo.

Os coeficientes utilizados na regressão estão descritos na Tabela 16.

**Tabela 16. Coeficientes do modelo linear misto para medidas repetidas para utilidades**

Covariável	Coeficiente (EP)	IC 95%
<i>Intercept</i>	0,788 (0,028)	0,733 a 0,843
Estado de saúde (referência: Transfusão)		
Sem transfusão e com anemia	0,008 (0,014)	-0,020 a 0,036
Sem transfusão e sem anemia	0,024 (0,016)	-0,008 a 0,056
Tratamento (iptacopana vs. iC5)	0,075 (0,022)	0,032 a 0,118
Visita de acompanhamento (referência: Dia 168)		
Dia 1	-0,079 (0,016)	-0,111 a -0,048
Dia 14	-0,029 (0,014)	-0,056 a -0,001
Dia 42	-0,015 (0,013)	-0,041 a 0,011
Dia 84	-0,004 (0,013)	-0,030 a 0,022
Dia 126	-0,013 (0,013)	-0,039 a 0,013
Dia 140	-0,019 (0,013)	-0,045 a 0,007
Dia 154	-0,010 (0,013)	-0,037 a 0,016
Utilidade base	0,488 (0,038)	0,413 a 0,563
APPLY-PNH vs. APPOINT-PNH	-0,017 (0,018)	-0,053 a 0,018

Notas: EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; iC5: inibidor de C5.

A partir deste modelo foram derivadas as utilidades específicas por tratamento e estado de saúde aplicadas à ACU e descritas na Tabela 17.

**Tabela 17. Utilidades aplicadas ao modelo**

Estado de Saúde	Iptacopana (EP)	Inibidor de C5 (EP)
Sem transfusão e com anemia	0,820 (0,008)	0,738 (0,016)
Sem transfusão e sem anemia	0,876 (0,004)	0,791 (0,034)
Transfusão	0,791 (0,015)	0,695 (0,021)

Notas: EP: erro padrão

#### **4.2.15. Uso de Recursos e Custos**

Foram incluídos os custos médicos diretos, que incluem o tratamento medicamentoso, administração, profilaxia, monitoramento da doença e transfusão.

##### ***Tratamento medicamentoso***

Conforme descrito na Seção 2.5, o preço proposto para incorporação de iptacopana é de R\$ 85.984,64 para a apresentação de 200 mg com 56 cápsulas duras (R\$ 1.535,44 por cápsula), que corresponde a 28 dias de tratamento (1 ciclo do modelo). Este preço já considera os 12% de PIS/COFINS e 18% de ICMS e representa um desconto de 32% em relação ao PMVG 18%.

Para o cálculo dos custos de aquisição de eculizumabe e ravulizumabe, considerou-se a posologia indicada em bula e PCDT (16,18,20,21). Posto que a população-alvo deste dossiê já está em tratamento com inibidor de C5, foi adotada a posologia apenas da etapa de manutenção.

Para eculizumabe, a dose indicada para adultos é de 900 mg por infusão intravenosa a cada 14 dias (21). O contrato nº. 98/2025 entre o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) e a Multicare Pharmaceuticals LLC estabelece a compra de 64.874 frascos com 300 mg de eculizumabe a R\$ 15.081,70 cada (71).

Para ravulizumabe, a dose indicada é definida por faixa peso corporal. A população foi estratificada conforme as características dos pacientes incluídos no APPLY-PNH, em que 27% possuíam peso  $\geq 40\text{kg}$  e  $< 60\text{kg}$  e receberiam 3.000 mg a cada 8 semanas, 66% estavam entre 60kg e  $< 100\text{kg}$  e receberiam 3.300 mg a cada 8 semanas, e 7% estariam  $\geq 100\text{ kg}$  e receberiam 3.600 mg a cada 8 semanas (20,28).

Ainda não há contrato estabelecido para aquisição de ravulizumabe, portanto, adotou-se o preço proposto em seu relatório de recomendação final de incorporação,

de R\$ 14.778,40 para o frasco contendo 300 mg de ravulizumabe e de R\$ 54.187,48 para o frasco contendo 1.100 mg de ravulizumabe (17).

Os parâmetros de uso de recursos e custos de medicamentos aplicados ao modelo estão sumarizados na Tabela 18.

**Tabela 18. Custo de aquisição dos medicamentos**

Medicamento	Apresentação	Preço	Posologia	Custo anual
Iptacopana	200 mg x 56 CAP	R\$ 85.984,64	200 mg 2x/dia, via oral	R\$ 1.120.871
Eculizumabe	Frasco-ampola 300 mg	R\$ 15.081,70 <sup>1</sup>	900 mg / 14 dias, IV	R\$ 1.176.373
Ravulizumabe	Frasco-ampola 300 mg	R\$ 14.778,40 <sup>2</sup> (49,26 por mg)	3.000 mg / 8 semanas, IV (27% dos pacientes)	R\$ 1.056.656
	Frasco-ampola 1.100 mg	R\$ 54.187,48 <sup>2</sup> (49,26 por mg)	3.300 mg / 8 semanas, IV (66% dos pacientes)	3.600 mg / 8 semanas, IV (7% dos pacientes)

Notas: CAP: cápsulas duras; IV: intravenoso.

Referências: <sup>1</sup>BRASIL, 2025 (71); <sup>2</sup>CONITEC, 2024 (17).

## **Administração**

Para cada administração de eculizumabe ou ravulizumabe, por serem via intravenosa, foi atribuído o custo correspondente ao procedimento 03.01.10.001-2 “Administração de medicamento na atenção especializada” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Este custo, assim como os demais extraídos do SIGTAP e descritos nas seções a seguir, foram multiplicados pelo fator de correção de 2,8 para compor os gastos das três esferas do SUS, conforme o documento “Contas do SUS” e aplicação prévia em avaliações recentes realizadas pela CONITEC (72–74). Na análise de sensibilidade determinística, considerou-se como limite inferior o custo dos procedimentos sem o fator de correção.

O custo do procedimento é de R\$ 0,63 e, com o fator de correção, R\$ 1,76.

Para iptacopana, por se tratar de um medicamento oral, não foram incluídos custos de administração.

## **Profilaxia**

Conforme indicado nas bulas dos inibidores de complemento, é necessária a realização de profilaxia contra infecções por bactérias encapsuladas. Para eculizumabe e ravulizumabe, é mandatória a vacinação contra *Neisseria meningitidis* (20,21). Para iptacopana, são obrigatórias as vacinações contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, e é indicada a vacinação contra HiB conforme

disponibilidade (24). O relatório preliminar de atualização do PCDT de HPN estabelece que todas estas vacinas estão disponíveis no SUS para pacientes com HPN (18).

O esquema vacinal foi extraído do relatório do PCDT e do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES) e validado por um médico hematologista brasileiro especialista em HPN, com atuação no SUS (75).

Para *Neisseria meningitidis*, considerou-se a vacina MenACWY, incorporada ao SUS após a incorporação de eculizumabe. A vacina meningocócica B foi avaliada no mesmo momento, mas teve recomendação final de não incorporação e, portanto, também não foi considerada neste modelo (76). Conforme o Manual dos CRIES, recomenda-se uma dose a cada 5 anos (75). O preço unitário da MenACWY foi de R\$ 100,07, extraído do contrato nº. 78/2025 do DLOG (77).

Para *Streptococcus pneumoniae*, o Manual dos CRIES indica para adultos uma dose da VPC13, seguida de uma dose de VPP23 8 semanas após a VPC13, seguida de reforço a cada 5 anos (75). O preço unitário da VPC13 foi de R\$ 84,22, extraído do contrato nº. 344/2024 do DLOG (78). Para a VPP23, o preço unitário foi de R\$ 38,36, extraído do contrato nº. 100/2019 (79).

Apesar de a vacina contra HiB ser indicada em bula de iptacopana conforme disponibilidade, considerou-se também a sua realização para este modelo (24). O Manual dos CRIES indica a realização de duas doses com 4-8 semanas de intervalo (75). Não foram encontrados contratos públicos do DLOG e nem compras públicas da vacina HiB no Banco de Preços em Saúde (BPS). Neste caso, adotou-se o PMVG com 18% de ICMS da “VACINA HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (CONJUGADA)”, conforme lista CMED de abril de 2025 (R\$ 36,11 por dose) (45).

Para todos os inibidores do complemento, a antibioticoprofilaxia é indicada até 2 semanas após a administração da vacina, caso o tratamento precise ser iniciado antes. Sua continuidade após a vacinação é avaliada a critério médico (20,21,24). De maneira conservadora, assumiu-se que todos os pacientes tratados com iptacopana, eculizumabe ou ravulizumabe receberão antibioticoprofilaxia por todo o tratamento.

Para definição do regime utilizado foi consultado um médico especialista em HPN com atuação no SUS. Considerou-se a utilização de amoxicilina + clavulanato, na dose de 500 mg + 125 mg a cada 8 horas. O preço foi extraído da média ponderada de compras públicas reportada no BPS para o período 15/10/2023 a 15/04/2025, de R\$ 1,4145 por comprimido.

**Tabela 19: Profilaxia – recursos incluídos no modelo**

Recurso	Indicação <sup>1-3</sup>	Posologia <sup>4</sup>	Custo
<b>Vacina MenACWY</b>	Eculizumabe Ravulizumabe Iptacopana	1 dose a cada 5 anos	R\$ 100,07 por dose <sup>5</sup>
<b>VPC13</b>	Iptacopana	1 dose antes do início do tratamento	R\$ 84,22 por dose <sup>6</sup>
<b>VPP23</b>	Iptacopana	1 dose após a VPC13, seguida de 1 dose a cada 5 anos	R\$ 38,36 por dose <sup>7</sup>
<b>Vacina HiB</b>	Iptacopana*	2 doses com 4-8 semanas de intervalo	R\$ 36,11 por dose <sup>8</sup>
<b>Amoxicilina + clavulanato</b>	Eculizumabe** Ravulizumabe** Iptacopana**	500 mg + 125 mg, a cada 8h, via oral	R\$ 1,41 por comprimido <sup>9</sup>

Notas: MenACWY: meningocócica ACWY; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; HiB: *Haemophilus influenzae* tipo B.

\*A bula de iptacopana indica a utilização da vacina conforme disponibilidade, não de maneira obrigatória. Assumi-se que todos os pacientes simulados no modelo realizam a vacinação.

\*\*A antibioticoprofilaxia é indicada até duas semanas após a vacinação, e sua continuidade é avaliada a critério médico. De maneira conservadora, assumiu-se que todos os pacientes mantêm a profilaxia constante.

Referências: <sup>1-3</sup>Bulas dos inibidores do complemento (20,21,24); <sup>4</sup>Manual dos CRIES (75); <sup>5-7</sup>Contratos de Compras Públicas pelo Ministério da Saúde (77–79); <sup>8</sup>Lista CMED de abril 2025 (45); <sup>9</sup>Banco de Preços em Saúde, média ponderada do período 15/10/2023 a 15/04/2025.

### Monitoramento da doença

Para monitoramento do tratamento da HPN, consideraram-se os recursos indicados no PCDT de HPN, aplicados a eculizumabe, ravulizumabe e iptacopana igualmente em todos os estados de saúde. Dado que a população de interesse desta submissão é previamente tratada com inibidor de C5, o ecocardiograma com pressão sistólica da artéria pulmonar foi desconsiderado por ser indicado apenas na avaliação inicial do paciente com HPN. Os demais todos foram incluídos.

Os custos foram aferidos conforme tabela de custos do SIGTAP e ajustados utilizando o fator de correção de 2,8, conforme explicado na subseção “Administração”. Na análise de sensibilidade determinística, considerou-se como limite inferior o custo dos procedimentos sem o fator de correção.

**Tabela 20. Recursos utilizados no monitoramento da HPN aplicados ao modelo**

Recurso <sup>1</sup>	Frequência <sup>1</sup>	Custo unitário	Custo unitário ajustado	Código SIGTAP
Citometria de fluxo*	12 meses	R\$ 720,00	R\$ 2.016,00	02.02.03.023-7
Teste direto de antiglobulina	6 meses	R\$ 2,73	R\$ 7,64	02.02.02.054-1
LDH	3 meses	R\$ 3,68	R\$ 10,30	02.02.01.053-8
Hemograma completo e reticulócitos	3 meses	R\$ 4,11 R\$ 2,73	R\$ 19,15	02.02.02.038-0 02.02.02.003-7
Índice de saturação de transferrina	6 meses	R\$ 4,12	R\$ 11,54	02.02.01.066-0
Ferritina sérica	6 meses	R\$ 15,59	R\$ 43,65	02.02.01.038-4

Ureia e creatinina	6 meses	R\$ 1,85 R\$ 1,85	R\$ 10,36	02.02.01.069-4 02.02.01.031-7
Consulta médica**	3 meses	R\$ 10,00	R\$ 28,00	03.01.01.007-2

Notas: SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; LDH: lactato desidrogenase.

\*Considera a avaliação de 9 marcadores, conforme indicado por Cançado *et al.* (2021)<sup>2</sup>.

\*Considera uma consulta a cada 3 meses para englobar o indicado: a) história transfusional avaliada a cada 6 meses; b) história clínica recente avaliada a cada 3 meses; e c) avaliação de qualidade de vida a cada 6 meses.

Referências: <sup>1</sup>BRASIL, 2019 (16); <sup>2</sup>Cançado *et al.*, 2021 (15).

A Tabela 21 demonstra o cálculo de frequência e custo aplicados ao modelo, por ciclo de 28 dias. Uma vez que os procedimentos são os mesmos para todos os tratamentos, aplicados em todos os estados de saúde, e que a duração do tratamento e taxa de mortalidade também é a mesma para todos os medicamentos, estes custos não têm influência na RCUI.

**Tabela 21. Frequência e custo dos recursos de monitoramento aplicados ao modelo por ciclo**

Recurso	Frequência por ciclo	Custo por ciclo*
Citometria de fluxo	0,08	R\$ 154,65
Teste direto de antiglobulina	0,15	R\$ 1,17
LDH	0,31	R\$ 3,16
Hemograma completo e reticulócitos	0,31	R\$ 5,88
Índice de saturação de transferrina	0,15	R\$ 1,77
Ferritina sérica	0,15	R\$ 6,70
Ureia e creatinina	0,15	R\$ 1,59
Consulta médica	0,31	R\$ 8,59

Notas: LDH: lactato desidrogenase.

\*Custo ajustado com o fator de 2,8.

## Transfusão

Para o estado de transfusão, considerou-se o custo fixo de um evento por ciclo, estimado em R\$ 1.581,30. Para esta estimativa, considerou-se o custo de transfusão reportado no Relatório de Recomendação nº. 954 “Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento” (30), multiplicado pelo fator de correção de 2,8.

No relatório de pegcetacoplana, o custo de transfusão foi estimado por meio de microcusteio descrito na Tabela 22, que totalizou R\$ 564,75 (30). Com a aplicação do fator de 2,8, chegou-se no valor de R\$ 1.581,30 aplicado ao modelo. Na análise de sensibilidade determinística, considerou-se como limite inferior o custo de transfusão sem o fator de correção.

**Tabela 22. Custo de transfusão aplicado ao modelo**

Procedimento	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código SIGTAP
Triagem clínica de doador de sangue	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (ABO, RH)	3	R\$ 17,04	R\$ 17,04	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	3	R\$ 17,04	R\$ 17,04	02.12.01.003-4
Concentrado de hemácias	3	R\$ 8,39	R\$ 8,39	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	3	R\$ 10,00	R\$ 10,00	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	3	R\$ 45,00	R\$ 45,00	02.12.02.001-3
<b>Custo total por evento</b>		<b>R\$ 564,75</b>		
<b>Custo total por evento ajustado</b>		<b>R\$ 1.581,30</b>		

Notas: SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.  
Referências: CONITEC 2024 (30).

#### **4.2.16. Análise de sensibilidade determinística**

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a influência dos parâmetros utilizados no modelo na RCUI. A lista de parâmetros e suas respectivas variações está descrita na Tabela 23.

**Tabela 23. Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade**

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo	Fonte
<b>Parâmetros gerais do modelo</b>				
Horizonte temporal (anos)	25	22,5	27,5	±10%
Idade de entrada (anos)	51,0	45,9	56,1	±10%
Proporção masculino (%)	30,9	27,8	34,0	±10%
<b>Tratamento medicamentoso</b>				
Preço iptacopana (R\$)	1.535,43	1.381,89	1.688,98	±10%

Preço eculizumabe (R\$)	15.081,70	13.573,53	16.589,87	±10%
Preço ravulizumabe (R\$)	14.778,40	13.300,56	16.256,24	±10%
Custo de administração IV (R\$)	1,76	0,63	1,94	*
<b>Profilaxia</b>				
MenACWY – frequência anual	0,20	0,18	0,22	±10%
MenACWY – custo da dose (R\$)	100,07	90,06	243,97	**
VPP23 – frequência anual	0,20	0,18	0,22	±10%
VPP23 – custo da dose (R\$)	38,36	34,52	46,37	**
VPC13 – custo da dose (R\$)	84,22	75,80	182,14	**
HiB – custo da dose (R\$)	36,11	32,50	39,72	±10%
Antibioticoprofilaxia – utilização anual (dias)	365	329	365	-10%
Antibioticoprofilaxia – custo diário (R\$)	4,23	3,81	4,65	±10%
<b>Monitoramento e transfusão</b>				
Visita com hematologista – custo unitário (R\$)	28,00	10,00	30,80	*
Citometria de fluxo – custo unitário (R\$)	2.016,00	720,00	2.217,60	*
Teste direto de antiglobulina – custo unitário (R\$)	7,64	2,73	8,41	*
LDH – custo unitário (R\$)	10,30	3,68	11,33	*
Hemograma e reticulócitos – custo unitário (R\$)	19,15	6,84	21,07	*
Exame de ferro – custo unitário (R\$)	11,54	4,12	12,69	*
Ferritina sérica – custo unitário (R\$)	43,65	15,59	48,02	*
Função renal – custo unitário (R\$)	10,36	3,70	11,40	*
Transfusão – custo unitário (R\$)	1.581,30	564,75	1.739,43	*
<b>Segurança</b>				
Incidência de hemólise de escape – iptacopana (%)	3,2	2,9	3,5	±10%
Incidência de hemólise de escape – iC5 (%)	17,1	15,4	18,9	±10%
Duração do evento de hemólise de escape (dias)	6,0	5,4	6,6	±10%
Decréscimo de utilidade para hemólise de escape	-0,40	-0,36	-0,44	±10%
<b>Utilidades</b>				
Sem transfusão e sem anemia – iptacopana	0,876	0,880	0,873	EP
Sem transfusão e com anemia – iptacopana	0,820	0,826	0,813	EP
Transfusão – iptacopana	0,791	0,803	0,779	EP
Sem transfusão e sem anemia – iC5	0,791	0,818	0,764	EP
Sem transfusão e com anemia – iC5	0,738	0,750	0,726	EP
Transfusão – iC5	0,695	0,709	0,680	EP

Notas: MenACWY: meningocócica ACWY; VPC13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; VPP23: vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente; HiB: *Haemophilus influenzae* tipo B; LDH: lactato desidrogenase; iC5: inibidor de C5; EP: erro padrão.

iC5: parâmetros aplicados a eculizumabe e ravulizumabe.

\*Mínimo: sem fator de correção de 2,8; máximo: 10% a mais que o caso base.

\*\*Mínimo: 10% a menos que o caso base; máximo: PMVG com 18% de ICMS (abril 2025).

#### **4.2.17. Análise de sensibilidade probabilística**

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística de forma a avaliar a consistência do modelo ao variar concomitantemente diferentes parâmetros. Foram

realizadas 1.000 simulações utilizando as distribuições descritas na Tabela 24, conforme a recomendação de Briggs *et al.* (80).

**Tabela 24. Distribuições aplicadas à análise de sensibilidade probabilística**

Parâmetro	Distribuição
Demográficos (idade, peso corporal)	Normal
Demográficos (% masculino)	Beta
Distribuição dos pacientes nos estados de saúde iniciais	Dirichlet
Probabilidades de transição	Dirichlet
Custos	Gama
Uso de recursos	Beta
Frequência de uso de recursos	Gama
Utilidades	Beta

## 4.3. Resultados

### 4.3.1. Caso-base

Iptacopana foi dominante em relação a eculizumabe, com maior efetividade (12,03 *versus* 10,00 AVAQs) e menor custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 16.562.911), com 2,03 AVAQs incrementais e economia de R\$ 935.905 (Tabela 25).

Na comparação com ravulizumabe, iptacopana apresentou 2,03 AVAQs incrementais (12,03 *versus* 10,00 AVAQs) e maior custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 14.632.817), resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 490.146 por AVAQ ganho (Tabela 25).

**Tabela 25. Resultados da análise de custo-utilidade**

Medicamento	AVAQ	Custo	RCUI
Iptacopana	12,03	R\$ 15.627.006	-
Eculizumabe	10,00	R\$ 16.562.911	-
<b>Incremental</b>	<b>+2,03</b>	<b>- R\$ 935.905</b>	<b>Dominante</b>
Ravulizumabe	10,00	R\$ 14.632.817	-
<b>Incremental</b>	<b>+2,03</b>	<b>+ R\$ 994.190</b>	<b>R\$ 490.146 por AVAQ</b>

Notas: AVAQ: anos de vida ajustados à qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Em ambas as comparações, as diferenças de efetividade (Tabela 26) e custo (Tabela 27) ocorreram principalmente devido à menor probabilidade de os pacientes com iptacopana se manterem com anemia e necessitarem de transfusão, em relação aos inibidores de C5.

**Tabela 26. Anos de vida ajustados à qualidade por estado de saúde**

Medicamento/ Estado de Saúde	Sem anemia e sem transfusão	Com anemia e sem transfusão	Transfusão	Decréscimos de utilidade*
Iptacopana	10,87	1,09	0,07	-0,01
iC5	1,21	4,75	4,08	-0,04
Incremental	<b>+9,66</b>	<b>-3,66</b>	<b>-4,01</b>	<b>+0,03</b>

Notas: iC5: inibidores de C5, inclui eculizumabe e ravulizumabe.

\*Associados à ocorrência de hemólise de escape

**Tabela 27. Custos por categoria e estado de saúde**

Medicamento/Estado de Saúde	Sem anemia e sem transfusão	Com anemia e sem transfusão	Transfusão
<b>Aquisição de medicamento</b>			
Iptacopana	R\$ 13.967.651	R\$ 1.502.116	R\$ 100.689
Eculizumabe	R\$ 1.811.404	R\$ 7.620.176	R\$ 6.954.761
Incremental	<b>+R\$ 12.156.247</b>	<b>-R\$ 6.118.061</b>	<b>-R\$ 6.854.072</b>
Ravulizumabe	R\$ 1.591.487	R\$ 6.740.822	R\$ 6.124.418
Incremental	<b>+R\$ 12.376.165</b>	<b>-R\$ 5.238.706</b>	<b>-R\$ 6.023.729</b>
<b>Administração</b>			
Iptacopana	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Eculizumabe	R\$ 71	R\$ 297	R\$ 271
Incremental	<b>-R\$ 71</b>	<b>-R\$ 297</b>	<b>-R\$ 271</b>
Ravulizumabe	R\$ 18	R\$ 74	R\$ 68
Incremental	<b>-R\$ 18</b>	<b>-R\$ 74</b>	<b>-R\$ 68</b>
<b>Monitoramento e transfusão*</b>			
Iptacopana	R\$ 48.697	R\$ 5.544	R\$ 2.309
Eculizumabe	R\$ 5.989	R\$ 25.357	R\$ 144.584
Incremental	<b>+R\$ 42.708</b>	<b>-R\$ 19.813</b>	<b>-R\$ 142.275</b>
Ravulizumabe	R\$ 5.989	R\$ 25.357	R\$ 144.584
Incremental	<b>+R\$ 42.708</b>	<b>-R\$ 19.813</b>	<b>-R\$ 142.275</b>

Notas: \*Inclui os recursos de monitoramento, cujos custos são semelhantes entre os medicamentos. As diferenças de custo se devem às probabilidades de transição e consequente tempo que o paciente passa em cada estado de saúde, de acordo com o medicamento utilizado. O único recurso cuja utilização varia entre os medicamentos é a transfusão, cuja taxa é estimada através das probabilidades de transição.

#### **4.3.2. Análise de Sensibilidade Determinística**

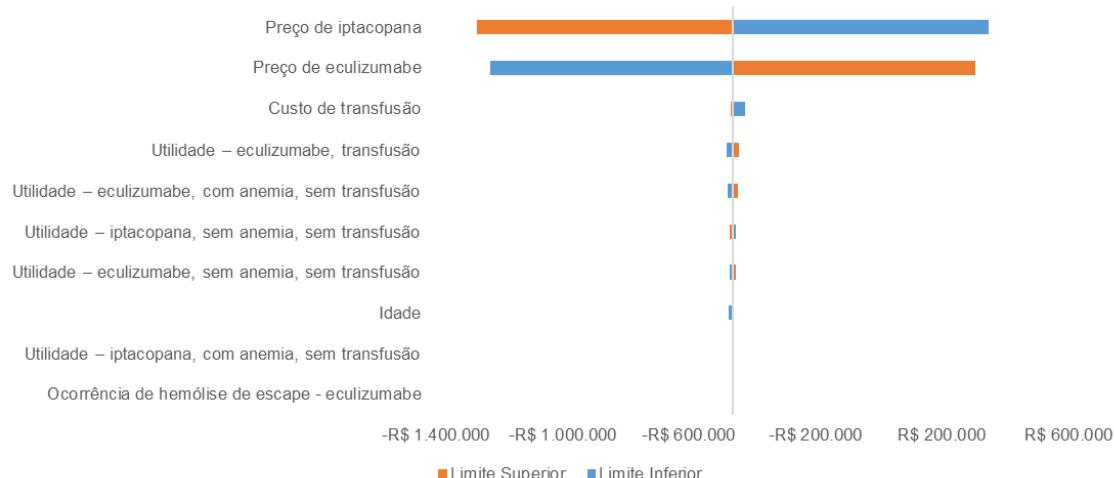
A análise de sensibilidade determinística indicou que os parâmetros que mais impactaram a RCUI foram os custos dos medicamentos, o custo de transfusão e as utilidades. De modo geral, o modelo é principalmente direcionado pelo custo dos medicamentos.

Na comparação com eculizumabe, iptacopana permaneceu dominante em todos as simulações, exceto nos cenários com aumento de 10% no preço de iptacopana e com redução de 10% no preço de eculizumabe, em que a RCUI foi estimada em R\$ 346.453 e R\$ 306.229 por AVAQ ganho, respectivamente. (Tabela 28 e Figura 12).

**Tabela 28. Resultados da análise se sensibilidade determinística para os 10 parâmetros de maior influência na RCUI – iptacopana versus eculizumabe**

Parâmetro	RCUI para limite inferior	RCUI para limite superior
Preço de iptacopana	R\$ 346.453	-R\$ 1.269.275
Preço de eculizumabe	-R\$ 1.229.051	R\$ 306.229
Custo de transfusão	-R\$ 423.480	-R\$ 467.311
Utilidade – eculizumabe, transfusão	-R\$ 481.756	-R\$ 442.715
Utilidade – eculizumabe, com anemia, sem transfusão	-R\$ 479.372	-R\$ 444.747
Utilidade – iptacopana, sem anemia, sem transfusão	-R\$ 451.726	-R\$ 471.520
Utilidade – eculizumabe, sem anemia, sem transfusão	-R\$ 470.963	-R\$ 452.239
Idade	-R\$ 476.171	-R\$ 460.308
Utilidade – iptacopana, com anemia, sem transfusão	-R\$ 459.428	-R\$ 463.411
Ocorrência de hemólise de escape - eculizumabe	-R\$ 462.310	-R\$ 460.500

Notas: RCUI: razão de custo-utilidade incremental.



**Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade determinística – iptacopana versus eculizumabe**

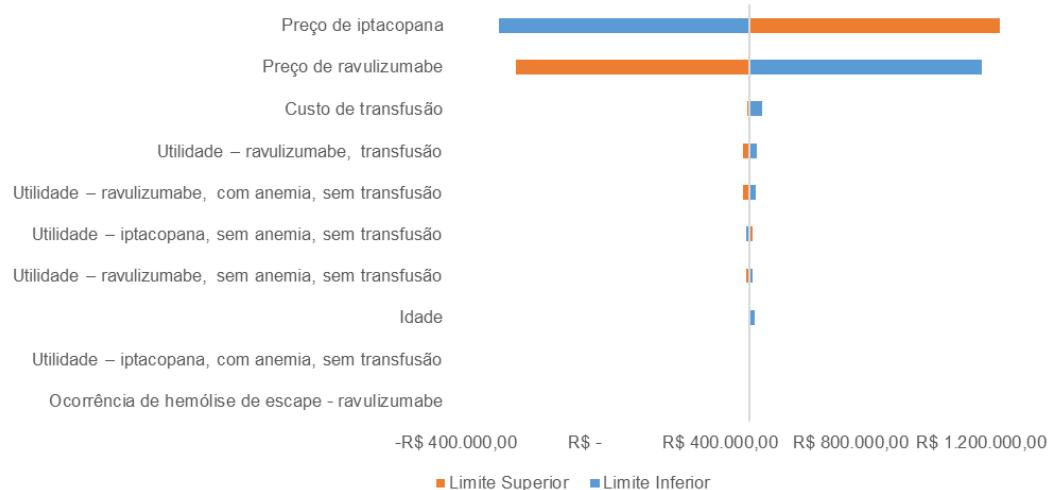
Na comparação com ravulizumabe, a RCUI variou de dominante a R\$ 1.257.786 por AVAQ ganho quando apenas os custos dos medicamentos foram variados. Para os demais parâmetros, a variabilidade foi de R\$ 470.286 a R\$ 528.077 por AVAQ ganho (Tabela 30 e Figura 13).

**Tabela 29. Resultados da análise se sensibilidade determinística para os 10 parâmetros de maior influência na RCUI – iptacopana versus ravulizumabe**

Parâmetro	RCUI para limite inferior	RCUI para limite superior
Preço de iptacopana	-R\$ 277.494	R\$ 1.257.786
Preço de ravulizumabe	R\$ 1.202.878	-R\$ 222.586
Custo de transfusão	R\$ 528.077	R\$ 484.246
Utilidade – ravulizumabe, transfusão	R\$ 511.758	R\$ 470.286
Utilidade – ravulizumabe, com anemia, sem transfusão	R\$ 509.226	R\$ 472.445

Utilidade – iptacopana, sem anemia, sem transfusão	R\$ 479.858	R\$ 500.885
Utilidade – ravulizumabe, sem anemia, sem transfusão	R\$ 500.293	R\$ 480.403
Idade	R\$ 505.813	R\$ 488.996
Utilidade – iptacopana, com anemia, sem transfusão	R\$ 488.040	R\$ 492.271
Ocorrência de hemólise de escape - ravulizumabe	R\$ 491.101	R\$ 489.179

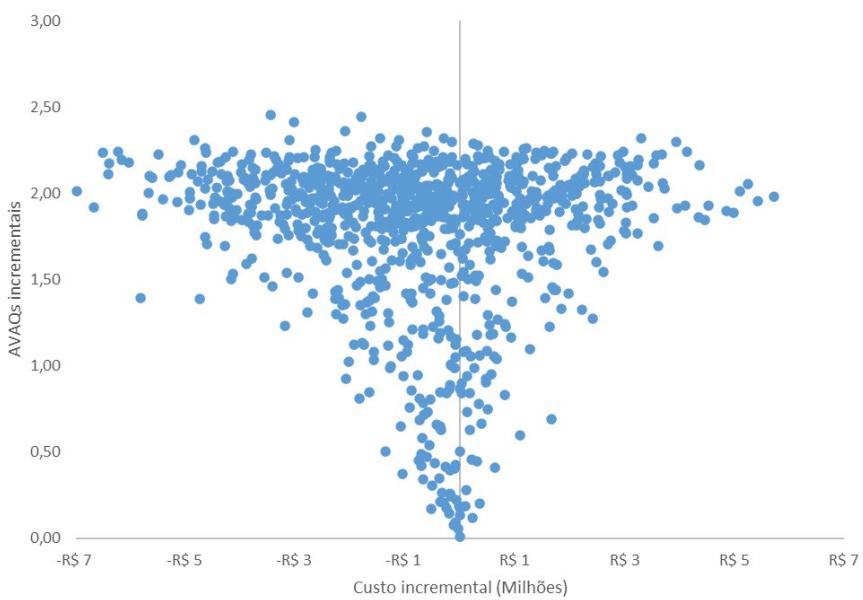
Notas: RCUI: razão de custo-utilidade incremental.



**Figura 13. Resultados da análise de sensibilidade determinística – iptacopana versus ravulizumabe**

#### **4.3.3. Análise de Sensibilidade Probabilística**

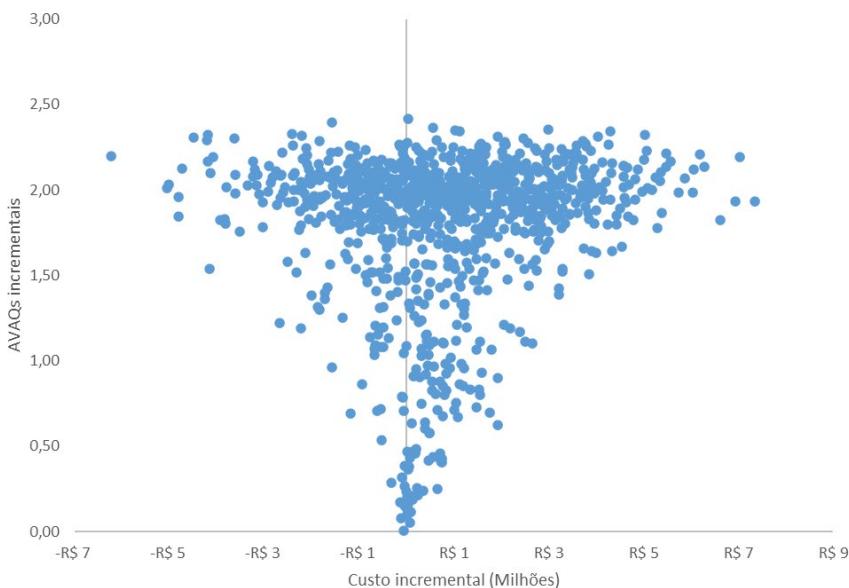
Na comparação entre iptacopana e eculizumabe, a análise de sensibilidade probabilística, 65% das iterações se mantiveram no quadrante dominante e 35% se apresentaram com maior efetividade e maior custo (Figura 14). Em média, as simulações apresentaram redução de R\$ 806.655 e incremento de 1,79 AVAQs.



**Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística – iptacopana versus eculizumabe**

Notas: AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade.

Na comparação com ravulizumabe, a RCUI média foi de R\$ 457.370,16 por AVAQ ganho, sendo que 67% das simulações se mantiveram no quadrante de maior efetividade e maior custo e 33% apresentaram a iptacopana como dominante (Figura 15).



**Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística – iptacopana versus ravulizumabe**

Notas: AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade.

## **5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **5.1. Objetivo**

Esta análise foi realizada com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação de iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e que apresentam Hb <10 g/dL no SUS.

### **5.2. Métodos**

Esta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estruturada a partir do modelo desenvolvido para a ACU, considerando os mesmos estados de saúde, parâmetros clínicos, de uso de recursos e custos, em um horizonte de cinco anos, sem aplicação de taxa de desconto de 5%.

No caso base desta análise foram considerados dois cenários: um cenário atual em que os pacientes com HPN recebem eculizumabe ou ravulizumabe; e um cenário projetado, em que há incorporação de iptacopana, além dos medicamentos já recomendados.

Os custos totais de tratamento, considerando todas as categorias utilizadas na ACU, foram calculados para cada cenário e, a partir da diferença entre os cenários, estimou-se o impacto orçamentário ano a ano e total para o período de cinco anos.

#### **5.2.1. População elegível**

Duas abordagens foram avaliadas para estimar a população elegível ao tratamento com iptacopana. Posto que a HPN é uma doença ultrarrara e que a disponibilidade de dados epidemiológicos brasileiros de publicados na literatura é limitada, a estimativa por demanda aferida foi considerada como caso base, e a epidemiológica como análise de cenário.

Para demanda aferida, partiu-se do número atual de pacientes em tratamento com eculizumabe. Em fevereiro de 2025, havia 498 pacientes com registro ativo do procedimento 0604320213 ECULIZUMABE 10 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (FRASCO COM 30 ML) no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DATASUS.

A partir da categorização de resposta hematológica a inibidores de C5 avaliada em mundo real e publicada por Debureaux *et al.*, 38,6% dos pacientes em tratamento com eculizumabe permanecerão com Hb <10 g/dL (22). Assim, estimou-se que, no primeiro ano, 194 pacientes seriam elegíveis à troca do tratamento para iptacopana.

Para estimativa em cinco anos, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE para o período correspondente (81). O número de pacientes estimado por ano está descrito na Tabela 30.

**Tabela 30. População elegível ao tratamento estimada por demanda aferida**

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Pacientes em eculizumabe<sup>1</sup></b>	498	502	506	510	514	518
<b>Taxa de crescimento</b>	-	0,84%	0,82%	0,78%	0,78%	0,77%
<b>Pacientes elegíveis a iptacopana</b>	-	194	195	197	198	200

Referências: <sup>1</sup>DATASUS, procedimento 0604320213, extraído em fevereiro/2025.

Para a estimativa epidemiológica, partiu-se da população brasileira  $\geq 18$  anos projetada por ano pelo IBGE (81). Aplicou-se a prevalência de HPN – 15,9 casos a cada 1.000.000 de habitantes (82); a proporção de pacientes elegíveis ao tratamento com inibidor de complemento – 30%, conforme reportado pelo PCDT de HPN (16); e a proporção de pacientes que permanecem com Hb <10 g/dL, conforme publicado por Debureaux *et al.* (22). A estimativa de pacientes por ano está descrita na Tabela 31.

**Tabela 31. População elegível ao tratamento estimada por epidemiologia**

Ano	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População brasileira <math>\geq 18</math> anos<sup>1</sup></b>	164.457.318	165.806.197	167.098.556	168.393.986	169.696.511
<b>Pacientes diagnosticados com HPN<sup>2</sup></b>	2.615	2.636	2.657	2.677	2.698
<b>Pacientes elegíveis ao tratamento com inibidor de complemento<sup>3</sup></b>	784	791	797	803	809
<b>Pacientes tratados com iC5, que permanecem com Hb &lt;10 g/dL<sup>4</sup></b>	303	305	308	310	312

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; iC5: inibidor de C5; Hb: hemoglobina.

Referências: <sup>1</sup>IBGE, 2024 (81); <sup>2</sup>Prevalência de 15,9 por milhão, extraída de Hill *et al.* (82); <sup>3</sup>30% dos pacientes diagnosticados, conforme indicado no PCDT de HPN (16); <sup>4</sup>38,6% dos pacientes tratados com inibidor de C5, conforme publicado por Debureaux *et al.* (22).

### **5.2.2. Parâmetros clínicos**

Todos os parâmetros clínicos de eficácia e segurança utilizados na ACU foram também aplicados nesta AIO, considerando o horizonte temporal de 5 anos. As probabilidades de transição associadas a anemia e transfusão foram extraídas ao APPLY-PNH e a taxa de mortalidade foi considerada da população geral. A partir dos

dados do APPLY-PNH, assim como na ACU, não foi considerada descontinuação do tratamento (ver Seções 4.2.10 a 4.2.13).

### **5.2.3. Taxa de difusão**

No cenário atual, considerou-se que atualmente 50% dos pacientes são tratados com ravulizumabe e 50% com eculizumabe. Dada a recente incorporação de ravulizumabe ao SUS, adotou-se a estimativa utilizada na submissão de ravulizumabe à CONITEC, que considera um aumento gradual de sua utilização, chegando em 100% no quinto ano (17).

No cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva de iptacopana, iniciando em 50% no primeiro ano até 70% no quinto, com divisão entre eculizumabe e ravulizumabe proporcional ao cenário atual (Tabela 32).

**Tabela 32. Taxas de difusão**

Tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Cenário sem iptacopana</b>					
Iptacopana	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Eculizumabe	50,0%	37,5%	25,0%	12,5%	0,0%
Ravulizumabe	50,0%	62,5%	75,0%	87,5%	100,00%
<b>Cenário com iptacopana</b>					
Iptacopana	50,0%	55,0%	60,0%	65,0%	70,0%
Eculizumabe	25,0%	16,9%	10,0%	4,4%	0,0%
Ravulizumabe	25,0%	28,1%	30,0%	30,6%	30,0%

### **5.2.4. Uso de recursos e custos**

As seguintes categorias de custos estão incluídas no caso base da AIO, conforme utilizadas na ACU: tratamento medicamentoso, profilaxia, monitoramento da doença e transfusão. Os custos aplicados à AIO, por medicamento e estado de saúde, estão descritos na Seção 4.2.15.

### **5.2.5. Análise de sensibilidade determinística**

Foi conduzida uma análise de sensibilidade para testar a influência da variabilidade dos parâmetros utilizados no caso base e nas análises de cenário. Os parâmetros utilizados na ACU foram variados conforme descrito na Seção 4.2.16 e

Tabela 23, em adição foram incluídos os parâmetros populacionais descritos na Tabela 33.

**Tabela 33. Parâmetros adicionais utilizados na análise de sensibilidade determinística da AIO**

Parâmetro	Base	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência de HPN (por milhão)	15,9	14,3	17,5	±10%
Proporção de pacientes com alta atividade da doença (%)	30,0	27,0	33,0	±10%
Proporção de pacientes com Hb <10 g/dL (%)	38,6	34,7	42,5	±10%

Notas: AIO: análise de impacto orçamentário; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina.

### 5.3. Resultados

#### 5.3.1. Caso base – população estimada por demanda aferida

Os resultados da AIO estão apresentados na Tabela 34. No primeiro ano, o impacto orçamentário foi de R\$ 305,1 mil e, ao total de cinco anos, R\$ 18,4 milhões.

**Tabela 34. Resultados da análise de impacto orçamentário – caso base**

Ano	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Cenário sem iptacopana</b>					
Eculizumabe	R\$ 123.822.509	R\$ 86.517.428	R\$ 57.830.674	R\$ 28.979.084	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 109.400.218	R\$ 129.555.993	R\$ 155.738.897	R\$ 182.154.063	R\$ 208.791.254
Iptacopana	R\$ 0				
<b>Total</b>	<b>R\$ 233.222.727</b>	<b>R\$ 216.073.420</b>	<b>R\$ 213.569.571</b>	<b>R\$ 211.133.146</b>	<b>R\$ 208.791.254</b>
<b>Cenário com iptacopana</b>					
Eculizumabe	R\$ 61.911.254	R\$ 38.990.521	R\$ 23.132.270	R\$ 10.200.637	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 54.700.109	R\$ 57.829.253	R\$ 61.724.065	R\$ 62.916.288	R\$ 61.594.820
Iptacopana	R\$ 116.916.466	R\$ 120.692.284	R\$ 132.052.473	R\$ 143.488.716	R\$ 154.994.687
<b>Total</b>	<b>R\$ 233.527.830</b>	<b>R\$ 217.512.057</b>	<b>R\$ 216.908.807</b>	<b>R\$ 216.605.641</b>	<b>R\$ 216.589.507</b>
<b>IO anual</b>	<b>R\$ 305.103</b>	<b>R\$ 1.438.637</b>	<b>R\$ 3.339.236</b>	<b>R\$ 5.472.495</b>	<b>R\$ 7.798.253</b>
<b>IO acumulado</b>	<b>R\$ 305.103</b>	<b>R\$ 1.743.740</b>	<b>R\$ 5.082.976</b>	<b>R\$ 10.555.471</b>	<b>R\$ 18.353.723</b>

Notas: IO: impacto orçamentário

#### 5.3.2. Análise de cenário – população estimada por abordagem epidemiológica

Neste cenário, o impacto orçamentário no primeiro ano foi de R\$ 476,6 mil e, ao final de cinco anos, o acumulado de R\$ 28,7 milhões (Tabela 35).

**Tabela 35. Resultados da análise de impacto orçamentário – análise de cenário**

Ano	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Cenário sem iptacopana</b>					
<b>Eculizumabe</b>	R\$ 193.417.831	R\$ 135.145.164	R\$ 90.334.816	R\$ 45.266.984	R\$ 0
<b>Ravulizumabe</b>	R\$ 170.889.389	R\$ 202.373.861	R\$ 243.273.053	R\$ 284.535.051	R\$ 326.143.865
<b>Iptacopana</b>	R\$ 0				
<b>Total</b>	<b>R\$ 364.307.221</b>	<b>R\$ 337.519.024</b>	<b>R\$ 333.607.869</b>	<b>R\$ 329.802.035</b>	<b>R\$ 326.143.865</b>
<b>Cenário com iptacopana</b>					
<b>Eculizumabe</b>	R\$ 96.708.916	R\$ 60.905.420	R\$ 36.133.926	R\$ 15.933.978	R\$ 0
<b>Ravulizumabe</b>	R\$ 85.444.695	R\$ 90.332.596	R\$ 96.416.514	R\$ 98.278.835	R\$ 96.214.628
<b>Iptacopana</b>	R\$ 182.630.199	R\$ 188.528.242	R\$ 206.273.505	R\$ 224.137.571	R\$ 242.110.554
<b>Total</b>	<b>R\$ 364.783.809</b>	<b>R\$ 339.766.258</b>	<b>R\$ 338.823.946</b>	<b>R\$ 338.350.384</b>	<b>R\$ 338.325.181</b>
<b>IO anual</b>	R\$ 476.588	R\$ 2.247.233	R\$ 5.216.077	R\$ 8.548.349	R\$ 12.181.316
<b>IO acumulado</b>	R\$ 476.588	R\$ 2.723.822	R\$ 7.939.899	R\$ 16.488.248	R\$ 28.669.564

Notas: IO: impacto orçamentário

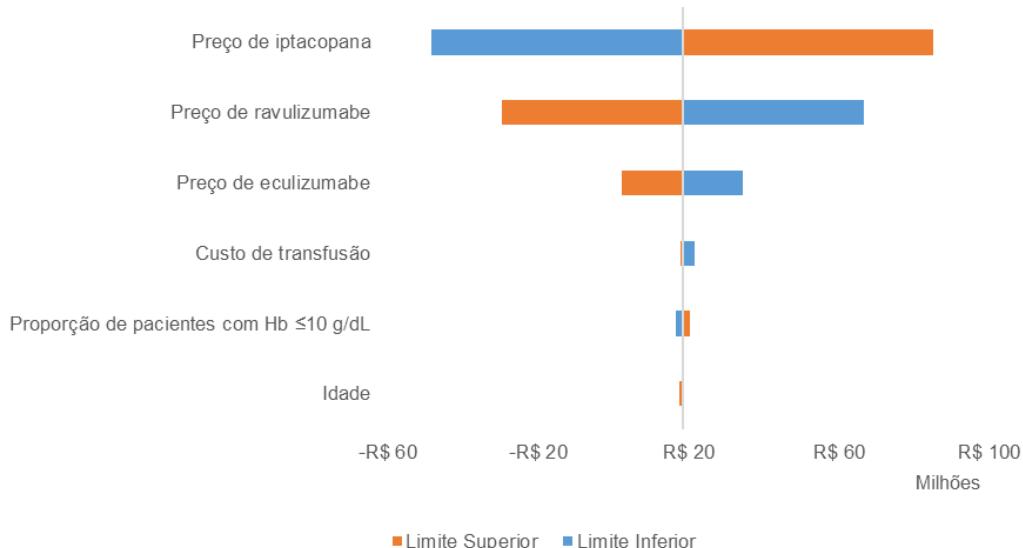
### **5.3.3. Análise de sensibilidade**

No caso base, a análise de sensibilidade determinística apontou que os únicos parâmetros que variaram o impacto orçamentário acumulado em 5 anos em pelo menos um milhão foram os custos dos medicamentos, o custo de transfusão a proporção de pacientes que permanecem com Hb <10 g/dL apesar do tratamento com inibidor de C5 e a idade. A variação destes parâmetros apresentou resultados entre economia de R\$ 48,2 milhões e incremento de R\$ 84,9 milhões (Tabela 36 e Figura 16).

**Tabela 36. Resultados da análise se sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base**

Parâmetro	IO acumulado para limite inferior	IO acumulado para limite superior
Preço de iptacopana	-R\$ 48.209.722	R\$ 84.917.169
Preço de ravulizumabe	R\$ 66.456.104	-R\$ 29.748.657
Preço de eculizumabe	R\$ 34.471.796	R\$ 2.235.651
Custo de transfusão	R\$ 21.610.681	R\$ 17.847.085
Proporção de pacientes com Hb <10 g/dL	R\$ 16.518.351	R\$ 20.189.096
Idade	R\$ 18.891.948	R\$ 17.571.065

Notas: IO: impacto orçamentário; Hb: hemoglobina.



**Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base**

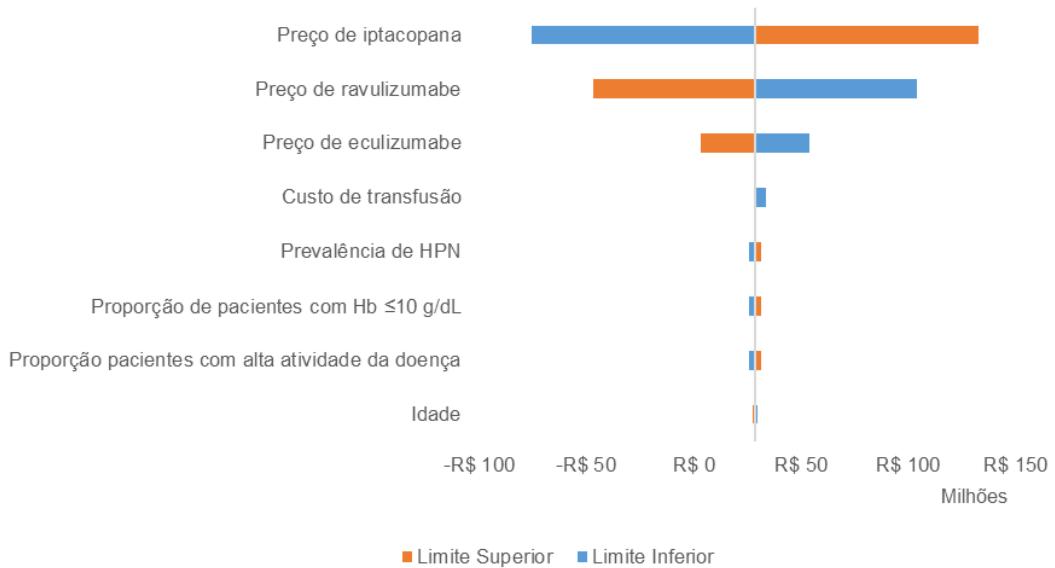
Notas: Hb: hemoglobina.

No cenário em que a população elegível foi estimada pela abordagem epidemiológica, os parâmetros que mais influenciaram o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foram os mesmos do caso base, além dos parâmetros epidemiológicos (Figura 17). O impacto variou de economia de R\$ 75,3 milhões a incremento de R\$ 132,6 milhões (Tabela 37).

**Tabela 37. Resultados da análise se sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – caso base**

Parâmetro	IO acumulado para limite inferior	IO acumulado para limite superior
Preço de iptacopana	-R\$ 75.306.340	R\$ 132.645.468
Preço de ravulizumabe	R\$ 103.808.230	-R\$ 46.469.102
Preço de eculizumabe	R\$ 53.846.915	R\$ 3.492.214
Custo de transfusão	R\$ 33.757.119	R\$ 27.878.167
Prevalência de HPN	R\$ 25.802.608	R\$ 31.536.521
Proporção de pacientes com Hb <10 g/dL	R\$ 25.802.608	R\$ 31.536.521
Proporção de pacientes com alta atividade da doença	R\$ 25.802.608	R\$ 31.536.521
Idade	R\$ 29.510.302	R\$ 27.447.008

Notas: IO: impacto orçamentário; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina.



**Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade para impacto orçamentário acumulado em 5 anos – cenário com população elegível foi estimada pela abordagem epidemiológica**

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A HPN é uma doença ultrarrara e crônica cuja evolução foi significativamente alterada com a introdução dos inibidores de C5, que controlam a hemólise intravascular e reduzem a mortalidade por eventos tromboembólicos, permitindo que a sobrevida dos pacientes se aproxime da população sem a doença (33,34). No entanto, cerca de 39% dos pacientes tratados com inibidores de C5 continuam com Hb <10 g/dL, o que impacta diretamente na qualidade de vida devido à persistência de sintomas como fadiga (22). O regime de infusões intravenosas recorrentes dos inibidores de C5 impõe barreiras adicionais, como a necessidade de deslocamentos frequentes, impactando as atividades diárias e vida profissional dos pacientes. (43,44)

A iptacopana é a única monoterapia oral aprovada para o tratamento da HPN no Brasil (24). Sua eficácia foi superior aos inibidores de C5 no aumento e normalização da Hb, redução da necessidade transfusional e melhora da qualidade de vida. Em termos de segurança, a iptacopana apresentou menor incidência de eventos adversos graves, sem mortes ou infecções graves, e menor incidência de hemólise de escape (28).

Na perspectiva econômica, iptacopana foi dominante comparada ao eculizumabe e apresentou maior efetividade e maior custo em relação ao ravulizumabe, com RCUI de 490 mil por AVAQ ganho. O impacto orçamentário estimado para sua implementação foi de R\$ 18,4 milhões em cinco anos utilizando a abordagem de demanda aferida e de R\$ 28,7 milhões utilizando a abordagem epidemiológica, o que representa um incremento limitado mesmo no cenário de uma doença ultrarrara.

Neste contexto, solicita-se a incorporação de iptacopana para o tratamento pacientes adultos com HPN previamente tratados inibidor de C5, que apresentam Hb <10 g/dL no SUS.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Arruda MM de AS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Rev Assoc Med Bras. 2010;56.
2. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Friari C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol [Internet]. 2019;10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.0157>
3. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we'll treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Br J Haematol [Internet]. 1º de janeiro de 2022;196(2):288–303. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.17753>
4. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol [Internet]. 2015;6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2015.00262>
5. Parker CJ. Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. Hematology [Internet]. 10 de dezembro de 2011;2011(1):21–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21>
6. Brodsky RA. Narrative Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Physiology of Complement-Related Hemolytic Anemia. Ann Intern Med [Internet]. 15 de abril de 2008;148(8):587–95. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00003>
7. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without GPI-anchor deficiency. J Clin Invest [Internet]. 2 de dezembro de 2019;129(12):5074–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI131647>
8. DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2015;29(3):479–94. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858815000064>

9. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma HemoglobinA Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA* [Internet]. 6 de abril de 2005;293(13):1653–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653>
10. 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. *PLoS One* [Internet]. 26 de julho de 2023;18(7):e0288708-. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288708>
11. 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* [Internet]. 1º de agosto de 2021;107(2):211–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13640>
12. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* [Internet]. 13 de novembro de 2019;134(Supplement\_1):3407. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125867>
13. 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* [Internet]. 2006;108(11):985. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118424251>
14. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980–2016. *Clin Epidemiol* [Internet]. 22 de maio de 2020;12(null):497–508. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CLEP.S250250>
15. 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* [Internet]. 2021;43(3):341–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920300791>
16. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas/hemoglobinuria-paroxistica-noturna>

- br/midias/protocolos/publicacoes\_ms/pcdt\_hemoglobinuria-paroxistica-noturna\_isbn\_final.pdf
17. CONITEC. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Relatório de Recomendação nº. 875 [Internet]. 2024 [citado 30 de janeiro de 2025]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307\\_Relatorio\\_875\\_ravulizumabe\\_HPN.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf)
  18. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Relatório de Recomendação Preliminar. [Internet]. 2024 [citado 30 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-hemoglobinuria-paroxistica-noturna>
  19. CONITEC. Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe [Internet]. 2019 [citado 30 de janeiro de 2025]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_vacinasmeningococicas\\_hpn.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_vacinasmeningococicas_hpn.pdf)
  20. Ultomiris (ravulizumabe). Bula ao Profissional de Saúde.
  21. Soliris (eculizumabe). Bula ao Profissional de Saúde.
  22. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2021;56(10):2600–2. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01372-0>
  23. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. Blood Rev [Internet]. 2024;64:101158. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X23001285>
  24. Fabhalta (iptacopana). Bula ao Profissional de Saúde.
  25. Empaveli (pegcetacoplana). Bula ao Profissional de Saúde.
  26. Voydeya (danicopan). Bula ao Profissional de Saúde.
  27. PiaSky (crovalimabe). Bula ao Profissional de Saúde.
  28. de Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024;390(11):994–1008. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2308695>

29. CONITEC. Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio. Relatório de Recomendação nº. 955. 2024.
30. CONITEC. Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. Relatório de Recomendação nº. 954. 2024.
31. Peter H, Jeff S, Ilene W, Alexander R, Britta H, Jens P, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 de março de 2021;384(11):1028–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029073>
32. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee Lee LW, Piatek C, Nishimura J ichi, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 1º de dezembro de 2023;10(12):e955–65. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00315-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00315-0)
33. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* [Internet]. 23 de junho de 2011;117(25):6786–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>
34. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 30 de outubro de 2014;124(18):2804–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>
35. Fishman J, Kuranz S, Yeh MM, Brzozowski K, Chen H. Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network. *Hematol Rep* [Internet]. 2023;15(2):266–82. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2038-8330/15/2/27>
36. Hubert Schrezenmeier, Petra Muus, Gérard Socié, Jeffrey Szer, Alvaro Urbano-Ispizua, Jaroslaw P. Maciejewski, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* [Internet]. 30 de abril de 2014;99(5):922–9. Disponível em: <https://haematologica.org/article/view/7038>
37. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care*

- Spec Pharm [Internet]. 1º de dezembro de 2020;26(12-b Suppl):S8–14. Disponível em: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8>
38. Panse J, Balp MM, Wiyani A, Snellman J, Somenzi O, Winnette R, et al. UNDERSTANDING THE RELATIONSHIP BETWEEN HEMOGLOBIN, FATIGUE AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH). EHA Library [Internet]. 2024 [citado 4 de fevereiro de 2025];421432(PB2666). Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421432/jens.panse.understanding.the.relationship.between.hemoglobin.fatigue.and.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dparoxysmal+nocturnal+hemoglobinuria+%28pnh%29%2C>
39. Panse J, O'Neill CB, Wiyani A, Snellman J, Mellor J, Earl L, et al. PCR42 Humanistic Burden of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Patient Perspective: Results from a Cross-Sectional Study. Value in Health [Internet]. 1º de dezembro de 2023;26(12):S456. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.2481>
40. Sicre de Fontbrune F, Pascale B, Maria P, Joana E. M, Halley C, Koo W, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective. Hematology [Internet]. 31 de dezembro de 2022;27(1):1140–51. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2127630>
41. Duncanson E, Le Leu RK, Shanahan L, Macauley L, Bennett PN, Weichula R, et al. The prevalence and evidence-based management of needle fear in adults with chronic disease: A scoping review. PLoS One [Internet]. 10 de junho de 2021;16(6):e0253048-. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253048>
42. Alsbrooks K, Hoerauf K. Prevalence, causes, impacts, and management of needle phobia: An international survey of a general adult population. PLoS One [Internet]. 21 de novembro de 2022;17(11):e0276814-. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276814>
43. Bigoni A, Thies F, Kashiura D, Santos ACD, Almeida AB, Fedozzi F, et al. EVALUATING THE PATIENT JOURNEY AMONG INDIVIDUALS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA IN BRAZIL: A FOCUS ON DISTANCE TO CARE DISPARITIES. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024;46:S1052. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-evaluating-the-patient-journey-among-articulo-S2531137924021801>

44. Abrale. Panorama da HPN no Brasil: relato dos pacientes e perfil sociodemográfico [Internet]. 2024 [citado 30 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://abrale.org.br/noticias/panorama-da-hpn-no-brasil-relato-dos-pacientes-e-perfil-sociodemografico/>
45. CMED. Listas de preços de medicamentos. Maio de 2025. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. [Internet]. 2025 [citado 14 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
46. NICE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology Appraisal Guidance. [Internet]. 2024 [citado 2 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000>
47. SMC. Iptacopan (Fabhalta). SMC2676. 2024 [citado 2 de fevereiro de 2025]; Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-fabhalta-full-smc2676/>
48. PBAC. Iptacopan Public Summary Document [Internet]. 2024 [citado 2 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/files/iptacopan-psd-july-2024.pdf>
49. HAS. Haute Autorité de Santé. 2024 [citado 25 de março de 2025]. FABHALTA (iptacopan) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3560827/fr/fabhalta-iptacopan-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-hpn#toc\\_1\\_1\\_4](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3560827/fr/fabhalta-iptacopan-hemoglobinurie-paroxystique-nocturne-hpn#toc_1_1_4)
50. CDA. Iptacopan Reimbursement Recommendation. Volume 5. Issue 3 [Internet]. 2025 [citado 27 de abril de 2025]. Disponível em: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0851\\_Fabhalta\\_FINAL\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0851_Fabhalta_FINAL_Recommendation.pdf)
51. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366.
52. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime. [Internet]. 2022 [citado 2 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [gradepro.org](http://gradepro.org)
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372.
54. Peffault De Latour R, Kulasekararaj A, Scheinberg P, Ferber P, Lawniczek T, Thorburn C, et al. Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy

- with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023;142(Supplement 1):1338. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-179377>
55. Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A, Scheinberg P, Ueda Y, de Castro C, et al. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023;142(Supplement 1):571. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180780>
56. Risitano AM, de Castro C, Han B, Kulasekararaj AG, Maciejewski JP, Scheinberg P, et al. Patient-Reported Improvements in Patients with PNH Treated with Iptacopan from Two Phase 3 Studies. *Blood Adv* [Internet]. 7 de janeiro de 2025;[bloodadvances.2024014652](#). Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014652>
57. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value in Health* [Internet]. 2018;21(11):1313–21. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301518302973>
58. Krishnan S, Sarda S, Kunzweiler C, Wu M, Sundaresan S, Huynh L, et al. Literature Review of Fatigue Scales and Association with Clinically Meaningful Improvements in Outcomes Among Patients With and Without Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Adv Ther* [Internet]. 2022;39(5):1959–75. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02111-7>
59. De Castro C, Scheinberg P, Han B, Vallow S, Bermann G, Dahlke M, et al. Patient Experience Interviews with a Novel Treatment Iptacopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023;142(Supplement 1):7339. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186840>
60. Kulasekararaj A, Scheinberg P, Balp MM, Somenzi O, Wiyani A, Snellman J, et al. INDIRECT TREATMENT COMPARISON OF IPTACOPAN VERSUS PEGCETACOPLAN FOR PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AND PERSISTENT ANEMIA DESPITE ANTI-C5 TREATMENT. *EHA Library* [Internet]. 2024 [citado 2 de fevereiro de

- 2025];419787:1700. Disponível em:  
<https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/419787/austin.kulasekararaj.indirect.treatment.comparison.of.uptacopan.versus.html>
61. Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan KA, Thors CL, Winters E, et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2004;28(1):7–18. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392404001095>
62. Reinhardt U, Tulusan A, Angermund R, Lutz H. Increased Hemoglobin Levels and Improved Quality-of-Life Assessments During Epoetin Alfa Treatment in Anemic Cancer Patients: Results of a Prospective, Multicenter German Trial. *Oncologist* [Internet]. 1º de março de 2005;10(3):225–37. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-225>
63. IBGE. 2023. [citado 25 de março de 2025]. Tábuas Completas de Mortalidade. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em:  
<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
64. BRASIL. Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 132 p. : il. 2014.
65. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* [Internet]. 7 de fevereiro de 2019;133(6):540–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
66. Zalmai H, Koo W, Eoin M, Michal P, Piotr W, Mondher T, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res* [Internet]. 1º de setembro de 2022;11(13):969–85. Disponível em:  
<https://doi.org/10.2217/cer-2022-0076>
67. 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* [Internet]. 2020;38(9):981–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00929-z>

68. Höchsmann B, Peffault de Latour R, Hill A, Röth A, Devos T, Patriquin CJ, et al. Risk factors for thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a nested case-control study in the International PNH Registry. *Ann Hematol* [Internet]. 2023;102(11):2979–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05402-3>
69. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Uncontrolled Complement Activation and the Resulting Chronic Hemolysis As Measured by LDH Serum Level At Diagnosis As Predictor of Thrombotic Complications and Mortality in a Large Cohort of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* [Internet]. 18 de novembro de 2011;118(21):3166. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.3166.3166>
70. Hernández Alava M, Wailoo A, Pudney S, Gray L, Manca A. Mapping clinical outcomes to generic preference-based outcome measures: development and comparison of methods. 2020;24:34. Disponível em: <https://doi.org/10.3310/hta24340>
71. BRASIL. Contrato nº 98/2025 - Processo nº 25000.197393/2024-71. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde [Internet]. 2025 [citado 6 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-098-2025-processo-no-25000-197393-2024-71/contrato-no-098-2025.pdf>
72. BRASIL. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. 2018 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
73. CONITEC. Betadinutuximabe para o tratamento do neuroblastoma de alto risco (HRNB) na fase de manutenção. Relatório de Recomendação nº. 934 [Internet]. 2024 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-934-betadinutuximabe>
74. CONITEC. Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de idade. Relatório de Recomendação nº. 975 [Internet]. 2025 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-975-vacina-vsr>
75. BRASIL. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente,

- Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde [Internet]. 2023 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2024/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais-6a-edicao>
76. CONITEC. Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe. Relatório de Recomendação nº. 490 [Internet]. 2019 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio\\_vacinasmeningococicas\\_hpn.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_vacinasmeningococicas_hpn.pdf)
77. BRASIL. Contrato nº 78/2025 - Processo nº 25000.154572/2023-33. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde [Internet]. 2025 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-078-2025-processo-no-25000-154572-2023-33/contrato-no-78.2025>
78. BRASIL. Contrato nº 344/2024 - Processo nº 25000.171082/2023-00. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde. 2024 [citado 13 de abril de 2025]; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2024/contrato-no-344-2024-processo-no-25000-171082-2023-00/contrato-no-344-2024-processo-no-25000-171082-2023-00>
79. BRASIL. Contrato nº 100/2019 - Processo nº 25000.107465/2019-30. Ministério da Saúde. Departamento de Logística em Saúde [Internet]. 2019 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2019/no-contrato-100-2019>
80. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling For Health Economic Evaluation [Internet]. Oxford University Press; 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oso/9780198526629.001.0001>
81. IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística [Internet]. 2024 [citado 13 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

82. 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* [Internet]. 16 de novembro de 2006;108(11):985. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.985.985>
83. Peffault de Latour R, Roeth A, Kulasekararaj A, Scheinberg P, Ueda Y, de Castro CM, et al. Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study. *Blood* [Internet]. 6 de dezembro de 2022;140(Supplement 2):LBA-2-LBA-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171469>
84. De Castro C, Scheinberg P, Han B, Vallow S, Bermann G, Dahlke M, et al. Patient Experience Interviews with a Novel Treatment Iptacopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023;142(Supplement 1):7339. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186840>
85. Roth A., Peffault De Latour R., Soret J., Frieri C., Sicre De Fontbrune F., Marano L., et al. Einsatz des oralen Komplementfaktor B-Inhibitors Iptacopan bei Patienten (pts) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit anhaltende Hämolyse trotz einer Anti-C5 Therapie: langfristige Wirksamkeit und Sicherheit nach dem Absetzen von Eculizumab (ECU). *Oncol Res Treat*. 2022;45(Supplement 2):173–4.
86. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 13 de julho de 2022;387(2):160–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2201664>
87. Hillmen P. Oral Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 5 de junho de 2024;390(21):2032–4. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2404445>
88. Risitano AM, de Castro CM, Han B, Kulasekararaj A, Maciejewski JP, Scheinberg P, et al. Patient-Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life in the Phase 3 Studies Apply-PNH and Appoint-PNH Evaluating the Use of Iptacopan in C5 Inhibitor-Treated and Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2 de novembro de

- 2023;142(Supplement 1):487. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-179035>
89. Munro I, Shodimu V, Webb N, Pannagi K, Wiyani A, Balp MM. Efficacy of Clinical Interventions in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Previously Treated With C5 Inhibitors: A Systematic Literature Review. Value in Health [Internet]. dezembro de 2024 [citado 2 de fevereiro de 2025];27(12):S2. Disponível em: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2024-4015/145102>
90. Monici VC, Almeida IM, Carvalho MEF, Almeida MM, Binda VN, Destefani VC, et al. EFFICACY AND SAFETY OF IPTACOPAN IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024;46:S65–6. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-efficacy-and-safety-of-iptacopan-articulo-S2531137924004425>

## 8. APÊNDICES

### 8.1. Apêndice 1. Parecer Técnico-Científico: estudos excluídos e motivos de exclusão

**Tabela 38. Estudos excluídos e motivos de exclusão**

Autor, ano e referência	Título	Motivo
<b>Latour et al. (2022) (83)</b>	<i>Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study</i>	Dados duplicados
<b>De Castro et al. (2023) (84)</b>	<i>Patient Experience Interviews with a Novel Treatment Iptacopan for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>	Comparador (braço único)
<b>Roth et al. (2022) (85)</b>	<i>Use of the oral complement factor B inhibitor Iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with persistent hemolysis despite Anti-C5 therapy: long-term efficacy and safety after discontinuation of Eculizumab (ECU).</i>	Comparador (braço único)
<b>Notaro et al. (2022) (86)</b>	<i>Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition</i>	Tipo de estudo (revisão narrativa)
<b>Hillmen et al. (2024) (87)</b>	<i>Oral Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>	Tipo de estudo (carta ao editor)
<b>Risitano et al. (2023) (88)</b>	<i>Patient-Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life in the Phase 3 Studies Apply-PNH and Appoint-PNH Evaluating the Use of Iptacopan in C5 Inhibitor-Treated and Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i>	Dados duplicados
<b>Munro et al. (2024) (89)</b>	<i>Efficacy of Clinical Interventions in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Previously Treated With C5 Inhibitors: A Systematic Literature Review</i>	Dados duplicados*

<b>Monici et al.</b> <b>(2024) (90)</b>	<i>Efficacy and safety of iptacopan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients: a systematic review and meta-analysis</i>	Dados duplicados*
<b>Kulasekaraj et al.</b> <b>(2024) (60)</b>	<i>Indirect treatment comparison of iptacopan versus pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and persistent anemia despite anti-c5 treatment</i>	Comparador (pegcetacopiana)**

Notas: \*Estas revisões sistemáticas da literatura publicadas apenas como resumo foram excluídas por apresentarem e compilares apenas os dados dos ensaios clínicos individuais cujas publicações originais já estão incluídas nesta revisão.

\*\* Referência incluída como evidência adicional, posto que a pegcetacopiana não está incorporada ao SUS e; portanto, não foi selecionada como comparador nesta revisão; porém, possui registro aprovado no Brasil para a mesma indicação pleiteada nesta submissão.