

**DOSSIÊ DE SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE
MEDICAMENTO NO SUS**

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

DOSSIÊ DE SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTO NO SUS

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

Empresa demandante: Pint Pharma Ltda

Elaboração: Choices Consultoria

Potenciais conflitos de interesse: os elaboradores do documento declararam que não possuem quaisquer conflitos de interesse.

APRESENTAÇÃO

A presente ressubmissão refere-se ao pedido de incorporação do medicamento Pegcetacoplana (EMPAVELI®) para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

A tecnologia foi previamente avaliada pela CONITEC (Recomendação nº 954/2024), que deliberou pela não incorporação. A decisão fundamentou-se, principalmente, em incertezas relacionadas aos custos envolvidos, ao impacto orçamentário e às dificuldades operacionais de implementação, apesar do reconhecimento do benefício clínico demonstrado nos estudos disponíveis.

A análise do relatório evidencia que a decisão não decorreu da ausência de eficácia clínica, uma vez que a pegcetacoplana apresentou melhora consistente em desfechos relevantes, como níveis de hemoglobina, redução da necessidade transfusional e melhora de qualidade de vida. As incertezas apontadas e discutidas nas reuniões pelos membros da Conitec concentraram-se, sobretudo, na previsibilidade econômica e operacional da incorporação, incluindo a ausência de alguns custos no modelo apresentado anteriormente, como o dispositivo de infusão, e a necessidade de maior maturidade do cenário assistencial.

Em 2025, foi realizada nova submissão da tecnologia, a qual foi considerada não conforme para prosseguimento da avaliação pela CONITEC. A justificativa apresentada foi a de que a pergunta de pesquisa mantinha similaridade com a submissão anterior, porém, com a utilização do medicamento iptacopana como comparador, o qual se encontrava, à época, em processo de avaliação pela própria Comissão.

Ressalta-se, entretanto, que a submissão considerou como comparadores principais os medicamentos efetivamente disponíveis no Sistema Único de Saúde — eculizumabe e ravulizumabe —, tendo a iptacopana sido incluída de forma complementar, exclusivamente para contextualização do cenário terapêutico, em razão de seu processo de avaliação em curso no âmbito da CONITEC. Adicionalmente, outros aspectos foram revisados e adequados tanto na ressubmissão anterior quanto na presente submissão, com o objetivo de atender aos elementos apontados na avaliação da CONITEC, conforme descrito a seguir:

- ✓ Avaliação econômica: proposta de novo preço para o medicamento Pegcetacoplana com redução de 39,7% em relação ao PMVG 18%;

atualização dos preços dos compradores eculizumabe e ravulizumabe conforme novas aquisições do Ministério da Saúde; atualização de outros parâmetros do modelo;

- ✓ Impacto orçamentário: proposta de novo preço para o medicamento Pegcetacoplana com redução de 39,7% em relação ao PMVG 18%; atualização dos preços dos compradores eculizumabe e ravulizumabe conforme novas aquisições do Ministério da Saúde; atualização do número de pacientes elegíveis;
- ✓ Descrição do fluxo de implementação da tecnologia no âmbito do SUS com o objetivo de sanar possíveis dúvidas sobre a aplicação do medicamento.

O quadro abaixo apresenta os principais dados ajustados que justificam a ressubmissão para solicitação de incorporação do medicamento Pegcetacoplana:

Parâmetro	Relatório de recomendação nº 954	Ressubmissão
Estudos selecionados	Revisões sistemáticas com metanálise, ensaios clínicos randomizados	Revisões sistemáticas com metanálise, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais
Comparadores	Eculizumabe e ravulizumabe	Eculizumabe e ravulizumabe foram considerados como os principais comparadores. Iptacopana foi considerada apenas de modo complementar, visto que tal medicamento está em análise pela Conitec. Porém, conforme recomendação da Comissão, foi retirado da presente submissão.
Posologia do pegcetacoplana	Posologia variável	Posologia fixa
Custo de tratamento	Avaliação crítica da Conitec: Nos cálculos de custos de tratamento da pegcetacoplana não foram considerados o uso simultâneo de inibidor de C5 pelo menos nas quatro primeiras semanas de tratamento, pois, o pegcetacoplana necessita de seis a oito semanas até alcançar uma concentração terapêutica estável, sem risco para os pacientes.	Custo de tratamento com pegcetacoplana ajustado com a inclusão dos custos do eculizumabe.
Probabilidades de transição	-	Alteração nos valores das probabilidades de transição

Preço da Pegcetacoplana	R\$ 10.108,81	R\$ 9.603,37
Preço da Eculizumabe	R\$ 14.924,78	15.081,70
Preço da Ravulizumabe	R\$ 14.778,40	18.339,39
População elegível	Baseada em dados epidemiológicos: 787 no primeiro ano a 1.022 no quinto ano	Baseada em dados de demanda aferida informados pela Conitec: 212 no primeiro ano e 219 no quinto ano
Market share	Cenário 1: 10 a 50% Cenário 2: 40 a 100%	Cenário 1: 30 a 58% Cenário 2: 50 a 70%
Fluxo de implementação	Não descrito; dificuldades operacionais citadas como motivo de rejeição	Descrição detalhada do fluxo de implementação no SUS, incluindo dispensação, fornecimento de dispositivos, treinamento e suporte

Dessa forma, a presente ressubmissão reúne as informações técnicas, econômicas e operacionais requeridas no processo de avaliação de tecnologias em saúde, em conformidade com o disposto na Lei nº 12.401/2011 e no Decreto nº 7.646/2011, para fins de nova apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	14
2. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA.....	19
2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	19
2.1.1. Aspectos Clínicos	19
2.1.2. Epidemiologia.....	19
2.2. Fisiopatologia.....	21
2.3. Diagnóstico.....	23
2.3.1. Classificação HPN	25
2.4. Impacto da Doença.....	25
2.5. Tratamento	27
2.5.1. Suporte Clínico Universal	27
2.5.2. Tratamento Imunossupressor (em HPN associada à falência medular)	27
2.5.3. Bloqueio do Complemento	27
2.5.4. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)(5,11).....	28
2.5.5. Diretrizes Clínicas.....	28
2.5.6. Tratamento Disponíveis no SUS.....	31
3. TECNOLOGIA.....	35
3.1. Descrição técnica.....	35
3.2. Nome Comercial	35
3.3. Fabricante e Detentor do Registro.....	35
3.4. Indicação Aprovada	36
3.5. Indicação Avaliada	36
3.6. Posologia e forma de administração	36
3.7. Contraindicações e Precauções	36
3.8. Riscos Associados e Eventos Adversos	37
3.9. Patente	38
3.10. Avaliação da Pegcetacoplana por agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)	39
4. USO E IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA NO SUS.....	40
4.1. Dispensação do medicamento Pegcetacoplana	40
4.2. Dispositivos de infusão.....	41
4.3. Fornecimento dos dispositivos de infusão.....	43
4.4. Treinamento técnico e suporte especializado.....	45

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	48
4.1. Método	48
Critérios de elegibilidade.....	49
Busca na literatura científica	49
Extração de dados	50
Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos.....	50
Apresentação e interpretação dos resultados	50
Avaliação da certeza da evidência	50
4.2. Resultados.....	51
4.2.1. Resultados da busca	51
4.2.2. Características metodológicas dos estudos incluídos	54
4.2.2.1. Estudo clínico randomizado.....	54
4.2.2.2. Estudos <i>post hoc</i>	57
4.2.2.3. Estudos de extensão.....	59
4.2.2.4. Estudos observacionais.....	60
4.2.2.5. Comparações indiretas	61
4.2.3. Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés	63
4.2.4. Resultados dos estudos.....	64
4.2.4.1. Estudo clínico randomizado.....	64
4.2.4.2. Estudos <i>post hoc</i>	68
4.2.4.3. Estudos de extensão.....	81
4.2.4.4. Estudos observacionais.....	83
4.2.4.5. Comparações indiretas	90
4.3. Avaliação da certeza da evidência.....	93
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	96
6.1. Análise De Custo-Utilidade	96
6.1.1. População-alvo.....	97
6.1.2. Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto	97
6.1.3. Intervenção e Comparador	97
6.1.4. Modelo econômico	97
5.1.1. Estimativa de recursos e custos	102
6.1.5. Análise de sensibilidade.....	105
6.1.6. Resultados	105
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	109
6.1. Perspectiva	109

6.2.	Horizonte temporal.....	109
6.3.	Cenário e comparadores	109
6.4.	Custos e recursos utilizados	109
6.5.	População elegível	110
6.6.	<i>Market share</i>	110
6.7.	Análise de sensibilidade	112
6.8.	Resultados.....	112
7.	DISCUSSÃO.....	115
8.	CONCLUSÃO	120
9.	REFERÊNCIAS.....	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Anemia aplástica
AD BOARD	Advisory Board (Painel Consultivo)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARC	Contagem Absoluta de Reticulócitos
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ATG	Globulina antitimócito
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
C5	Componente 5 do sistema complemento
C5i	Inibidor do componente C5
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão
CD55 / CD59	Proteínas reguladoras do complemento ancoradas por GPI
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension (escala de qualidade de vida)
EQ-5D-VAS	EuroQol 5 Dimension Visual Analogue Scale
EORTC QLQ-C30	Questionário de Qualidade de Vida da EORTC – Core 30
EVH	Hemólise extravascular
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé (França)
Hb	Hemoglobina
HE	Hemólise de escape
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Alemanha)
ISRs	Reações no local de injeção
ITC	Comparação indireta de tratamento
LASA	Linear Analog Scale Assessment
LDH	Lactato desidrogenase

MAC	Complexo de Ataque à Membrana
MAIC	Comparação indireta ajustada por correspondência
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG	Pegcetacoplana
PICOS	População, Intervenção, Comparador, Desfecho, Desenho do estudo
RoB	Risk of Bias (Risco de viés)
SAE	Serious Adverse Event (Evento Adverso Grave)
SC	Subcutâneo
SF-36	Short Form Health Survey – 36 itens
SMC	Scottish Medicines Consortium (Escócia)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
ULN	Upper Limit of Normal (Limite Superior da Normalidade)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment questionnaire

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ativação Sistema Complemento.....	22
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna.....	24
Figura 3. Algoritmo terapêutico recomendado para pacientes com HPN.	30
Figura 4. Sistema SCIg60.....	42
Figura 5 - Sistema enFuse 20 ml ST.	43
Figura 6. Processo de busca e seleção dos estudos.....	51
Figura 7. Desenho do estudo PEGASUS.....	55
Figura 8. Risco de Viés do ensaio clínico randomizado PEGASUS.	63
Figura 9. Níveis de hemoglobina na semana 16.	65
Figura 10. Alterações nos desfechos primários e secundários de eficácia desde o início até a semana 16.	66
Figura 11. Pontuação FACIT-F % de respondedores da linha de base até a semana 16. ...	69
Figura 12. Pacientes com melhora nos níveis de hemoglobina, bilirrubina indireta e ARC apresentaram melhora nos escores FACIT-F.....	71
Figura 13. Pacientes com melhora nos níveis de hemoglobina, bilirrubina indireta e ARC apresentaram melhora nos escores de função física e fadiga do EORTC-QLQ-C30.....	71
Figura 14. Alterações nos níveis médios de hemoglobina da linha de base até a semana 48.	72
Figura 15. Alteração média do item FACIT-F por braço de tratamento para amostra geral da linha de base até a semana 16.	79
Figura 16. Variação média dos itens do FACIT-F entre o início do estudo e a semana 48 para o subgrupo com Hb normalizada por braço de tratamento.	80
Figura 17. Satisfação relatada por médicos e pacientes com o tratamento com Pegcetacoplana em comparação ao tratamento anterior com inibidor de C5 (C5i).	85
Figura 18. Razões relatadas por médicos‡ e pacientes§ para maior satisfação com o tratamento com Pegcetacoplana em comparação ao tratamento anterior com inibidor de C5 (C5i).	85
Figura 19. Níveis de hemoglobina antes e após o tratamento com Pegcetacoplana.	86
Figura 20. Redução da proporção de pacientes com níveis de LDH $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade (ULN) após o tratamento com Pegcetacoplana.	87
Figura 21. Escores dos domínios de produtividade no trabalho e comprometimento nas atividades.....	90

Figura 22. Comparações ancoradas de desfechos clínicos e hematológicos até a semana 16 (estudo PEGASUS) e semana 26 (estudo ALXN1210-PNH-302) após a correspondência.	91
Figura 23. Comparações ancoradas de desfechos de fadiga e qualidade de vida até a semana 16 (estudo PEGASUS) e semana 26 (estudo ALXN1210-PNH-302) após a correspondência.	92
Figura 28. Modelo conceitual - árvore de decisão.	98
Figura 29. Diagrama de tornado.	106
Figura 30. Resultados das análises de sensibilidade probabilística.	106
Figura 31. Diagrama de Tornado.	107
Figura 32. Resultados das análises de sensibilidade probabilística.	108

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sumário da descrição técnica do medicamento.	38
Quadro 2. Recomendações de uso de Pegcetacoplana após avaliação por agências de ATS.	39
Quadro 3. Descrição dos parâmetros utilizados na busca por evidência conforme acrônimo PICOS.	48
Quadro 4. Características dos estudos clínicos.	52
Quadro 5. Características da comparação indireta.	54
Quadro 6. Estudos post hoc do estudo PEGASUS.	57
Quadro 7. Eventos adversos durante o período de 16 semanas.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de Inclusão no tratamento com Pegcetacoplana.....	40
Tabela 2. Características dos participantes na linha de base do estudo.....	56
Tabela 3. Mudança em relação à linha de base nas escalas funcionais e de sintomas do EORTC QLQ-C30 na Semana 16.	70
Tabela 4. Resultados por desfecho antes e depois da mudança para Pegcetacoplana.	73
Tabela 5. Eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) ao longo de 48 semanas. 74	
Tabela 6. Razão de Chances (Odds ratio) para os pacientes tratados com Pegcetacoplana versus Eculizumabe apresentando uma melhora ≥ 2 níveis nos itens do FACIT-F e uma melhora ≥ 5 pontos no escore total.	75
Tabela 7. Resultados do modelo de regressão estimando a mudança média na resposta do item FACIT-F com base na melhora do nível de Hb.	76
Tabela 8. Resultados do modelo de regressão estimando a mudança média nas pontuações FACIT-fadiga com base na normalização ARC.	77
Tabela 9. Classificação Cohen's d e resultado da alteração de item FACIT-F por braço de tratamento, geral e para pacientes com Hb normalizada.	80
Tabela 10. Evolução da incidência de ISRs ao longo do tratamento.	82
Tabela 11. Resultados dos estudos de extensão do estudo PEGASUS.	83
Tabela 12. Resultados do uso de Pegcetacoplana em um cenário de mundo real.	84
Tabela 13. Resumo dos desfechos clínicos de HB e LDH.....	87
Tabela 14. Melhora na fadiga de pacientes tratados com Pegcetacoplana, segundo percepção médica e escores FACIT-Fatigue.....	88
Tabela 15. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna tratados com Pegcetacoplana, avaliada pelos escores EQ-5D-VAS e EQ-5D-5L Utility, segundo duração do tratamento.	88
Tabela 16. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta GRADE.....	94
Tabela 17. Características do modelo.	96
Tabela 18. Probabilidades de transição da Pegcetacoplana.	99
Tabela 19 - Probabilidades de transição do Ravulizumabe.	100
Tabela 20. Probabilidades de complicação por estado de saúde.....	100
Tabela 21. Preço dos medicamentos.....	102
Tabela 22. Custo de complicações, transfusão e demais custos considerados no modelo.	103

Tabela 23. Posologia e custo de tratamento dos medicamentos para o ano 1 e demais anos.	104
Tabela 24. Resultado da análise de efetividade.....	105
Tabela 25. Resultado da análise de efetividade.....	107
Tabela 26. Custo da bomba de infusão subcutânea e insumos para cada administração da Pegcetacoplana.....	110
Tabela 28- População elegível por ano de análise	110
Tabela 29. Cenário atual.....	111
Tabela 30. Cenário proposto 1.	111
Tabela 31. Cenário proposto 2.	111
Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário 1.....	112
Tabela 33. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – cenário 1.....	113
Tabela 34. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário 2.....	113
Tabela 35. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – cenário 2.....	113
Tabela 36. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando os valores do dispositivo de infusão da Pegcetacoplana.	114

1. RESUMO EXECUTIVO

Medicamento: Pegcetacoplana

População-alvo: Pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento.

Contextualização sobre a doença

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, clonal e adquirida, caracterizada pela destruição crônica e episódica de eritrócitos mediada pelo sistema complemento. A mutação somática no gene PIGA, localizado no cromossomo X, leva à deficiência das âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI), necessárias para fixar proteínas reguladoras do complemento (CD55 e CD59) na superfície das células sanguíneas. A ausência dessas proteínas resulta em suscetibilidade aumentada das hemácias à lise intravascular (mediada pelo complexo de ataque à membrana) e à hemólise extravascular (mediada por opsonização por C3b). Clinicamente, a HPN manifesta-se por anemia hemolítica com hemoglobina persistentemente baixa, fadiga debilitante, dispneia, dor abdominal, disfunção erétil, hemoglobinúria e, frequentemente, trombozes em locais atípicos, como veias abdominais e cerebrais. Esses eventos trombóticos são responsáveis por significativa morbimortalidade, contribuindo para uma redução expressiva da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes. Estudos internacionais e nacionais estimam a incidência da HPN em 1–2 casos/milhão/ano, com prevalência próxima a 15 casos/milhão. No Brasil, análises recentes da base do SUS indicam um perfil demográfico típico de adultos jovens (média de 42–44 anos), sem diferenças marcantes por sexo, porém com maior concentração de casos diagnosticados nas regiões Sudeste e Sul. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a doença permanece subdiagnosticada e associada a alta carga econômica e social, devido às hospitalizações recorrentes, necessidade transfusional e perda de produtividade.

Caracterização da tecnologia

O EMPAVELI® (Pegcetacoplana) é um inibidor seletivo do complemento, com mecanismo de ação no componente C3. A molécula se liga à proteína C3 e ao fragmento C3b, bloqueando a clivagem de C3 e a formação de C3b, interrompendo a amplificação da via alternativa do complemento e a formação do complexo de ataque à membrana. Com isso, o medicamento reduz tanto a hemólise intravascular, associada ao MAC, quanto a hemólise extravascular, decorrente da opsonização por C3b. Pegcetacoplana foi avaliado em pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 e que apresentavam anemia persistente. Em um estudo clínico randomizado de fase 3, a intervenção foi comparada ao Eculizumabe, com resultados que indicaram aumento dos níveis de

hemoglobina, menor necessidade transfusional e alterações em marcadores hematológicos. Dados de segurança e eventos adversos foram coletados e monitorados ao longo do estudo, com destaque para reações no local de injeção e infecções como eventos mais frequentes. No Brasil, EMPAVELI® está registrado junto à ANVISA desde 2023, indicado para o tratamento de adultos com HPN. É fornecido em solução para infusão subcutânea (54 mg/mL) em frascos de dose única e administrado em dose de 1.080 mg, duas vezes por semana. A forma de administração é através de infusão subcutânea, podendo ser realizada em domicílio ou em centros de referência e infusão.

Avaliação do medicamento por agências de ATS: A Pegcetacoplana foi avaliada e recebeu recomendação favorável à incorporação para pacientes com HPN e com resposta inadequada e/ou com intolerância aos inibidores de C5 nas agências de Avaliação de Tecnologia da Alemanha, Austrália, Canadá, Escócia, França e Reino Unido.

Método

Pergunta de pesquisa: Pegcetacoplana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao Eculizumabe, Ravulizumabe (ambos medicamentos disponíveis no SUS)

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

Comparadores: No contexto de elaboração deste dossiê, foram considerados como comparadores: Eculizumabe, Ravulizumabe (ambos medicamentos disponíveis no SUS).

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas da literatura, preferencialmente metanálises, comparações indiretas, ensaios clínicos randomizados e os estudos que derivaram dos ECR, estudos observacionais.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma busca sistemática na literatura nas bases de dados: MEDLINE via PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Cinahl e Google acadêmico.

Avaliação da qualidade dos estudos e das evidências: Foi realizada análise do risco de viés, por meio da ferramenta *Risk Of Bias* (RoB) da Cochrane do estudo clínico randomizado para cada um dos desfechos considerados, além de avaliação da certeza da evidência por meio da abordagem GRADE - *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*.

Resultados das evidências científicas

Estudos incluídos: Foram incluídos 10 estudos na avaliação, abrangendo diferentes tipos de desenho metodológico. O principal estudo que avaliou a eficácia e segurança da Pegcetacoplana foi o ensaio clínico randomizado de fase 3 – Estudo PEGASUS. Adicionalmente, foram incluídas

quatro análises *post hoc* derivadas do estudo PEGASUS, que aprofundaram os resultados em subgrupos e desfechos específicos. Complementaram a evidência ainda dois estudos de extensão, que avaliaram a manutenção dos efeitos terapêuticos e a segurança em longo prazo, bem como dois estudos observacionais, trazendo dados do uso da Pegcetacoplana em cenários de prática clínica real. Por fim, foi incluída uma comparação indireta, que possibilitou a avaliação comparativa com tecnologias disponíveis para o tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna, fundamentais para análises na ausência de estudos *head-to-head*.

Eficácia: A evidência principal é baseada em um estudo clínico randomizado (Estudo PEAGSUS) que demonstrou maior eficácia da Pegcetacoplana em comparação ao inibidor de C5 Eculizumabe no tratamento de pacientes adultos com hemoglobínúria paroxística noturna previamente tratados, especialmente naqueles com anemia persistente. Neste estudo, a Pegcetacoplana mostrou aumento significativo dos níveis de hemoglobina (+3,84 g/dL versus -0,42 g/dL com Eculizumabe; $p < 0,0001$), maior proporção de pacientes livres de transfusão (85% versus 15%; $p < 0,0001$), melhora clinicamente relevante na fadiga (diferença média de +11,2 pontos no FACIT-Fatigue, acima do limiar de $CID \geq 5$ pontos) e redução sustentada dos níveis de LDH, refletindo controle eficaz da hemólise intravascular e extravascular. Análises *post hoc* reforçaram esses achados, evidenciando benefícios consistentes em subgrupos com hemoglobina normalizada, especialmente em disposição, energia e capacidade funcional. Estudos de extensão confirmaram a manutenção desses efeitos por até 48 semanas. Além disso, dados observacionais de mundo real demonstraram resultados compatíveis, com melhora nos níveis de hemoglobina, redução de marcadores de hemólise e impacto positivo em fadiga, qualidade de vida e produtividade laboral. Comparações indiretas sugerem que a Pegcetacoplana apresenta eficácia superior à Ravulizumabe em desfechos hematológicos e de qualidade de vida, consolidando seu perfil como alternativa terapêutica eficaz para pacientes com resposta subótima aos inibidores de C5.

Segurança: O perfil de segurança da Pegcetacoplana foi avaliado em diferentes tipos de estudo. No ensaio clínico randomizado pivotal (PEGASUS), os eventos adversos mais comuns foram reações no local de injeção, como eritema, dor, prurido e endurecimento, geralmente de intensidade leve a moderada e sem necessidade de descontinuação do tratamento. Outros eventos relatados incluíram diarreia e infecções do trato respiratório superior, também leves e autolimitados. Eventos adversos graves foram raros, com casos isolados de infecção bacteriana e gastroenterite, sem relação causal estabelecida com a medicação, e não foram observados casos de meningococemia ou hemólise grave após transição do tratamento. Nas análises *post hoc* derivadas do PEGASUS, que tiveram como foco principal os desfechos de eficácia (ex.: hemoglobina, fadiga e qualidade de vida), não foram identificados novos eventos adversos além dos já relatados no estudo pivotal, confirmando a consistência do perfil de segurança. Nos estudos de extensão, que acompanharam os pacientes por até 48 semanas, o perfil de segurança permaneceu estável, sem aumento na frequência de eventos adversos graves ou identificação de novos sinais relacionados ao tratamento.

Por fim, nos estudos observacionais em prática clínica real, os achados foram semelhantes aos dos ensaios clínicos, com predominância de reações no local de injeção como principal evento adverso, além de infecções leves ocasionais, sem registro de complicações graves associadas. Em todos os estudos, eventos tromboembólicos foram pouco frequentes e comparáveis aos grupos controle. De modo geral, a Pegcetacoplane demonstrou um perfil de segurança favorável e manejável em pacientes com HPN.

Avaliação econômica

Foi realizada uma análise para estimar a relação de custo-utilidade da Pegcetacoplane (PEG) para o manejo de adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento no Sistema Único de Saúde (SUS). O horizonte temporal considerado foi tratamento por toda a vida (*lifetime*), considerando ciclos de 4 semanas. Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e para desfechos. O modelo foi constituído pelos estados de saúde: sem transfusão e Hb <10,5 g/dL; sem transfusão e Hb ≥10,5 g/dL; transfusão necessária; óbito. Foram considerados os custos de aquisição e administração do medicamento, diagnóstico e tratamento de eventos, vacinação e acompanhamento dos pacientes. Na comparação com o Eculizumabe e Ravulizumabe, a Pegcetacoplane foi associada a um menor custo e maior efetividade incremental, que resultou em uma dominância desse medicamento em relação aos comparadores. Os custos dos medicamentos e os valores de utilidade foram os parâmetros que mais impactaram no modelo para essas comparações.

Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação da Pegcetacoplane no SUS no horizonte de cinco anos. A população-alvo consistiu em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. Os comparadores definidos foram Eculizumabe e Ravulizumabe que são os inibidores de complemento atualmente disponíveis no SUS. Foram considerados os custos simulados por paciente conforme os dados do modelo econômico. Como o dispositivo de administração da Pegcetacoplane é específico para esse medicamento e será ofertado com um custo zero para o SUS, essa avaliação foi complementada considerando na análise de sensibilidade uma simulação que incluiu os custos da bomba de infusão e os insumos para sua utilização. O número de pacientes elegíveis foi estimado partindo da demanda aferida de pacientes com HPN em uso de Eculizumabe, conforme relatório de recomendação preliminar do Iptacopana. No cenário vigente, foi assumido que o Eculizumabe e o Ravulizumabe partilham igualmente o uso no SUS, com uma parcela de 50% cada. Para o cenário proposto (Cenário 1), foi considerado um *market share* de 30% no primeiro ano de análise para o uso da Pegcetacoplane e um crescimento anual de 7%, com uma divisão do restante do mercado entre Eculizumabe e Ravulizumabe. Como resultado, a análise de impacto orçamentário indicou que com a incorporação da Pegcetacoplane, seria possível gerar uma economia média de R\$ 16 milhões por ano no cenário 1 (*Market share* de 30 a 58%), e no cenário

alternativo (Cenário 2 - *Market share* de 50 a 70%), as economias seriam da ordem de R\$ 27 milhões por ano.

Considerações finais

A Pegcetacoplana é uma opção terapêutica direcionada ao tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores de C5 e que apresentam resposta hematológica insatisfatória. A evidência clínica disponível, fundamentada em ensaio clínico randomizado (PEGASUS), estudos de extensão, análises *post hoc* e dados de mundo real, demonstra benefício consistente da Pegcetacoplana em relação à elevação dos níveis de hemoglobina, redução da necessidade de transfusões e melhora em desfechos relacionados à funcionalidade e à qualidade de vida. Esses benefícios foram observados de forma sustentada e com perfil de segurança compatível com a proposta de uso prolongado. O modelo econômico indicou que a Pegcetacoplana apresenta dominância frente ao Eculizumabe e ao Ravulizumabe, com maior efetividade e menor custo total. A robustez dos achados foi confirmada por análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise de impacto orçamentário, conduzida sob a perspectiva do SUS, estimou economia acumulada de R\$ 83 milhões a R\$ 137 milhões em cinco anos, a depender do *market share*.

Considerando os resultados clínicos, econômicos e de impacto orçamentário apresentados, a incorporação da Pegcetacoplana no SUS para pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 e com resposta hematológica insatisfatória se mostra compatível com os critérios estabelecidos para avaliação de tecnologias em saúde, atendendo simultaneamente aos parâmetros de eficácia, segurança, custo-efetividade e ao potencial de economia para o sistema de saúde público.

2. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

2.1.1. Aspectos Clínicos

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, causada por um defeito genético adquirido, que se manifesta clinicamente com uma ampla gama de sinais e sintomas. Os mais prevalentes incluem anemia hemolítica intravascular, hemoglobinúria intermitente (presença de urina escura, especialmente pela manhã), além de sintomas sistêmicos como fadiga intensa e dispneia. Também são comumente observados episódios trombóticos, insuficiência renal e, em estágios mais avançados da doença, falência medular progressiva, que pode se sobrepor a síndromes como anemia aplástica (1).

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) ocorre devido ao surgimento de uma mutação genética em células-tronco hematopoiéticas. Essa mutação afeta o gene PIGA, localizado no cromossomo X, que leva à uma deficiência na produção da proteína GPI (glicosilfosfatidilinositol), essencial para ancorar outras proteínas na superfície dos eritrócitos (2). Entre essas proteínas estão CD55 e CD59, responsáveis pela regulação da atividade do sistema complemento. Sem a ancoragem adequada dessas proteínas, as células afetadas pela HPN tornam-se vulneráveis à ativação descontrolada do complemento, levando à hemólise crônica mediada por esse sistema. Esse processo hemolítico pode se agravar ainda mais quando o sistema complemento é ativado por situações de estresse, como cirurgias, traumas ou outras condições inflamatórias (3).

2.1.2. Epidemiologia

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência global estimada entre 1 a 2 novos casos por milhão de habitantes por ano, conforme descrito em diversos estudos internacionais e com uma prevalência estimada de até 15,9 casos por milhão de indivíduos em todo o mundo (4). Alguns autores sugerem que esse número pode estar subestimado, uma vez que a condição frequentemente permanece não diagnosticada em pessoas com sintomas leves ou com comorbidades que dificultam o reconhecimento da HPN (5).

A maioria dos pacientes diagnosticados encontra-se na faixa etária entre 30 e 40 anos. Embora a HPN também possa afetar crianças, essa ocorrência é incomum. Por exemplo, uma análise realizada em 2012 com 1.610 pacientes registrados no Registro Internacional de HPN revelou que a idade mediana dos pacientes era de 42 anos, com duração média da doença de 4,6 anos. A faixa etária dos pacientes variava de 3 a 99 anos (6).

A HPN não apresenta uma distribuição aparente entre diferentes etnias ou regiões geográficas, no entanto, o risco de trombose é mais elevado em países como os Estados Unidos e nações europeias. Estima-se que 30 a 40% dos casos de HPN ocorram nos EUA e Europa, enquanto menos de 10% são reportados na Ásia, o que contribui para uma maior incidência de tromboembolismo relacionado à HPN nos países ocidentais em comparação ao Japão (6).

No contexto brasileiro, um estudo observacional retrospectivo, publicado em 2023, avaliou a base de dados administrativa do SUS (DATASUS), na qual foram identificados 675 pacientes com diagnóstico de HPN (Registros com o código CID-10 D59) no período de 1º de janeiro de 2008 a 30 de dezembro de 2018. A partir dessa amostra, estimou-se uma prevalência nacional de aproximadamente 1 caso para cada 237.000 habitantes, essa proporção permite estimar uma incidência anual média de 1,3 caso por milhão, em consonância com os dados globais (5).

O perfil demográfico dos pacientes com HPN no Brasil é semelhante ao observado no Registro Internacional de HPN. A idade média dos pacientes foi de 44,2 anos ($\pm 18,6$), com predomínio de adultos jovens entre 21 e 35 anos (29,3%). Crianças e adolescentes representaram uma proporção minoritária, com apenas 11,9% dos casos ocorrendo abaixo dos 20 anos de idade. Em relação ao sexo, 52,4% dos pacientes eram do sexo feminino (4,6).

A distribuição geográfica dos casos revelou uma concentração significativa na Região Sudeste (59,1%), seguida pelas regiões Sul (17,1%) e Nordeste (15,7%). Esta distribuição pode estar associada à maior densidade populacional, concentração de profissionais de saúde especializados e maior disponibilidade de métodos diagnósticos nestas regiões (5).

2.2. Fisiopatologia

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma desordem clonal adquirida das células-tronco hematopoéticas, causada por uma mutação somática no gene PIGA (*phosphatidylinositol glycan class A*), localizado no cromossomo X. Essa mutação compromete a síntese das âncoras GPI (glicosilfosfatidilinositol), estruturas lipídicas essenciais para fixar proteínas na superfície celular, incluindo importantes reguladores do sistema complemento, como CD55 (*decay-accelerating factor*) e CD59 (*membrane inhibitor of reactive lysis*) (4).

A deficiência dessas proteínas torna os eritrócitos, leucócitos e plaquetas vulneráveis à ativação do sistema complemento, principalmente pela via alternativa, resultando em hemólise intravascular crônica e episódica — evento central da fisiopatologia da HPN. A liberação de hemoglobina livre no plasma promove disfunção endotelial, depleção de óxido nítrico, vasoconstrição e um estado pró-trombótico (1).

O sistema complemento, por sua vez, é um componente essencial da resposta imune inata. É formado por mais de 50 proteínas séricas e plasmáticas que, uma vez ativadas, desencadeiam uma cascata proteolítica altamente regulada, responsável por opsonização de patógenos, lise celular e ativação inflamatória. A ativação ocorre por três vias principais — clássica, da lectina e alternativa — que convergem na formação das convertases de C3 e C5 (7) (Figura 1).

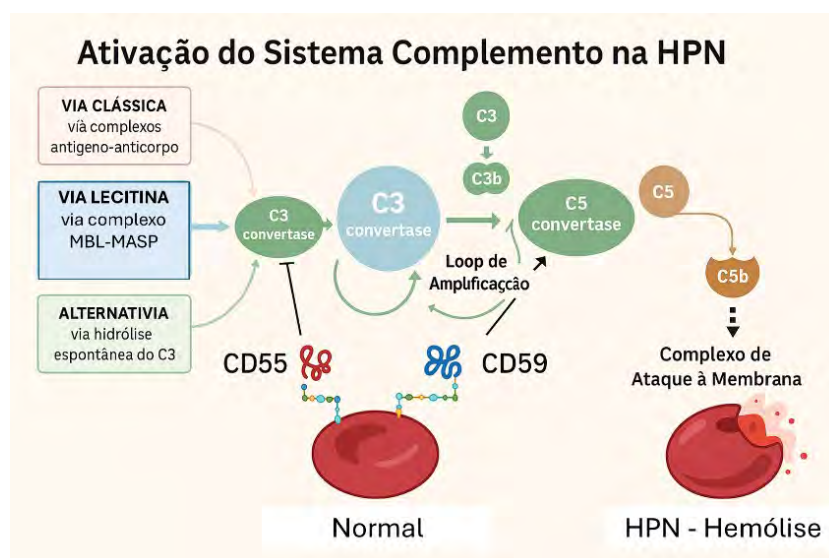
Na HPN, a ausência de CD55 e CD59 rompe o equilíbrio dessa ativação. A ausência de CD59 permite a formação irrestrita do complexo de ataque à membrana (MAC), levando à hemólise intravascular. Já a ausência de CD55 facilita a hemólise extravascular, por meio da opsonização aumentada dos eritrócitos, resultando na sua destruição por macrófagos no fígado e baço (1,8).

Esse desequilíbrio na regulação do complemento não apenas sustenta a hemólise, mas também gera efeitos tóxicos sistêmicos. A hemoglobina livre circulante se liga ao óxido nítrico, reduzindo sua biodisponibilidade, o que contribui para disfunção do músculo liso, hipertensão pulmonar, dor abdominal, disfunção erétil e fadiga intensa. Em situações de estresse, infecção, cirurgia ou trauma, a ativação do complemento é exacerbada, agravando a hemólise e aumentando significativamente o risco de eventos trombóticos (7).

A trombose é uma das principais causas de morbimortalidade na HPN, sendo responsável por até dois terços dos óbitos relacionados à doença. As trombooses frequentemente ocorrem em sítios incomuns, como as veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), veias abdominais, cerebrais e pulmonares (9).

Além da hemólise, a HPN pode manifestar-se em associação a distúrbios da hematopoese, como a anemia aplástica e as síndromes mielodisplásicas, evidenciando o caráter multifacetado da doença. Essa sobreposição fenotípica reflete a origem clonal comum das alterações e configura um espectro clínico que varia desde formas predominantemente hemolíticas até apresentações subclínicas ou com predomínio de insuficiência medular. Essa heterogeneidade fisiopatológica impõe desafios diagnósticos e terapêuticos, exigindo abordagem individualizada e vigilância clínica contínua (8).

Figura 1. Ativação Sistema Complemento.



Ativação do sistema complemento na HPN: as vias clássica, da lectina e alternativa convergem na formação da convertase de C3, levando à ativação sequencial de C5 e à formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Na ausência das proteínas reguladoras CD55 e CD59, como observado nos eritrócitos de pacientes com HPN, ocorre lise celular mediada pelo complemento.

Fonte: (7)

2.3. Diagnóstico

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) apresenta um espectro clínico amplo e, frequentemente, inespecífico, o que pode retardar o diagnóstico. Os sinais e sintomas decorrem principalmente da hemólise intravascular crônica, da ativação do sistema complemento e do estado pró-trombótico característico da doença (4,10,11).

Entre os sintomas mais comuns, destaca-se a fadiga intensa, relatada em praticamente todos os pacientes e que impacta significativamente a qualidade de vida. A hemoglobinúria — presença de urina escura, geralmente notada pela manhã — é uma manifestação clássica, embora nem sempre esteja presente. A dispneia, cefaleia, palpitações e dor torácica podem ocorrer em consequência da anemia e da deficiência de óxido nítrico circulante(12).

- Outros sintomas associados incluem:
- Dor abdominal recorrente;
- Disfagia e espasmos esofágicos;
- Dor lombar;
- Disfunção erétil, relacionada à disfunção do músculo liso;
- Icterícia leve e esplenomegalia, em casos com componente de hemólise extravascular;
- Eventos trombóticos, que podem ser a manifestação inicial, especialmente quando ocorrem em sítios incomuns (veias abdominais, cerebrais ou pulmonares).

Diante desse perfil clínico, o diagnóstico da HPN deve ser fortemente considerado em pacientes com anemia hemolítica com teste de Coombs direto negativo, eventos trombóticos em locais incomuns ou recorrentes (ex.: veias hepáticas, mesentéricas ou cerebrais), sintomas constitucionais associados à lise intravascular e em indivíduos com doenças da medula óssea sem causa definida(1,8,11).

O padrão-ouro para confirmação diagnóstica é a citometria de fluxo multicolor, utilizando reagentes capazes de detectar a ausência de proteínas ancoradas por GPI (glicosilfosfatidilinositol) nas membranas celulares. A investigação deve incluir duas ou

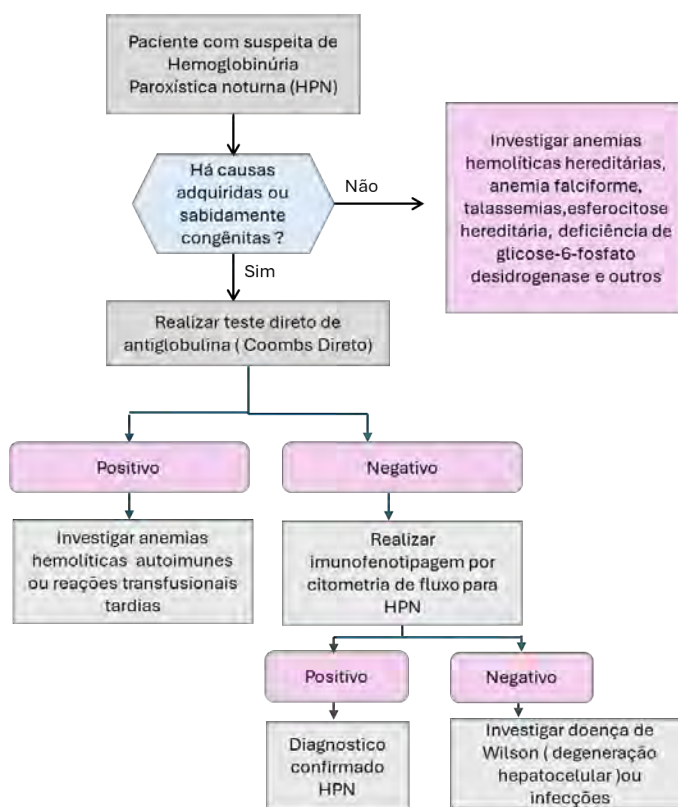
mais linhagens celulares — preferencialmente monócitos e granulócitos — com aplicação dos seguintes marcadores(3):

- FLAER (Fluorescent Aerolysin) – marcador direto da âncora GPI;
- CD24 e CD16 – granulócitos;
- CD14 – monócitos;
- CD59 – eritrócitos.

A avaliação dos eritrócitos, por sua vez, pode ser limitada em pacientes que receberam transfusões recentes ou em uso de inibidores de C5 ou inibidores C3, devendo ser interpretada com cautela. A detecção de clone HPN $\geq 1\%$ em linhagens mieloides é considerada suficiente para confirmação diagnóstica, desde que associada a um quadro clínico compatível (4).

O diagnóstico diferencial deve considerar outras causas de anemia hemolítica não imune, como esferocitose hereditária, deficiência de G6PD, hemoglobinopatias, microangiopatias trombóticas e anemias autoimunes (estas últimas descartadas por teste de Coombs positivo) (4,11) (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna.



2.3.1. Classificação HPN

A HPN pode ser classificada em três subtipos clínicos, o que auxilia na decisão terapêutica (1,2):

- HPN clássica: clone $\geq 50\%$, sem doença medular associada;
- HPN associada a falência medular: clone geralmente entre 1 – 50%, com evidência de aplasia ou displasia;
- HPN subclínica: clone HPN sem sinais clínicos, detectado incidentalmente em pacientes com outras doenças hematológicas.

Além da classificação clínica baseada na apresentação da doença, as hemácias na HPN podem ser classificadas conforme o grau de deficiência de proteínas ancoradas por GPI em sua membrana, originando três subtipos celulares: tipo I, II e III. As células do tipo I apresentam expressão normal das proteínas GPI, enquanto as do tipo II exibem expressão parcial, e as do tipo III, ausência completa dessas proteínas. Essa variação afeta diretamente a susceptibilidade das hemácias à lise mediada pelo complemento: células do tipo II são de 3 a 5 vezes mais sensíveis à ativação do complemento do que hemácias normais, enquanto as do tipo III apresentam uma sensibilidade significativamente maior, estimada entre 15 a 25 vezes. Em geral, a intensidade da hemólise na HPN está correlacionada tanto com a proporção de células clonais HPN quanto com o subtipo predominante de hemácia envolvido(1,8).

2.4. Impacto da Doença

O impacto clínico da doença está relacionado principalmente à hemólise persistente, que leva à liberação de hemoglobina livre no plasma, consumo de óxido nítrico e disfunção endotelial. Esses mecanismos resultam em sintomas debilitantes, como fadiga intensa, dispneia, cefaleia, dor abdominal e disfunção erétil, além de manifestações menos específicas que contribuem para o retardo diagnóstico e o subtratamento da condição (4).

Além da hemólise, a trombose é a principal causa de mortalidade em pacientes com HPN, sendo responsável por até 67% dos óbitos(8). Os eventos trombóticos ocorrem em localizações atípicas, como sistema venoso abdominal (ex.: síndrome de Budd-Chiari), cerebral e pulmonar, com potencial para complicações irreversíveis. O risco trombótico está presente mesmo em pacientes com clone HPN de tamanho moderado, o que justifica a necessidade de monitoramento contínuo e intervenção precoce(8).

A doença também impõe um fardo significativo sobre a medula óssea, podendo evoluir com falência medular, pancitopenia e sobreposição com síndromes mielodisplásicas ou anemia aplástica, o que limita ainda mais a função hematopoiética e aumenta a dependência transfusional (9).

Do ponto de vista psicossocial, estudos mostram que pacientes com HPN relatam qualidade de vida consideravelmente inferior à da população geral, com níveis de fadiga comparáveis aos observados em doenças crônicas graves, como insuficiência cardíaca congestiva(6). A imprevisibilidade das crises hemolíticas, a dependência de transfusões e o medo de eventos trombóticos contribuem para ansiedade, depressão e afastamento das atividades laborais e sociais (6).

O impacto econômico da HPN também é substancial, refletido no uso frequente de serviços de saúde, hospitalizações por trombozes ou infecções, transfusões de hemácias e necessidade de terapias imunossupressoras ou inibidores do complemento. Uma análise retrospectiva de dados do SUS estimou uma taxa de mortalidade hospitalar de 4,5% e aumento expressivo da complexidade assistencial após o diagnóstico, com incremento nas consultas especializadas, exames laboratoriais e internações(5).

Portanto, a HPN representa uma condição de alta morbimortalidade, cuja evolução natural está associada a significativa redução da expectativa de vida, perda de produtividade, dependência do sistema de saúde e comprometimento global da funcionalidade do paciente. O reconhecimento precoce da doença e o acesso a terapias específicas são fundamentais para modificar sua trajetória clínica e mitigar seu impacto multidimensional (11) .

2.5. Tratamento

O tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) deve ser individualizado, considerando o fenótipo clínico, o grau de hemólise, a função medular e a presença de complicações, especialmente eventos trombóticos. A abordagem ideal segue uma lógica progressiva, desde o suporte básico até a terapêutica específica e definitiva, sempre embasada em risco-benefício (10,11).

2.5.1. Suporte Clínico Universal

Independentemente do estágio clínico, todos os pacientes com HPN devem receber suporte básico (11):

- Suplementação com ácido fólico, ferro (em caso de perdas urinárias) e vitamina B12;
- Hidratação adequada para prevenção de lesão renal por hemoglobina livre;
- Profilaxia antimicrobiana e vacinação contra meningococo, pneumococo e *H. influenzae*;
- Monitoramento com hemograma, DHL, reticulócitos e função renal;
- Anticoagulação profilática em situações de alto risco trombótico (ex.: gestação, cirurgia, clone >50%).

2.5.2. Tratamento Imunossupressor (em HPN associada à falência medular)

Nos casos de HPN associada à anemia aplástica (AA) ou síndromes mielodisplásicas hipocelulares, a principal abordagem é a imunossupressão (ex.: globulina antitimócito, ciclosporina, eltrombopague). O objetivo é restaurar a hematopoese e conter a expansão do clone HPN. O bloqueio do complemento pode ser adicionado se houver hemólise ativa (11).

2.5.3. Bloqueio do Complemento

O tratamento da HPN clássica com hemólise ativa baseia-se no bloqueio farmacológico do sistema complemento, que pode ser realizado em nível terminal (proteína C5) ou proximal (proteína C3), de acordo com o alvo terapêutico da medicação utilizada (10).

Os inibidores de C5, como o Eculizumabe e o Ravulizumabe, impedem a clivagem da proteína C5 e, conseqüentemente, a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), promovendo o controle da hemólise intravascular e a redução do risco trombótico. Já os inibidores de C3, como a Pegcetacoplana, atuam em etapa anterior da cascata, bloqueando a ativação do complemento de forma mais ampla, com impacto tanto na hemólise intravascular quanto na extravascular, ao prevenir a deposição de fragmentos de C3 nas hemácias deficientes em proteínas reguladoras (10,11).

2.5.4. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)(5,11)

Embora potencialmente curativo, o TCTH é reservado para casos graves, como:

- Falência medular refratária com doador compatível;
- Complicações graves sem resposta ao bloqueio do complemento;
- Indisponibilidade de tratamento específico no cenário clínico.

2.5.5. Diretrizes Clínicas

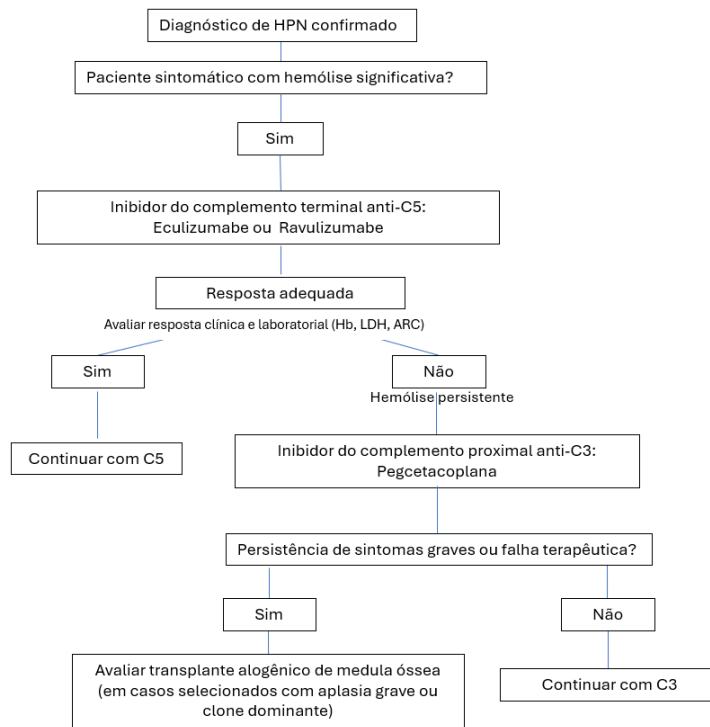
O manejo da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é objeto de recomendações clínicas consolidadas por sociedades internacionais, que orientam a prática médica em países da América do Norte, Europa e Ásia. As diretrizes elaboradas pelo *International PNH Interest Group* (IPIG) são amplamente citadas como referência no diagnóstico e tratamento da HPN, tendo sido publicadas originalmente em 2005 e atualizadas por diversas entidades, incluindo a *British Society for Haematology* (BSH), a *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e grupos nacionais como a *Spanish Consensus Statement* e o *Consensus Turkey Guidelines* (11).

Essas recomendações são consistentes em apontar o uso de inibidores da fração terminal do complemento (C5) como tratamento de primeira linha em pacientes com hemólise intravascular ativa, independente da necessidade transfusional ou do tamanho clonal, desde que haja sintomatologia compatível, como anemia grave, disfunção renal, hipertensão pulmonar, trombose ou sintomas relacionados ao consumo de óxido nítrico. Além disso, reconhecem que o tratamento deve ser iniciado precocemente e mantido de forma contínua em pacientes com resposta clínica, com impacto demonstrado sobre sobrevida, controle de eventos trombóticos e melhora da qualidade de vida (11).

Com a introdução de terapias que atuam em etapas proximais da cascata do complemento, como os inibidores da proteína C3, diretrizes internacionais passaram a reconhecer a possibilidade de substituição terapêutica em pacientes com resposta subótima ao bloqueio de C5. A Pegcetacoplane, inibidor de C3, deve ser considerada como alternativa terapêutica em casos nos quais, após pelo menos três meses de uso otimizado de Eculizumabe ou Ravulizumabe, persiste anemia significativa associada à hemólise residual. Os critérios laboratoriais indicativos para essa decisão incluem: hemoglobina < 10 g/dL (anemia moderada a grave com impacto clínico), contagem absoluta de reticulócitos > 100.000/mm³ (indício de atividade eritropoiética aumentada) e DHL ≥ 1,5 vezes o limite superior da normalidade (hemólise ativa contínua). Nessas situações, o bloqueio proximal do complemento oferece controle adicional tanto da hemólise intravascular quanto da hemólise extravascular mediada por C3b, não suprimida pelo uso isolado de inibidores de C5 (15).

O manejo terapêutico está representado no algoritmo estruturado na Figura 3.

Figura 3. Algoritmo terapêutico recomendado para pacientes com HPN.



Fonte: Adaptado de Villegas et al, 2023 (15).

2.5.6. Tratamento Disponíveis no SUS

O manejo da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no Sistema Único de Saúde (SUS) está definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente e contempla tanto medidas de suporte quanto o uso de terapias específicas direcionadas ao bloqueio do sistema complemento. A conduta terapêutica é individualizada de acordo com o fenótipo clínico do paciente, comorbidades associadas e gravidade da hemólise (13).

Todos os pacientes devem receber cuidados de suporte que visam atenuar os efeitos da hemólise crônica e prevenir complicações metabólicas. São recomendados (13):

- Suplementação com ácido fólico, devido à alta rotatividade eritropoiética;
- Reposição de ferro, quando houver deficiência documentada, especialmente em pacientes com hemoglobinúria persistente;
- Transfusões de concentrado de hemácias, conforme indicação clínica (anemia sintomática ou instabilidade hemodinâmica);
- Hidratação adequada e monitoramento da função renal;
- Profilaxia tromboembólica individualizada, especialmente em pacientes com histórico de trombose ou fatores de risco adicionais.

Além disso, pacientes devem ser vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B, medida obrigatória antes do início do tratamento com inibidores do complemento (13).

Nos pacientes com HPN associada à anemia aplástica grave, a terapêutica é guiada pelo PCDT específico da anemia aplástica. A primeira linha é o uso de imunossupressores, como globulina antitimócito (ATG) e ciclosporina, podendo ser associado o uso de eltrombopague em alguns casos. Em pacientes jovens com doador compatível e refratariedade ao tratamento medicamentoso, pode-se indicar o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (13,14).

O tratamento medicamentoso da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no Sistema Único de Saúde (SUS) é direcionado ao bloqueio da via terminal do sistema complemento, com o objetivo de controlar a hemólise intravascular, prevenir eventos

trombóticos e reduzir a morbimortalidade da doença. No contexto do SUS, os medicamentos atualmente disponíveis e previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) preliminar de 2025 são os inibidores da proteína C5: Eculizumabe e Ravulizumabe (13).

A indicação terapêutica está restrita aos pacientes com HPN clássica confirmada, definida por citometria de fluxo com detecção de clone HPN em pelo menos duas linhagens celulares e ausência de marcadores GPI (ex.: CD55 e CD59). Além disso, o paciente deve apresentar desidrogenase lática (DHL) $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade e pelo menos um critério clínico adicional, como (13,14):

- Hemoglobina ≤ 10 g/dL com sintomas de anemia;
- Hemólise Coombs negativo;
- Histórico de trombose inexplicada, especialmente em locais venosos atípicos;
- Sintomas compatíveis com lise intravascular (disfagia, dor abdominal, disfunção erétil);
- Deficiência de ferro sem causa identificada;
- Associação com anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica;
- Sinais de disfunção orgânica atribuível à hemólise (ex.: hipertensão pulmonar, lesão renal);
- Gestação com intercorrências clínicas relevantes.

O Eculizumabe é administrado por via intravenosa com regime de indução (600 mg semanal por quatro semanas) seguido de manutenção (900 mg a cada 14 dias). Já o Ravulizumabe, um anticorpo monoclonal com maior meia-vida, permite administração a cada oito semanas, com posologia ajustada ao peso corporal. Pacientes previamente tratados com Eculizumabe por ao menos seis meses, com resposta clínica estável, podem ser migrados para Ravulizumabe, desde que atendam aos critérios estabelecidos pelo protocolo. Ambos os agentes têm eficácia comparável e são disponibilizados via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (13).

Pacientes que apresentam resposta hematológica subótima ao tratamento com inibidores de C5 — evidenciada por anemia persistente, necessidade transfusional contínua ou hemólise extravascular confirmada por critérios laboratoriais — configuram

um grupo para o qual as opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS são insuficientes. Nesses casos, mesmo após pelo menos três meses de tratamento otimizado com Eculizumabe ou Ravulizumabe, persiste atividade clínica da doença, frequentemente relacionada à hemólise extravascular mediada por opsonização das hemácias por fragmentos de C3(11,13,15).

Para esses pacientes, o bloqueio proximal do complemento, como o promovido por inibidores de C3, Pegcetacoplane, é uma estratégia terapêutica validada internacionalmente, com eficácia comprovada no controle tanto da hemólise intravascular quanto da extravascular. Contudo, até o momento, essa alternativa não foi incorporada ao SUS, o que configura uma lacuna significativa no manejo da HPN no sistema público de saúde.

Especialistas ressaltam a importância de considerar, para esses casos, terapias com mecanismos de ação mais abrangentes, como os inibidores proximais do complemento, já validados em outros sistemas de saúde, com eficácia comprovada no controle tanto da hemólise intravascular quanto da extravascular. (16)

Os achados de uma reunião técnica com especialistas brasileiros em hematologia reforçam essa constatação. O grupo, reunido para discutir estratégias terapêuticas para pacientes com HPN e resposta insatisfatória aos inibidores de C5, destacou que esses pacientes permanecem com sintomas clínicos relevantes, necessidade transfusional contínua e impacto significativo na qualidade de vida, mesmo após tratamento otimizado com Eculizumabe ou Ravulizumabe (16).

Os especialistas concordaram que a persistência de hemólise extravascular clinicamente significativa, evidenciada por critérios laboratoriais e manifestações clínicas, representa um cenário no qual as opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS se mostram insuficientes(16).

Diante desse cenário, a inclusão de terapias com mecanismos de ação mais abrangentes no SUS representa um passo necessário para aprimorar o manejo da HPN no país. A incorporação dessas alternativas permitiria reduzir a persistência de sintomas e a dependência transfusional, além de alinhar a prática brasileira aos padrões de cuidado já

estabelecidos em outros sistemas de saúde, ampliando o acesso equitativo a tratamentos eficazes para todos os pacientes com HPN.

3. TECNOLOGIA

3.1. Descrição técnica

A Pegcetacoplana (EMPAVELI[®]) é um inibidor seletivo da via do complemento que atua ligando-se especificamente à proteína C3 e ao seu fragmento de ativação, C3b. Essa ligação inibe a clivagem de C3 e bloqueia a geração de efetores a jusante, regulando de forma abrangente a cascata do complemento (17).

Na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), dois mecanismos principais contribuem para a destruição dos eritrócitos: a hemólise extravascular (EVH), promovida pela opsonização com C3b, e a hemólise intravascular (IVH), mediada pela formação do complexo de ataque à membrana (MAC), um componente terminal da cascata do complemento (17).

Ao agir de maneira proximal, a Pegcetacoplana inibe tanto a formação do C3b quanto a ativação subsequente do MAC, proporcionando um controle dual e eficaz da hemólise EVH e IVH. Essa ação ampla sobre a via do complemento explica a redução sustentada da atividade hemolítica observada em pacientes com HPN tratados com a tecnologia (17).

3.2. Nome Comercial

EMPAVELI[®](Pegcetacoplana).

3.3. Fabricante e Detentor do Registro

O medicamento EMPAVELI[®] (Pegcetacoplana) é fabricado pela Cangene BioPharma LLC, uma empresa localizada em Baltimore, Maryland, Estados Unidos. No Brasil, o detentor do registro sanitário junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a empresa PINT PHARMA PRODUTOS MEDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA, sob o número de Registro 1.39000007– MS (17).

3.4. Indicação Aprovada

EMPAVELI (Pegcetacoplana) é indicado para o tratamento de adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (17).

3.5. Indicação Avaliada

Uso de EMPAVELI (Pegcetacoplana) para pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento.

3.6. Posologia e forma de administração

EMPAVELI®(Pegcetacoplana) é um medicamento apresentado em solução para infusão subcutânea 54 mg/mL em frascos de dose única de 20 mL, embalados individualmente, disponível em embalagens de 1 ou 8 frascos. Cada frasco contém 1.080 mg de Pegcetacoplana.

A dose recomendada de EMPAVELI é de 1.080 mg por infusão subcutânea duas vezes por semana.

Para reduzir o risco de hemólise com a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que os pacientes que mudem de Eculizumabe, iniciem EMPAVELI® (Pegcetacoplana) enquanto continuam a utilizar Eculizumabe em sua dose atual por 4 semanas. Após esse período, Eculizumabe é descontinuado e o paciente segue em uso de EMPAVELI em monoterapia. Para pacientes que mudam de Ravulizumabe, a recomendação é que iniciem EMPAVELI não mais de 4 semanas após a última dose (17).

3.7. Contraindicações e Precauções

O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, e em indivíduos com infecção ativa ou sem vacinação

adequada contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B (17).

O uso de Pegcetacoplana está associado a um risco aumentado de infecções graves por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Para mitigar esse risco, os pacientes devem ser vacinados contra essas bactérias pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, conforme diretrizes clínicas. Em casos de início urgente da terapia, a vacinação deve ser realizada o mais breve possível, acompanhada de profilaxia antibacteriana por duas semanas (17).

Pacientes com histórico de vacinação devem ter recebido as vacinas nos dois anos anteriores ao tratamento (17).

3.8. Riscos Associados e Eventos Adversos

O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas e não resolvidas, e a descontinuação deve ser considerada nesses casos, com atenção ao risco de hemólise associada à interrupção do medicamento. Durante o uso de Pegcetacoplana, os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto à atividade hemolítica, incluindo dosagem de LDH, podendo haver necessidade de ajuste de dose conforme resposta clínica.(17)

As reações adversas mais frequentemente observadas em pacientes tratados com Pegcetacoplana foram eventos no local da injeção e diarreia. As reações locais, como eritema, inchaço, endurecimento, prurido e dor, apresentaram-se predominantemente com intensidade leve a moderada e não resultaram em descontinuação do tratamento. Da mesma forma, os casos de diarreia relatados foram não graves e não exigiram interrupção da terapia (17).

3.9. Patente

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

Quadro 1. Sumário da descrição técnica do medicamento.

FICHA TÉCNICA DA PEGCETACOPLANA	
Tipo de tecnologia	Medicamento biológico. Inibidor seletivo da via do complemento com ação proximal no componente C3. Atua controlando simultaneamente a hemólise intravascular e extravascular, característica única no manejo da HPN.
Nome comercial	EMPAVELI®
Fabricante	Cangene BioPharma LLC – 1111 South Paca Street, Baltimore, MD 21230, EUA
Detentor do registro no Brasil	PINT PHARMA PRODUTOS MEDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA CNPJ: 21.896.000/0001-91
Data e validade do registro	Registro ANVISA nº 1.3900.0007 1. Aprovado em 24/03/2025.
Apresentação	Solução injetável subcutânea 54 mg/mL, em frasco de dose única de 20 mL. Embalagens com 1 ou 8 frascos. Solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.
Indicação aprovada na ANVISA	Tratamento de adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).
Indicação avaliada	Uso da Pegcetacoplana em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento
Posologia e forma de administração	Dose padrão: 1.080 mg por infusão subcutânea, duas vezes por semana.
Patente	BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 11/05/2032); BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 15/11/2033).

Fonte: Bula Produto Empaveli® (Pegcetacoplana) (17).

3.10. Avaliação da Pegcetacopla por agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)

As agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) que avaliaram a Pegcetacopla recomendam o uso para pacientes com resposta inadequada ou com intolerância aos inibidores de C5 (Quadro 2).

Quadro 2. Recomendações de uso de Pegcetacopla após avaliação por agências de ATS.

Agência	Recomendação
Alemanha / IQWiG 2022* (18)	Pacientes adultos com HPN que permanecem anemia hemolítica durante pelo menos 3 meses após o tratamento com um inibidor da C5.
Austrália / PBAC 2022* (19)	Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5.
França / HAS 2023* (20)	Tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna em pacientes adultos anêmicos após um tratamento por inibidor de C5 por pelo menos 3 meses, apenas em casos de taxa de hemoglobina < 10,5 g/dL.
Canadá /CADTH 2023 (21)	Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentem resposta inadequada ou intolerância a um inibidor de C5, somente se as condições listadas abaixo forem atendidas. 1. Os pacientes devem ter diagnóstico confirmado de HPN com todos os seguintes critérios: 1.1. Os pacientes devem atender aos critérios de reembolso do plano público de medicamentos para iniciar o tratamento com inibidor de C5 (por exemplo, Eculizumabe ou Ravulizumabe) antes de receber tratamento com inibidor de C5. 1.2. Os pacientes devem apresentar anemia persistente com níveis de hemoglobina < 10,5 g/dL, apesar de um teste adequado de tratamento com inibidor de C5, e outras causas além da hemólise extravascular terem sido excluídas, ou apresentar eventos adversos intoleráveis do tratamento com inibidor de C5.
Escócia / SMC 2022 (22)	Tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em adultos que apresentam anemia após pelo menos 3 meses de tratamento com um inibidor da C5.
Reino Unido / NICE 2024 (23)	

4. USO E IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA NO SUS

Atualmente, o acesso à Pegcetacoplana é viabilizado exclusivamente por meio de programa de suporte ao paciente, coordenado pela Pint Pharma Ltda, responsável também pela disponibilização da bomba de infusão e pelo acompanhamento técnico necessário à administração subcutânea do medicamento.

Neste contexto, o objetivo desta proposta de implementação é recomendar a viabilização do tratamento com Pegcetacoplana para pacientes adultos (≥ 18 anos) com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), previamente tratados com inibidores do complemento C5 (Eculizumabe ou Ravulizumabe), que apresentem resposta clínica insatisfatória, junto ao SUS, conforme critérios clínicos e laboratoriais definidos.

4.1. Dispensação do medicamento Pegcetacoplana

A dispensação do medicamento Pegcetacoplana poderá ser realizada por meio do fluxo já estabelecido no Sistema Único de Saúde (SUS), sob a gestão do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), vinculando seu fornecimento aos critérios definidos neste dossiê (Tabela 1), até que haja atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) com a incorporação do referido tratamento.

Tabela 1. Critérios de Inclusão no tratamento com Pegcetacoplana.

Critérios Hematológicos (pelo menos um):	<ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina persistentemente ≤ 10 g/dL em duas medições consecutivas (intervalo ≥ 4 semanas)• Necessidade transfusional > 4 unidades de concentrado de hemácias/ano• Hemólise extravascular clinicamente significativa (reticulocitose elevada + LDH/bilirrubina indireta elevadas sem hemoglobinúria)
Critérios Clínicos (pelo menos um):	<ul style="list-style-type: none">• Fadiga debilitante que interfere nas atividades diárias• Sintomas constitucionais persistentes (dor abdominal, cefaleia, disfagia, dispneia)• Comprometimento significativo da qualidade de vida
Critérios de Exclusão	<ul style="list-style-type: none">• Infecções ativas graves (especialmente meningocócicas)• Hipersensibilidade ao Pegcetacoplana• Gravidez ou amamentação

-
- Impossibilidade de vacinação contra patógenos encapsulados
-

(16,24)

Recomenda-se que a avaliação e definição dos pacientes com resposta clínica insatisfatória ao tratamento com inibidores do complemento C5, e que possam ser candidatos ao uso de Pegcetacoplane, sejam realizadas por especialistas em hematologia, preferencialmente em centros de referência habilitados para o atendimento de doenças hematológicas raras.

Considerando a complexidade clínica da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e a necessidade de acompanhamento especializado, idealmente os pacientes elegíveis ao tratamento com Pegcetacoplane devem ser acompanhados em centros de referência em doenças raras ou em hematologia de alta complexidade. Esses serviços concentram a experiência e o suporte necessário para o diagnóstico, aplicação de critérios clínicos, prescrição e monitoramento do tratamento.

4.2. Dispositivos de infusão

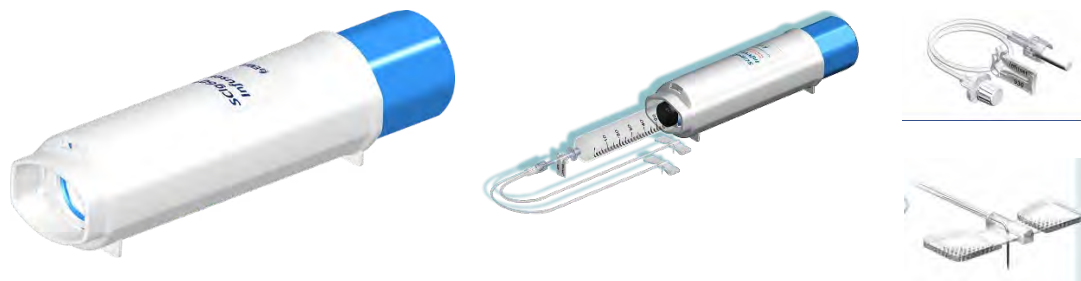
A Pegcetacoplane é administrada por infusão subcutânea contínua, por meio de dispositivo de infusão específico. A autoadministração e a infusão domiciliar podem ser consideradas para pacientes previamente acompanhados em centros especializados, desde que tenham recebido treinamento adequado para o manuseio do dispositivo. Atualmente, a administração é realizada utilizando o Sistema de infusão subcutânea SCIg60, o qual já é registrado e comercializado no Brasil. Está em andamento a solicitação de um novo dispositivo, o Sistema enFuse, que agregará vantagens operacionais importantes, como um design compacto, aplicação direta sobre a pele (*on-body*), infusão por pressão constante sem necessidade de programação, totalmente descartável após o uso e de operação simples, facilitando o treinamento, o uso domiciliar e a adesão ao tratamento. Ambos serão fornecidos pela empresa Pint Pharma Ltda, sem custo para o sistema de saúde ou para o paciente.

i. Sistema de Infusão SCIg60™

O dispositivo atualmente disponibilizado ao paciente em tratamento com o Pegcetacoplane é o sistema de infusão subcutânea SCIg60™, fabricado pela EMED Technologies Corporation, um dispositivo mecânico de pressão constante, não eletrônico

e reutilizável, validado para até 4.200 ciclos de infusão com volume entre 50 e 60 mL (Figura 4. Sistema SCIg60.).

Figura 4. Sistema SCIg60.



No Brasil, o Sistema SCIg60™ possui registro na ANVISA com número 80351240025, estando identificado como dispositivo de sistema de infusão subcutânea para medicamentos de alta complexidade.

ii. Sistema enFuse 20 mL ST

O Sistema enFuse é um dispositivo de administração subcutânea de dose fixa, estéril, apirogênico, de uso único e preenchido pelo próprio usuário. O dispositivo completo é composto por duas partes: o enFuse (unidade de administração corporal) e a base de transferência (dispositivo de transferência da seringa) (Figura 5).

O Sistema enFuse utiliza um balão elastomérico para liberar o medicamento por meio de uma agulha integrada, que é inserida no tecido subcutâneo quando o botão do dispositivo é acionado. Seu funcionamento se baseia em um sistema de “pressão constante” de um fluxo fixo sendo que o volume de infusão desejado é determinado por agulhas com calibres personalizados (25).

Figura 5 - Sistema enFuse 20 ml ST.



O Sistema enFuse utiliza um balão elastomérico para liberar o medicamento por meio de uma agulha integrada, que é inserida no tecido subcutâneo quando o botão do dispositivo é acionado. Seu funcionamento se baseia em um sistema de “pressão constante” de um fluxo fixo, sendo que o volume de infusão desejado é determinado por agulhas com calibres personalizados. No Brasil, o enFuse 20 mL ST possui registro ANVISA com número 80117589148 estando identificado como bomba de infusão de uso único.

4.3. Fornecimento dos dispositivos de infusão

A administração subcutânea da Pegcetacoplana requer o uso de sistemas específicos de infusão para garantir segurança, eficácia e adesão ao tratamento. No contexto da incorporação da Pegcetacoplana no Sistema Único de Saúde (SUS), propõe-se que os dispositivos necessários sejam fornecidos por meio do modelo de comodato, assegurando o acesso gratuito e contínuo aos equipamentos por meio de gestão coordenada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Dispositivos Propostos

- **Sistema SCIg60™:** Sistema de infusão subcutânea reutilizável, mecânico, composto por uma bomba de infusão (seringa) elastomérica com controle de fluxo fixo, acoplado a conjuntos de infusão de uso único, com agulhas e cateteres adaptáveis à posologia da Pegcetacoplana. A infusão é realizada em dois locais subcutâneos simultaneamente, de forma mecânica sem a necessidade de componentes eletrônicos ou necessidade de programação.
- **Sistema enFuse®:** Sistema mecânico portátil de infusão subcutânea baseado em balão elastomérico, com agulha integrada e fixação adesiva. O dispositivo reutilizável, denominado base de transferência, é conectado a uma base de

unidade corporal, de uso único e descartável, que permite o carregamento do medicamento a partir de seringas preenchidas pelo próprio paciente, oferecendo maior flexibilidade quanto ao volume da dose. O sistema enFuse administra o medicamento em local definido, por pressão constante, sem componentes eletrônicos ou necessidade de programação.

Caso a cessão dos dispositivos siga sendo viabilizada através de contrato de comodato entre a Pint Pharma Ltda e o Ministério da Saúde, será garantido que cada paciente elegível receba:

- 1 (um) dispositivo reutilizável (Bomba SCIg60™ ou Sistema enFuse, conforme indicação clínica e disponibilidade);
- Kit mensal de consumíveis descartáveis (Bases de transferência, conjuntos de infusão e conectores);
- Manual de uso, orientação técnica e suporte remoto para pacientes e profissionais.

A distribuição dos dispositivos ocorrerá de forma coordenada com o fornecimento do medicamento, sob responsabilidade da empresa e da CEAF, com rastreamento por paciente e por unidade de saúde cadastrada no sistema. Propõe-se que a dispensação do dispositivo e dos equipos seja integrada à gestão do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), garantindo o acesso completo à tecnologia.

Recomenda-se que a dispensação dos dispositivos e seus consumíveis (como equipos, bases de transferência e conectores) ocorra de forma integrada à logística do CEAF, assegurando o acesso completo à tecnologia. Essa integração visa evitar interrupções no tratamento e assegurar que pacientes elegíveis recebam todos os insumos necessários de forma simultânea, contínua e organizada.

Para garantir a continuidade do tratamento com segurança e minimizar interrupções, a Pint Pharma Ltda será responsável por todo o suporte técnico e logístico relacionado aos equipamentos, desde sua entrega aos CEAFs até sua eventual devolução.

Os principais aspectos contemplados neste processo incluem:

- **Reposição:** Em caso de falha técnica, quebra acidental ou desgaste funcional dos dispositivos reutilizáveis (SCIg60™ ou enFuse), será assegurada a reposição imediata, sem custos para o paciente ou para o SUS. A substituição poderá ser

realizada mediante avaliação técnica simples ou comunicação formal da equipe de saúde assistente, com prazos compatíveis à continuidade da terapia.

- **Manutenção:** A manutenção corretiva e, quando aplicável, preventiva será integralmente conduzida pela empresa responsável. Isso inclui a substituição de peças, verificação de funcionamento e fornecimento de novo equipamento, se necessário. Considerando que ambos os sistemas são totalmente mecânicos, a necessidade de assistência técnica local é reduzida, facilitando a operacionalização do suporte.

Devolução: Em situações de interrupção do tratamento, descontinuação da terapia ou óbito do paciente, os dispositivos reutilizáveis deverão ser devolvidos à unidade de saúde de origem. A logística reversa será gerida pela Pint Pharma Ltda, assegurando rastreabilidade, descarte adequado (quando aplicável) e possível condicionamento dentro das normas sanitárias vigentes.

Além do contrato de fornecimento em regime de comodato, a empresa disponibilizará suporte técnico e educacional contínuo para profissionais de saúde, pacientes e cuidadores, por meio de um canal exclusivo de atendimento gratuito (0800). Esse serviço tem como objetivo esclarecer dúvidas sobre o uso correto dos dispositivos, orientar sobre situações adversas, registrar solicitações de reposição e garantir o acompanhamento adequado durante todo o período de tratamento. O canal será operado por equipe especializada e capacitada para fornecer respostas rápidas e seguras, reforçando o compromisso com a qualidade da assistência e a adesão terapêutica.

4.4. Treinamento técnico e suporte especializado

Como parte da estratégia de implementação e acompanhamento da terapia com Pegcetacoplana no SUS, a Pint Pharma Ltda se compromete a oferecer treinamento técnico estruturado e suporte contínuo aos diversos públicos envolvidos no manejo da medicação, garantindo o uso seguro e eficaz dos dispositivos de infusão.

Público-alvo dos treinamentos:

- Profissionais de saúde responsáveis pela prescrição, orientação e acompanhamento clínico;

- Equipes de enfermagem atuantes em centros de infusão ou serviços de referência do CEAF;
- Pacientes e cuidadores envolvidos diretamente na administração domiciliar da Pegcetacoplana.

Os treinamentos serão ministrados por uma equipe técnica especializada, composta por profissionais com experiência em terapias subcutâneas e manejo de dispositivos médicos. O conteúdo programático incluirá:

1. Funcionamento e manuseio seguro dos dispositivos de infusão;
2. Procedimentos de preparo e administração da medicação;
3. Identificação e solução de problemas operacionais;
4. Boas práticas de conservação, descarte e devolução;
5. Registro de eventos e contato com o suporte técnico.

Os treinamentos poderão ser realizados presencialmente ou de forma remota, de acordo com as necessidades e características dos serviços de saúde locais. A Pint Pharma Ltda também disponibilizará materiais complementares (manuais, vídeos e guias ilustrados) para reforço e consulta permanente.

Com o objetivo de manter o padrão de qualidade e reforçar continuamente as boas práticas, a empresa promoverá reciclagens periódicas de treinamento a cada 6 (seis) meses, ou sempre que houver atualização relevante nos protocolos de uso ou introdução de melhorias técnicas nos dispositivos.

O plano de implementação visa garantir o acesso seguro, sustentável e efetivo ao tratamento com Pegcetacoplana no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), contemplando todos os elementos necessários à sua operacionalização: critérios de elegibilidade clínica, fluxo de dispensação via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), fornecimento dos dispositivos de infusão em regime de comodato e estruturação de suporte técnico e treinamento qualificado.

O modelo proposto respeita os princípios de equidade, integralidade e racionalidade do SUS, ao mesmo tempo em que viabiliza a incorporação de uma alternativa terapêutica para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que não respondem adequadamente aos inibidores do C5.

Ao estabelecer um modelo estruturado de fornecimento e suporte aos dispositivos de infusão, com ações definidas para capacitação, manutenção e acompanhamento, garante-se a viabilidade operacional do tratamento com Pegcetacoplana no SUS. A Pint Pharma Ltda contempla os requisitos técnicos e logísticos necessários à implementação da tecnologia, em conformidade com os princípios da assistência farmacêutica e das diretrizes do SUS, contribuindo para a continuidade do cuidado e a efetividade terapêutica nos pacientes com HPN.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Método

Em consonância com a fundamentação apresentada sobre a tecnologia, a HPN e as opções de tratamento disponíveis no SUS, foi realizada uma busca estruturada na literatura científica a partir da pergunta de pesquisa abaixo, elaborada segundo estratégia representada pelo acrônimo PICOS (Quadro 3).

Pergunta de pesquisa

Pegcetacoplane é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado a Eculizumabe e Ravulizumabe (ambos medicamentos disponíveis no SUS)

Quadro 3. Descrição dos parâmetros utilizados na busca por evidência conforme acrônimo PICOS.

Parâmetro	Descrição
População	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento
Intervenção	Pegcetacoplane
Comparador(es)	Eculizumabe e Ravulizumabe
Desfechos	Eficácia: <ul style="list-style-type: none">▪ Níveis de hemoglobina;▪ Níveis de reticulócitos;▪ Transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão);▪ Níveis de lactato desidrogenase (LDH) (alteração nos níveis; normalização);▪ Hemólise de escape (HE). Qualidade de vida: <ul style="list-style-type: none">▪ Fadiga (FACIT-F: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale</i>);▪ Qualidade de vida (EQ-5D, SF-36);▪ Satisfação com o tratamento;▪ Produtividade. Segurança: <ul style="list-style-type: none">▪ Eventos adversos;▪ Eventos adversos graves;▪ Eventos tromboembólicos;▪ Reação no local da injeção.
Delineamento dos estudos	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, preferencialmente com metanálises; Comparações indiretas;

Ensaio clínico randomizado (ECR) e os estudos derivados dos ECR (Estudos de extensão e análises *post hoc*);
Estudo observacionais.

Critérios de elegibilidade

A **população-alvo** foi composta por pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Estudos de extensão ou revisões sistemáticas que tenham incluídos pacientes refratários, mas também pacientes virgens de tratamento foram incluídos desde que fosse possível separar os dados da população de interesse. Os **comparadores** definidos para busca foram **Eculizumabe** e **Ravulizumabe** (medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da HPN) .

Foram selecionados estudos com os seguintes **desenhos**: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, preferencialmente com metanálise, comparações indiretas, ECR e os estudos derivados dos ECRs (estudos de extensão e análises *post hoc*), além de estudos observacionais com ou sem braço comparador. O objetivo de não limitar os estudos observacionais a aqueles com braço comparador é prover evidências do uso da Pegcetacoplane em contexto de mundo real, as quais podem demonstrar se os resultados dos ECR se sustentam em diferentes contextos e em diferentes tempos de avaliação, além de poderem agregar resultados de segurança e desfechos não avaliados nos ECRs. Não foram considerados estudos farmacocinéticos, avaliações econômicas e resumos de congressos. Para este dossiê foram considerados os **desfechos** de interesse já apresentados no Quadro 3.

Busca na literatura científica

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICOS, foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed), EMBASE, *Cochrane Library*, Cinahl e Google acadêmico. A busca foi realizada sem restrição de idioma ou período. A remoção de duplicatas foi realizada no Software Mendeley. As referências dos textos completos selecionados foram consultadas para identificar artigos não recuperados na busca.

As estratégias de busca para cada uma das bases consideradas, bem como o número de referências recuperadas por base, estão apresentadas no Apêndice A.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada uma das referências recuperadas na busca. Na segunda etapa, foi realizada a leitura de texto completo das referências não excluídas na fase anterior para avaliar se atendiam aos critérios de elegibilidade.

Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Excel para extração das seguintes informações: autor, ano, nome do estudo, desenho de estudo, população incluída, número de participantes, tempo de seguimento, desfechos, resultados. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso, sempre que necessário.

Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos ECR selecionados foi avaliada por meio da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane Rob-2.

Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada, participantes (n) e número de ensaios clínicos randomizados para as comparações indiretas. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste dossiê. Os resultados foram apresentados juntamente com os intervalos de confiança, quando disponíveis.

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a ferramenta *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados.

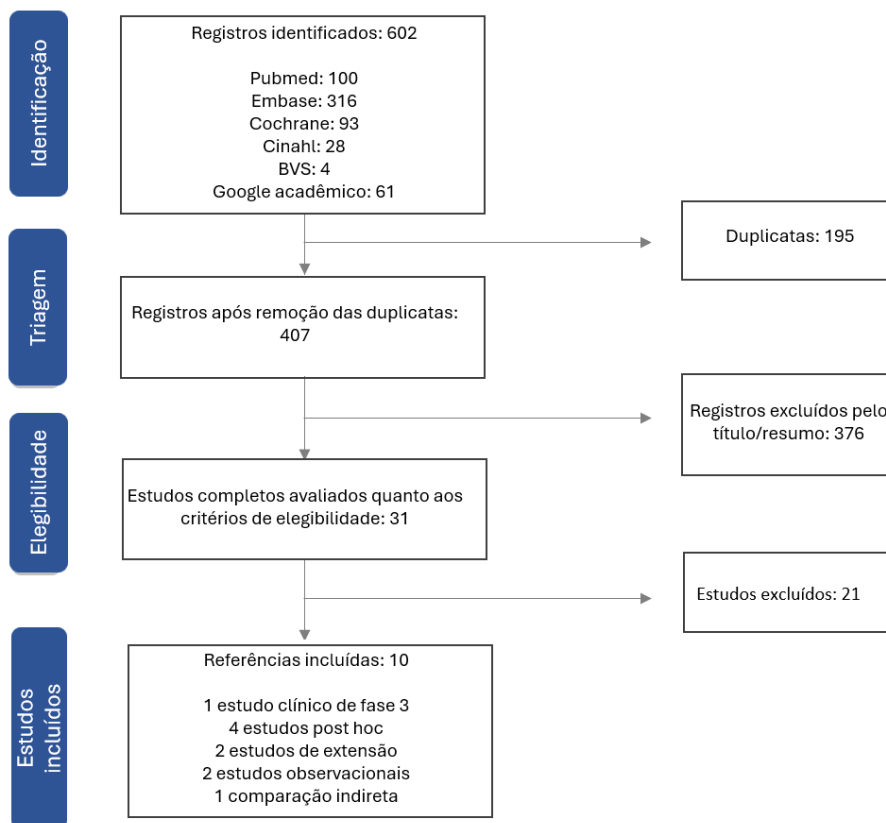
4.2. Resultados

4.2.1. Resultados da busca

Um total de 602 artigos foram identificados. Após exclusão das duplicatas (n=195) e triagem dos estudos por título e resumo (n=407), 31 referências foram avaliadas quanto ao atendimento aos critérios de elegibilidade. Ao fim, 10 referências foram selecionadas na busca por evidências: 1 estudo clínico de fase 3 (estudo PEGASUS), 4 estudos *post hoc* e dois estudos de extensão do estudo PEGASUS, 2 estudos observacionais e 1 comparação indireta (Figura 6; Quadro 6; Quadro 5).

A lista de estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas nos Apêndices B.

Figura 6. Processo de busca e seleção dos estudos.



Quadro 4. Características dos estudos clínicos.

Tipo de estudo	Autor	Desenho do estudo / tempo de avaliação	População / N	Intervenção / comparador	Desfechos
Estudo pivotal	Hillmen 2021 (NCT03500549) (26)	Ensaio clínico fase 3, aberto, controlado, randomizado (PEGASUS) 16 semanas de acompanhamento	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana (1080 mg SC 2x/semana, por 16 semanas) C: Eculizumabe (900–1500 mg a cada 2 semanas)	Desfecho primário: Alteração de Hb da linha de base na semana 16. Desfechos secundários: - Proporção de pacientes livres de transfusão; - Alteração na contagem absoluta de reticulócitos; - Alteração no nível de LDH; - Alteração na escala FACIT-Fatigue (FACIT-F). - Segurança: incidência e gravidade de eventos adversos; incidência de eventos tromboembólicos; alterações laboratoriais e eletrocardiográficas.
Análises post hoc do PEGASUS	Cella 2022 (27)	Análise <i>post hoc</i> na semana 16	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana C: Eculizumabe	FACIT-F, EORTC QLQ-C30, Hb, reticulócitos, bilirrubina indireta.
	Latour 2022 (28)	Estudo do PEGASUS na fase aberta 48 semanas	77 participantes que continuaram no estudo PEGASUS na fase aberta (38 Pegcetacoplana, 39 que passaram de Eculizumabe para Pegcetacoplana)	Pegcetacoplana vs Eculizumabe para Pegcetacoplana	Hemoglobina (Hb), reticulócitos (ARC), lactato desidrogenase (LDH), FACIT-Fatigue, transfusão e eventos adversos.
	Panse 2023 (29)	Análise <i>post hoc</i> na semana 16	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana C: Eculizumabe	<i>Odds ratio</i> por item de fadiga da escala FACIT-F, tempo até melhora, e associação com Hb/ARC.
Análises post hoc do PEGASUS	Schwartz 2024 (30)	Análise <i>post hoc</i> na semana 16 e semana 48	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 73	Sem. 16: pergcetacoplana vs Eculizumabe Sem. 48: pergcetacoplana vs Eculizumabe para Pegcetacoplana	Fadiga (FACIT-F) em todos os participantes comparada aos participantes com normalização da Hb (Hb ≥12–16 g/dL para mulheres e ≥13,6–18 g/dL para homens)

Tipo de estudo	Autor	Desenho do estudo / tempo de avaliação	População / N	Intervenção / comparador	Desfechos
Estudo de extensão	Sharma 2023 (307 OLE - NCT03531255) (31)	Estudo de extensão multicêntrico com participantes dos estudos de fase 1 (PHAROAH, PADDOCK), fase 2 (PALOMINO) ou fase 3 (PEGASUS, PRINCE) com Pegcetacoplana 48 semanas	Participantes dos estudos clínicos com Pegcetacoplana que continuaram na fase aberta utilizando o medicamento N = 137 (total) N = 64 do estudo PEGASUS	Pegcetacoplana	Incidência e gravidade de reações no local da injeção
	Patriquin 2025 (307 OLE - NCT03531255) (32)				Concentrações de hemoglobina, fadiga (FACIT- F), transfusões evitadas, eventos adversos emergentes do tratamento, incluindo hemólise.
Estudos observacionais	Griffin 2024 (33)	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes com HPN que apresentavam hemólise extravascular clinicamente significativa apesar do tratamento com inibidores de C5 N = 48	Pegcetacoplana: antes e depois	Hemoglobina média; contagem de reticulócitos; LDH; hemólise extravascular.
	Wilson 2024 (34)	Estudo observacional, transversal com coleta retrospectiva	Pacientes com HPN em 5 países (EUA, França, Alemanha, Itália, Espanha) em uso de PEG por ≥1 mês N = 61 pacientes e 14 médicos	Pegcetacoplana	Hemoglobina, LDH, fadiga (FACIT-F), qualidade de vida (EQ-5D, SF-36), satisfação com o tratamento, produtividade (WPAI).

ARC: Contagem Absoluta de Reticulócitos; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Scale; EQ-5D: EuroQol- 5 Dimension; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fadigue; g/dL: grama por decilitro; Hb: Hemoglobina; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Lactato desidrogenase; N: número da amostra; PEG: Pegcetacoplana; Sem.: semana; SF-36: Short Form-36; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment questionnaire.

Quadro 5. Características da comparação indireta.

Autor/Ano	Desenho do Estudo	Número / desenho de estudos incluídos	População-alvo	Intervenções	Desfechos
Bhak 2021 (35)	Comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)	2 ensaios clínicos randomizados	Pacientes com HPN previamente tratados com Eculizumabe	Pegcetacoplana, Ravulizumabe e Eculizumabe	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusões evitadas - Unidades transfundidas - Estabilização Hb - Mudança LDH - Normalização LDH - Fadiga - Saúde global - Funcionamento físico

Hb: Hemoglobina; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: Lactato desidrogenase.

4.2.2. Características metodológicas dos estudos incluídos

4.2.2.1. Estudo clínico randomizado

Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (26)

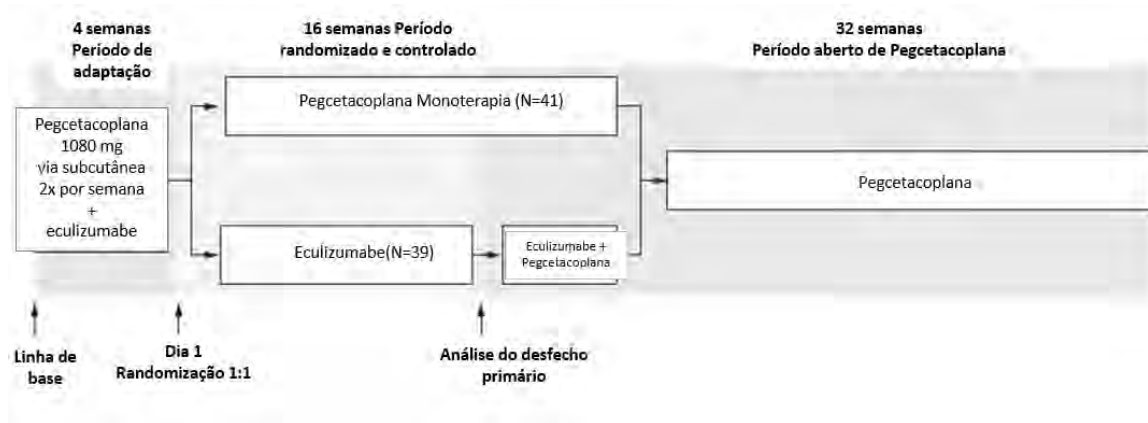
O estudo de Hillmen e col (2021) consistiu em um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto (*open-label*) e controlado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do Pegcetacoplana em comparação com o Eculizumabe em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentavam anemia persistente (hemoglobina < 10,5g/dL), mesmo recebendo doses estáveis de Eculizumabe por pelo menos 3 meses.

O estudo foi realizado em três fases (Figura 7):

- ✓ 4 semanas de *run-in* (Pegcetacoplana + Eculizumabe);
- ✓ 16 semanas de período randomizado e controlado (Pegcetacoplana vs Eculizumabe);
- ✓ 32 semanas de fase aberta com Pegcetacoplana para todos os pacientes.

Na fase de randomização, os participantes foram alocados na proporção 1:1, com estratificação por número de transfusões nos 12 meses prévios (<4 ou ≥4) e contagem plaquetária (<100.000 ou ≥100.000/μL).

Figura 7. Desenho do estudo PEGASUS.



No estudo, 102 pacientes foram selecionados e, desses, 80 preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos em 44 centros. 41 pacientes foram randomizados para receber Pegcetacopla e 39 para receber Eculizumabe durante o período de 16 semanas.

As características demográficas e basais foram consideradas equilibradas entre os dois grupos. O tempo médio entre o diagnóstico de HPN e o primeiro dia da fase de adaptação de 4 semanas foi de 10,18 anos em geral, e foi maior no grupo Eculizumabe do que no grupo Pegcetacopla (11,68 anos vs. 8,74 anos), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. A duração do tratamento prévio com Eculizumabe foi semelhante nos dois grupos. As demais características dos pacientes estão descritas na (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos participantes na linha de base do estudo.

Parâmetro	Pegcetacoplana (N = 41)	Eculizumabe (N = 39)
Idade (Média, faixa)	50,2 (19–81)	47,3 (23–78)
>65 anos — n° (%)	10 (24%)	7 (18%)
Sexo feminino — n° (%)	27 (66%)	22 (56%)
Raça — Asiático	5 (12%)	7 (18%)
Raça — Negro	2 (5%)	0
Raça — Branco	24 (59%)	25 (64%)
Raça — Outra	0	1 (3%)
Raça — Não informado	10 (24%)	6 (15%)
Índice de massa corporal	26,7±4,3	25,9±4,3
Sem transfusões nos últimos 12 meses — n° (%)	10 (24%)	10 (26%)
Histórico de anemia aplásica — n° (%)	11 (27%)	9 (23%)
Tempo médio desde o diagnóstico de HPN (faixa) — anos	6,0 (1–31)	9,7 (1–38)
Duração média do tratamento prévio com Eculizumabe (faixa) — anos	4,4 (0,4–17,1)	3,4 (0,3–13,8)
Dose de Eculizumabe no rastreamento — 900 mg a cada 2 semanas	26 (63%)	30 (77%)
Dose de Eculizumabe no rastreamento — 1200 mg a cada 2 semanas	13 (32%)	9 (23%)
Dose de Eculizumabe no rastreamento — 1500 mg a cada 2 semanas	2 (5%)	0
Plaquetas — ×10 ⁹ /litro	166,6±98,3	146,9±68,8
≥4 transfusões nos últimos 12 meses — n° (%)	21 (51%)	23 (59%)
Hemoglobina — g/dl	8,69±1,08	8,68±0,89
Contagem de reticulócitos — ×10 ⁹ /litro (faixa normal)	217,5±75,0 (30–120)	216,2±69,1 (30–120)
Lactato desidrogenase — U/litro (faixa normal)	257,5±97,6 (113–226)	308,6±284,8 (113–226)
Bilirrubina total — μmol/litro (faixa normal)	42,5±31,5 (1,7–18,8)	40,5±26,6 (1,7–18,8)
Bilirrubina indireta — μmol/litro	34,7±28,5	32,9±23,0
Pontuação FACIT-F	32,2±11,4	31,6±12,5

4.2.2.2. Estudos *post hoc*

Os **estudos *post hoc*** produziram análises específicas dos estudos PEGASUS relacionadas a subgrupos ou a desfechos diferentes do estudo original, compartilhando, assim, o mesmo método desse estudo (Quadro 6).

Quadro 6. Estudos *post hoc* do estudo PEGASUS.

Estudo / característica
<p><i>Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study (Cella et al., 2022)</i>(27)</p> <p>Objetivo: Realizar uma análise <i>post hoc</i> dos dados do estudo fase III PEGASUS para comparar as taxas de resposta de desfechos relatados pelos pacientes (<i>PROs - Patient-Reported Outcomes</i>) entre os grupos tratados com Pegcetacoplana e Eculizumabe, avaliando: a magnitude da melhora na fadiga (medida pela escala FACIT-F); a qualidade de vida e o funcionamento físico (avaliados pelo questionário EORTC QLQ-C30); e a relação entre essas medidas de PRO com parâmetros clínicos e laboratoriais (hemoglobina, contagem absoluta de reticulócitos e bilirrubina indireta).</p>
<p><i>Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial (Latour et al., 2022)</i>(28)</p> <p>Objetivo: Avaliar os pacientes por um período aberto de 32 semanas após a fase inicial randomizada e controlada de 16 semanas do estudo PEGASUS.</p> <p>Foram avaliados 77 participantes, sendo que 38 continuaram utilizando Pegcetacoplana e 39 passaram de Eculizumabe para Pegcetacoplana. Foram analisados os seguintes desfechos: hemoglobina (Hb), reticulócitos (ARC), lactato desidrogenase (LDH), FACIT-F, transfusão e eventos adversos.</p>
<p><i>Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data (Panse et al., 2023)</i>(29)</p> <p>Objetivo: Realizar uma análise <i>post hoc</i> dos dados do ensaio clínico de fase 3 PEGASUS para avaliar e caracterizar as melhorias na fadiga autorreferida pelos pacientes com HPN ao longo de 16 semanas, utilizando o instrumento FACIT-Fatigue, comparando os tratamentos com Pegcetacoplana versus</p>

Eculizumabe. Foi avaliada também a correlação dessas respostas com parâmetros clínicos como aumento da hemoglobina (Hb) e normalização da contagem absoluta de reticulócitos (ARC).

Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks (Schwartz et al., 2024) (30)

Objetivo: Investigar diferenças na fadiga relatada pelos pacientes, realizando uma análise *post hoc* dos dados do PEGASUS, focando especificamente na resposta de itens individuais de fadiga usando a subescala FACIT-F.

O período do estudo consistiu em 16 semanas de tratamento randomizado seguido por 32 semanas de período aberto, totalizando 48 semanas de seguimento. Após as 16 semanas iniciais, os pacientes do braço Eculizumabe trocaram para Pegcetacoplana durante o período aberto, criando dois grupos para análise na semana 48: pacientes que receberam Pegcetacoplana durante todo o estudo e pacientes que trocaram de Eculizumabe para Pegcetacoplana (Ecu-para-Peg).

4.2.2.3. Estudos de extensão

Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Brief Report (31)

Sharma e col (2023) realizaram uma análise descritiva da incidência e gravidade das reações no local da injeção (ISRs) após 48 semanas adicionais no Estudo 307-OLE (além das 48 semanas prévias do estudo PEGASUS). O 307-OLE (NCT03531255) foi um estudo multicêntrico de extensão de segurança e eficácia a longo prazo do Pegcetacoplana em pacientes adultos com HPN que participaram de um estudo anterior com Pegcetacoplana fase 1 (PHAROAH, PADDOCK), fase 2 (PALOMINO) ou fase 3 (PEGASUS, PRINCE). No estudo de Sharma e col., apenas os participantes que completaram o estudo PEGASUS e foram incluídos na extensão aberta do Estudo 307-OLE (n = 64) foram analisados no presente documento quanto às reações no local da injeção.

Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study (36)

O estudo 307 de extensão aberto (307-OLE) conduzido por Patriquin e col. (2025) foi um estudo multicêntrico internacional para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do Pegcetacoplana. Esta coorte representou uma população diversificada geograficamente, incluindo pacientes dos Estados Unidos, Europa e outras regiões. Foram acompanhados os participantes de cinco ensaios clínicos concluídos: PHAROAH, PADDOCK, PALOMINO, PEGASUS e PRINCE. O período de avaliação foi de 48 semanas e foram avaliados 137 pacientes que receberam pelo menos uma dose de Pegcetacoplana durante o período de estudo. Como o foco da presente avaliação é em pacientes refratários, só serão apresentados os dados dos pacientes provenientes do estudo PEGASUS (N=64).

Os desfechos primários incluíram concentrações de hemoglobina, escores de fadiga medidos pela escala FACIT-Fatigue e evitação de transfusão. Os desfechos secundários abrangeram a proporção de pacientes alcançando hemoglobina ≥ 12 g/dL, normalização de hemoglobina específica por sexo e eventos adversos emergentes do tratamento.

4.2.2.4. Estudos observacionais

Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinúria (33)

Griffin e col. (2024) conduziram um estudo observacional retrospectivo que teve como objetivo capturar a experiência clínica real com Pegcetacoplana em pacientes com HPN que experimentaram hemólise extravascular (EVH) enquanto em tratamento com inibidores de C5. A população estudada consistiu em 48 pacientes com HPN que apresentavam EVH clinicamente significativa apesar do tratamento com inibidores de C5 e que foram tratados com Pegcetacoplana no Reino Unido e na França. Os dados coletados incluíram dados demográficos dos pacientes, informações diagnósticas para HPN, resultados de exames de sangue para inibição de C5 e para Pegcetacoplana, o regime posológico de Pegcetacoplana e o manejo de eventos de hemólise intravascular disruptiva (BTH).

A BTH foi definida como: um aumento de LDH acima do dobro do limite superior do normal em pacientes com LDH predominantemente controlado abaixo de 1,5 vezes o limite superior normal e uma recorrência de sintomas de HPN ou um evento trombótico. O manejo da BTH também foi relatado.

Pegcetacoplan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Its Use, Its Clinical Effectiveness, and Its Influence on Health-Related Quality of Life and Productivity (34)

O estudo de Wilson e col. (2024) teve como objetivo descrever o uso em mundo real e avaliar a efetividade da Pegcetacoplana em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). Para isso, foi realizado um estudo observacional, transversal e não intervencional, com coleta retrospectiva de dados a partir do programa *Adelphi PNH Disease Specific Programme* abrangendo os países França, Itália, Alemanha, Espanha e Estados Unidos. Os pacientes avaliados tinham diagnóstico confirmado de HPN e receberam Pegcetacoplana por ≥ 1 mês. Os médicos relataram as características dos pacientes, o uso/satisfação com o tratamento e sua percepção da fadiga e da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes.

Os desfechos avaliados foram: mudança nos níveis de hemoglobina após início de uso da Pegcetacoplana; redução nos níveis de LDH; percepção da fadiga pelos médicos e pontuação no FACIT-Fatigue relatado pelos pacientes; qualidade de vida (HRQoL) medida

por EQ-5D-5L com escala visual analógica, SF-36; satisfação com o tratamento (médico e paciente); impacto na produtividade e atividades diárias (questionário WPAI: absenteísmo, presenteísmo e atividade diária).

Um total de 14 médicos forneceram dados para 61 pacientes, com médicos individuais fornecendo dados para entre 1 e 10 pacientes. A maioria dos médicos eram hematologistas-oncologistas nos Estados Unidos (59,5%) e na Europa (79,2%), e os médicos restantes eram hematologistas. A idade média (DP) dos pacientes foi de 37,1 (11,3) anos, 59,0% eram do sexo masculino e haviam sido diagnosticados com HPN entre 9 meses e 18 anos antes. Os médicos consideraram todos os pacientes, no momento da coleta de dados, como tendo HPN bem controlada ou muito bem controlada.

4.2.2.5. Comparações indiretas

Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison (35)

Bhak e col. (2021) conduziram uma análise de comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) que avaliou a efetividade comparativa do Pegcetacoplane versus Ravulizumabe em pacientes com HPN previamente tratados com Eculizumabe. Foram utilizados dados do estudo PEGASUS (NCT03500549), que comparou Pegcetacoplane com Eculizumabe, e dados agregados publicados do estudo ALXN1210-PNH-302 (NCT03056040), que comparou Ravulizumabe com Eculizumabe. O Eculizumabe serviu como comparador comum, permitindo a comparação indireta ancorada entre Pegcetacoplane e Ravulizumabe.

Como dados individuais de pacientes estavam disponíveis para o estudo PEGASUS, critérios de inclusão adicionais foram aplicados aos pacientes inscritos no estudo PEGASUS para garantir o alinhamento com os pacientes inscritos no estudo ALXN1210-PNH-302. Após a implementação dos critérios relacionados à LDH e eventos adversos vasculares (MAVEs), 36 pacientes do braço Pegcetacoplane e 32 pacientes do braço Eculizumabe foram incluídos nesta análise. Como a LDH era superior a 1,5 do limite superior normal na triagem, 12 pacientes (5 Pegcetacoplane; 7 Eculizumabe) foram excluídos da análise. Nenhum paciente no estudo PEGASUS apresentou MAVEs no período de 6 meses anterior ao tratamento.

Cento e noventa e cinco pacientes foram incluídos no estudo ALXN1210-PNH-302: 97 pacientes Ravulizumabe e 98 pacientes Eculizumabe. Do estudo PEGASUS, 68 pacientes

foram incluídos (36 recebendo Pegcetacoplana e 32 recebendo Eculizumabe). O ajuste para diferenças basais foi realizado através de um modelo de escore de propensão usando regressão logística. Os pesos foram atribuídos de forma que as médias e proporções ponderadas das características basais no estudo PEGASUS correspondessem exatamente às médias e proporções das características basais relatadas no estudo ALXN1210-PNH-302.

Como limitações, foi destacado que os estudos originais (PEGASUS e ALXN1210-PNH-302) apresentaram diferenças significativas em seus desenhos, incluindo diferentes durações de seguimento (16 semanas versus 26 semanas), critérios de inclusão ligeiramente diferentes, e definições de desfechos não exatamente iguais.

4.2.3. Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés

O estudo clínico randomizado foi avaliado quanto ao risco de viés com a ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB-2) da Cochrane. Para o Domínio 1 (Randomização), houve algumas preocupações, pois, embora o estudo tenha randomizado pacientes em proporção 1:1 com estratificação, não foi descrito o método de geração da sequência aleatória nem o mecanismo de alocação oculta, gerando incerteza. O Domínio 2 (Desvios da intervenção) foi considerado de baixo risco, pois não houve desvios das intervenções que afetassem os resultados, sobretudo nos desfechos laboratoriais. O Domínio 3 (Dados de desfechos ausentes) também apresentou baixo risco, pois a taxa de descontinuação foi baixa e a análise incluiu os dados disponíveis por intenção de tratar. No Domínio 4 (Mensuração do desfecho), o risco foi baixo para hemoglobina, LDH, ARC, transfusões e segurança, mas alto para o FACIT-F, por se tratar de um desfecho subjetivo sem mascaramento. Por fim, no Domínio 5 (Seleção do resultado reportado) houve algumas preocupações, pois, embora os desfechos tenham sido pré-especificados, não foram disponibilizados publicamente todos os detalhes do plano estatístico antes do início do estudo, gerando incertezas sobre a seleção dos resultados informados.

Figura 8. Risco de Viés do ensaio clínico randomizado PEGASUS.

Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de hemoglobina	!	+	+	+	+	!
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de lactato desidrogenase (LDH)	!	+	+	+	+	!
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Concentração de reticulócitos (ARC)	!	+	+	+	+	!
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	FACIT-F	!	-	+	-	+	-
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Transfusões evitadas	!	+	+	!	!	!
Hillmen 2021	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Segurança	!	-	+	-	!	-

! Algumas preocupações; - Alto; + Baixo

D1: Domínio 1 – risco de viés decorrente do processo de randomização; D2: Domínio 2 - risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Domínio 3 – dados de desfecho ausentes; D4: Domínio 4 – risco de viés na mensuração do desfecho; D5: Domínio 5 – risco de viés na seleção do resultado informado.

Quanto ao estudo de comparação indireta, não foram identificadas ferramentas adequadas para avaliar a qualidade e risco de viés dos estudos e das evidências geradas a partir deles. A literatura reporta que, de fato, não há orientação sobre como avaliar a certeza da evidência das estimativas de efeito obtidas a partir das comparações indiretas. Ademais, os relatórios de recomendação recentes da CONITEC não incluem os resultados apresentados nestes estudos na avaliação do GRADE (1,2).

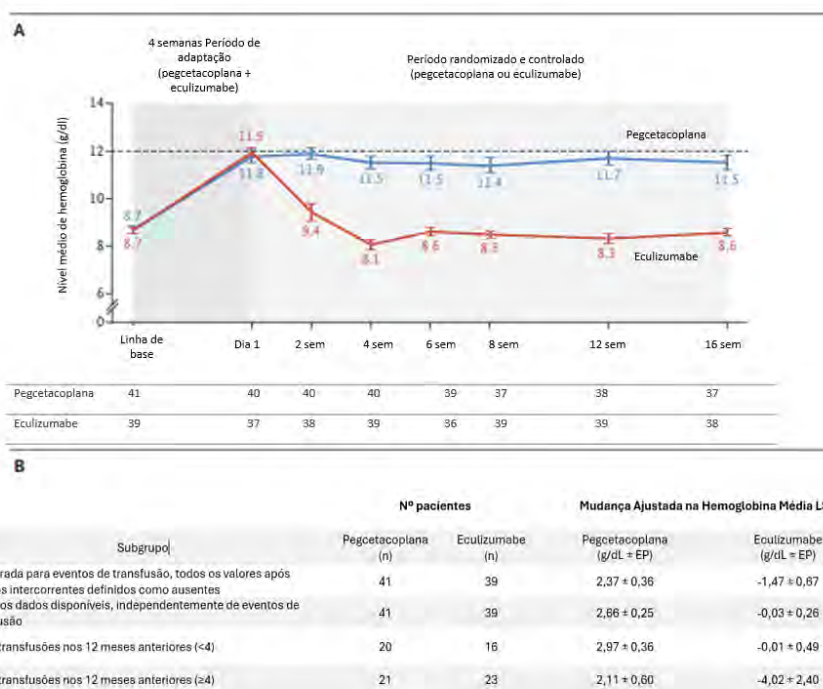
4.2.4. Resultados dos estudos

4.2.4.1. Estudo clínico randomizado

Hillmen et al., 2021 (26)

Para o **desfecho primário - alteração do nível de hemoglobina da linha de base até a semana 16** – avaliado no estudo PEGASUS, a Pegcetacoplane foi **superior ao Eculizumabe**, com uma alteração média ajustada de 2,37 g/dL com Pegcetacoplane e -1,47 g/dL com Eculizumabe (Diferença média entre os tratamentos de 3,84 g/dL IC de 95%, 2,33 a 5,34; $P < 0,001$) (Figura 9). Os resultados de uma análise de suporte do ponto final primário que incluiu todos os dados disponíveis (não censurados para transfusões) foram consistentes com os resultados da análise primária; a alteração média ajustada da linha de base para a semana 16 com a inclusão de todos os dados disponíveis foi de 2,66 g por decilitro com Pegcetacoplane e -0,03 g por decilitro com Eculizumabe, para uma diferença média entre tratamentos de 2,69 g por decilitro (IC 95%, 1,99 a 3,38; $P < 0,001$).

Figura 9. Níveis de hemoglobina na semana 16.

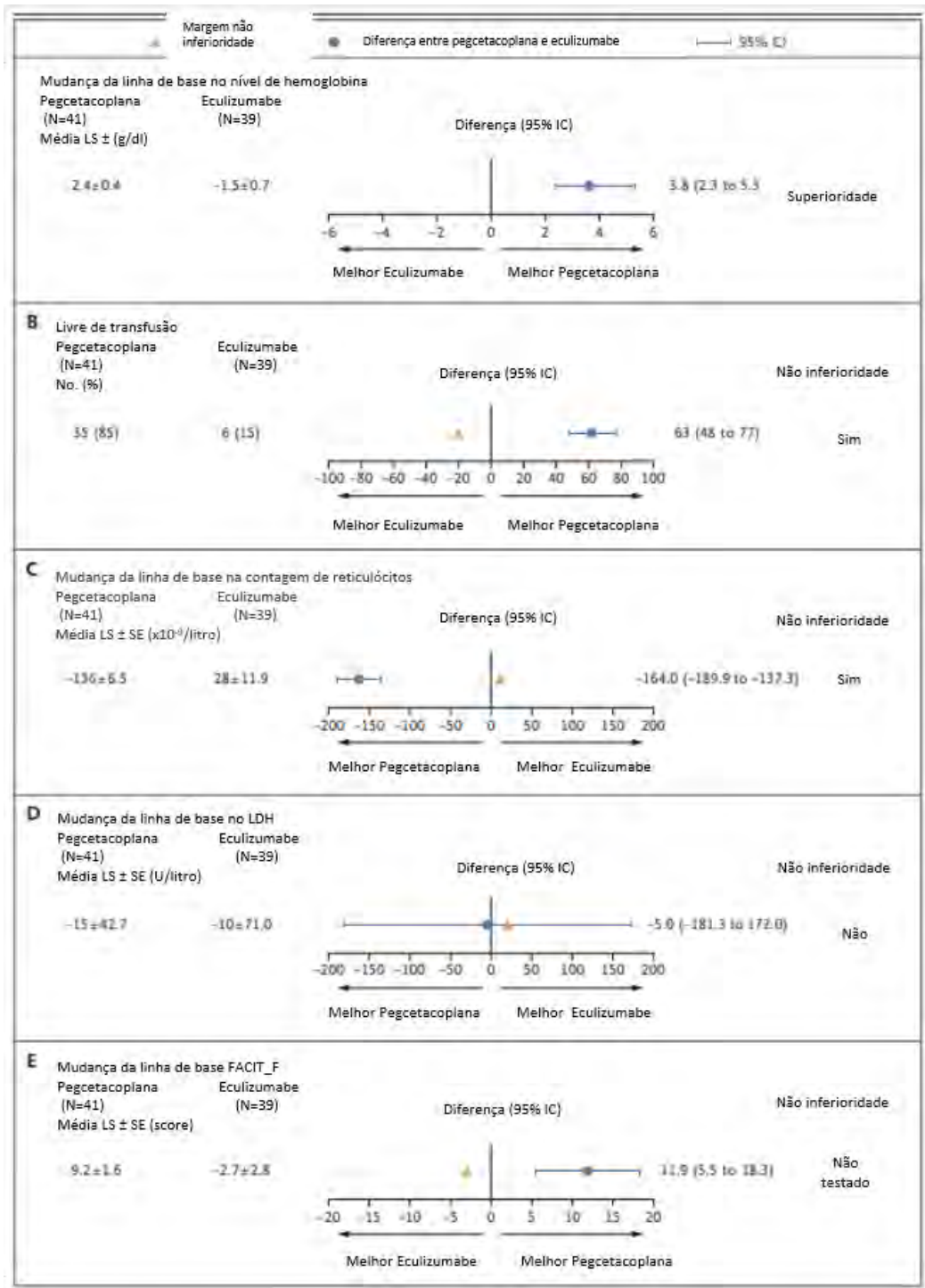


O aumento dos níveis de hemoglobina nos participantes que receberam monoterapia com Pegcetacopla, em comparação com os pacientes que receberam monoterapia com Eculizumabe, foi observado logo na semana 2 do período aleatório e controlado de 16 semanas e foi mantido ao longo do período de 16 semanas (Figura 9; Quadro 7). Na análise de subgrupo de acordo com os requisitos de transfusão, melhorias em relação à linha de base no nível de hemoglobina no grupo Pegcetacopla (2,97 g/dl entre pacientes com < 4 transfusões nos 12 meses anteriores à triagem e 2,11 g/dl em pacientes com ≥ 4 transfusões) foram consistentes com as melhorias na coorte geral; no entanto, no grupo Eculizumabe, pacientes com menos de 4 transfusões nos 12 meses anteriores à triagem tiveram uma diminuição na hemoglobina de 0,01 g/dl, e pacientes com 4 ou mais transfusões nos 12 meses anteriores à triagem tiveram uma diminuição na hemoglobina de 4,02 g/dl (Figura 9).

Os resultados para os **desfechos secundários** apontam para não inferioridade para os desfechos: proporção de pacientes livres de transfusão; contagem absoluta de reticulócitos; alteração do nível de LDH em relação à linha de base; mudança nas pontuações FACIT-F (Figura 10). Adicionalmente, 73% dos pacientes no grupo do plano Pegcetacopla tiveram um aumento de pelo menos 3 pontos na pontuação FACIT-F na semana 16, em comparação com 0% no grupo do Eculizumabe; uma alteração de 3 pontos

é considerada clinicamente significativa. Uma maior percentagem de pacientes no grupo do Pegcetacoplana do que no grupo do Eculizumabe teve normalização das principais variáveis hematológicas - nível de hemoglobina, contagem de reticulócitos, nível de LDH e nível de bilirrubina total (Figura 10).

Figura 10. Alterações nos desfechos primários e secundários de eficácia desde o início até a semana 16.



O estudo PEGASUS demonstrou que, em pacientes com anemia persistente, o inibidor de C3 Pegcetacopla foi superior ao inibidor de C5 na elevação dos níveis de hemoglobina entre a linha de base e a semana 16. Adicionalmente, o Pegcetacopla promoveu melhorias significativas em variáveis hematológicas e clínicas relevantes, incluindo uma maior proporção de pacientes livres de transfusões.

O tratamento com Pegcetacopla proporcionou um controle mais amplo da hemólise em pacientes com HPN. Marcadores de hemólise extravascular, como reticulocitose e hiperbilirrubinemia, foram normalizados na maioria dos pacientes tratados com Pegcetacopla até a semana 16, refletindo uma melhora no processo de destruição eritrocitária fora dos vasos. Embora os níveis de LDH já estivessem relativamente controlados no início do estudo devido ao uso prévio de Eculizumabe, o Pegcetacopla manteve esse controle ao longo das 16 semanas, de forma semelhante ao Eculizumabe.

Quadro 7. Eventos adversos durante o período de 16 semanas.

Desfecho	Pegcetacopla (N=41)	Eculizumabe (N=39)	Interpretação
Qualquer evento adverso	36 pacientes (88%)	34 pacientes (87%)	Taxa geral de evento adverso comparável
Local da injeção Endurecimento	3 pacientes (7%)	0	Geralmente leve e de início precoce; sem interrupções
Diarreia	9 pacientes (22%)	1 paciente (3%)	Episódios geralmente leves e únicos
Hemólise de escape	4 pacientes (10%)	9 pacientes (23%)	No grupo Pegcetacopla: todos os LDH > 3x o limite superior da normalidade; 3 pacientes descontinuaram e voltaram para Eculizumabe
Dor de cabeça	3 pacientes (7%)	9 pacientes (23%)	-
Fadiga	2 pacientes (5%)	6 pacientes (15%)	-
Eventos adversos graves	7 pacientes (17%)	6 pacientes (15%)	-
Infecções	12 pacientes (29%)	10 pacientes (26%)	Nenhum caso de meningite relatado
Sepse	1 caso (durante o período de <i>run-in</i> *)	0	-
Eventos trombóticos	0	0	-
Mortes	0	0	-

LDH – Lactato Desidrogenase.

Em relação aos **desfechos de segurança**, os eventos adversos mais comuns foram irritações no local da injeção e episódios de diarreia leve, ambos predominantemente de intensidade leve e autolimitados. Nenhum caso de infecção meningocócica foi registrado em ambos os grupos de tratamento. A taxa global de infecções também foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 29% dos pacientes tratados com Pegcetacoplane e em 26% dos pacientes tratados com Eculizumabe. De forma geral, o perfil de segurança e de eventos adversos foi comparável entre os dois tratamentos. As reações no local da injeção foram em grande parte de intensidade leve e ocorreram nas fases iniciais do tratamento, sem resultar em interrupção da terapia.

4.2.4.2. Estudos *post hoc*

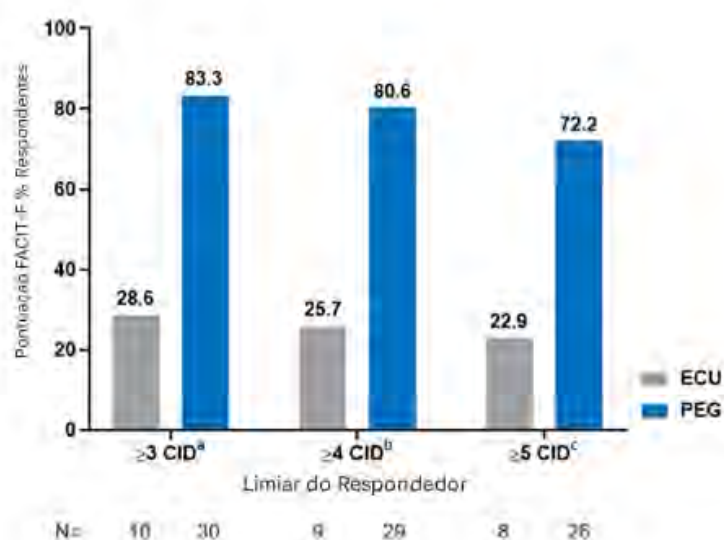
Cella e col., 2022 (20)

O estudo de Cella e col. (2024) realizou comparações das taxas de resposta relatadas pelos pacientes do FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) e do EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) no período randomizado e controlado de 16 semanas do estudo PEGASUS, e as relações entre as pontuações dos Desfechos (*Patient-Reported Outcomes – PRO*) e os parâmetros clínicos e hematológicos.

Alterações na Fadiga ao Longo do Tempo

O tratamento com Pegcetacoplane promoveu melhora rápida e sustentada da **fadiga**, superando significativamente o Eculizumabe. Essa redução do sintoma acompanhou a melhora de parâmetros hematológicos, refletindo o impacto positivo do tratamento tanto em desfechos clínicos quanto em desfechos autorrelatados pelos pacientes (Figura 11).

Figura 11. Pontuação FACIT-F % de respondedores da linha de base até a semana 16.



CID, diferença clinicamente importante; ECU, Eculizumabe; FACIT-F, Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas – Fadiga; ICE, eventos intercorrentes; PEG, Pegcetacoplana.

^aMédia de Hg (g/dl) para ECU (≥3 CID) = -0,20 e PEG (≥3 CID) = 3,10;

^bMédia de Hg (g/dl) para ECU (≥4 CID) = -0,22 e PEG (≥4 CID) = 3,13;

^cMédia de Hg (g/dl) para ECU (≥5 CID) = -0,07 e PEG (≥5 CID) = 3,19.

Um aumento de 3 a 5 pontos no FACIT-F está dentro da faixa de estimativas publicadas de diferenças clinicamente importantes.

Alterações no EORTC QLQ-C30 ao Longo do Tempo

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada semanalmente durante as 16 semanas utilizando o questionário EORTC QLQ-C30. O tratamento com Pegcetacoplana promoveu melhoras amplas e clinicamente relevantes em múltiplos domínios de qualidade de vida, incluindo funcionamento físico, social e estado global de saúde, além de reduções significativas nos sintomas de fadiga e dispneia. Tais alterações não foram observadas no grupo tratado com Eculizumabe, indicando superioridade do Pegcetacoplana na melhora da qualidade de vida autorrelatada (Tabela 3).

Tabela 3. Mudança em relação à linha de base nas escalas funcionais e de sintomas do EORTC QLQ-C30 na Semana 16.

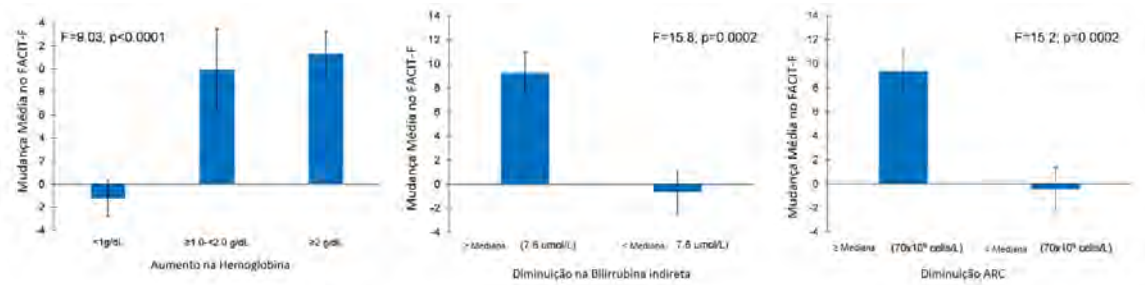
Domínio/Escala	Pegcetacoplana (LS Média ± SE)	Eculizumabe (LS Média ± SE)
Qualidade de Vida Global/Estado de Saúde	+15,44 (±3,05)	-3,83 (±3,13)
Funcionamento físico	+16,20 (±2,34)	+0,53 (±2,44)
Funcionamento no papel social	+16,15 (±4,11)	-6,93 (±4,25)
Funcionamento emocional	+6,26 (±3,39)	-2,65 (±3,49)
Funcionamento cognitivo	+5,37 (±3,21)	-8,87 (±3,34)
Funcionamento social	+13,18 (±3,40)	-0,16 (±3,54)
Fadiga	-22,34 (±3,31)	-0,47 (±3,41)
Náusea e vômito	-0,10 (±2,40)	+6,13 (±2,39)
Dor	+1,31 (±4,11)	+9,48 (±4,19)
Dispneia	-21,26 (±3,61)	-3,86 (±3,70)
Insônia	-9,63 (±3,61)	-5,53 (±3,72)
Perda de apetite	-4,68 (±2,98)	+2,06 (±3,05)
Constipação	+3,38 (±2,81)	-5,60 (±2,87)
Diarreia	-0,33 (±3,45)	+8,27 (±3,57)
Dificuldades financeiras	-8,99 (±3,62)	+0,89 (±3,84)

LS Mean: Média dos mínimos quadrados (Least Squares Mean); SE: Erro Padrão (Standard Error). Interpretação dos sinais: valores positivos nas escalas funcionais e de qualidade de vida- indicam melhora; valores negativos nas escalas de sintomas - indicam redução da sintomatologia.

Responsividade ao longo do tempo

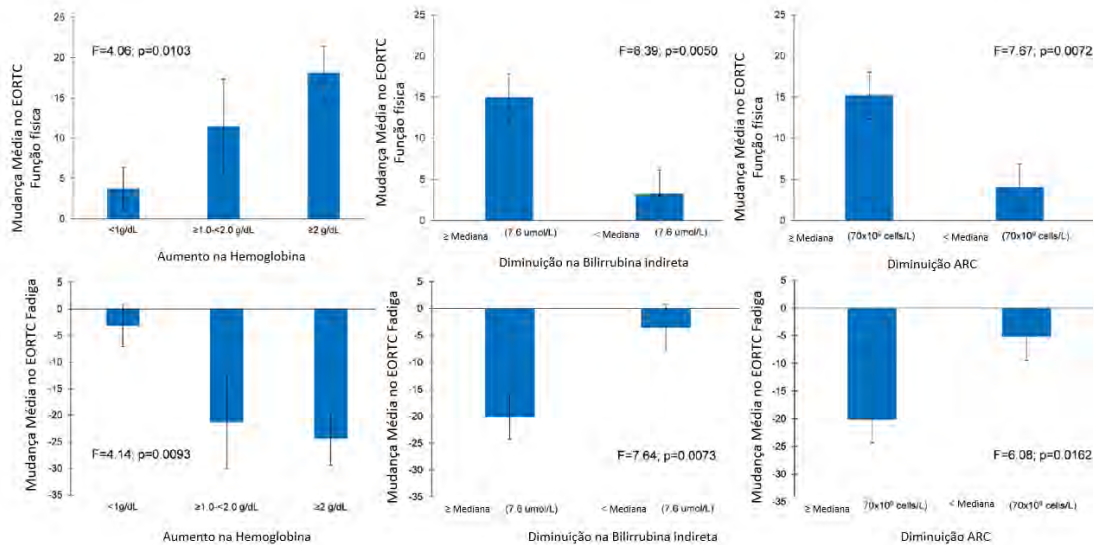
A responsividade ao tratamento foi definida como a capacidade dos instrumentos FACIT-F e EORTC QLQ-C30 de detectar mudanças clinicamente relevantes no estado de saúde dos pacientes ao longo do período de acompanhamento. O FACIT-F apresentou melhora significativa, com aumento ≥ 5 pontos em 72,2% dos pacientes tratados com Pegcetacoplana e melhora média de 11,3 pontos em pacientes com aumento ≥ 2 g/dL na hemoglobina, demonstrando sensibilidade às alterações hematológicas. Já o EORTC QLQ-C30 mostrou melhoras clinicamente significativas (≥ 10 pontos) em múltiplos domínios, incluindo estado geral de saúde/qualidade de vida global, funcionamento físico, funcionamento social, além de redução de fadiga e dispneia (Figura 12; Figura 13).

Figura 12. Pacientes com melhora nos níveis de hemoglobina, bilirrubina indireta e ARC apresentaram melhora nos escores FACIT-F.



FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*; ARC: Contagem Absoluta de Reticulócitos.

Figura 13. Pacientes com melhora nos níveis de hemoglobina, bilirrubina indireta e ARC apresentaram melhora nos escores de função física e fadiga do EORTC-QLQ-C30.



ARC: Contagem Absoluta de Reticulócitos; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

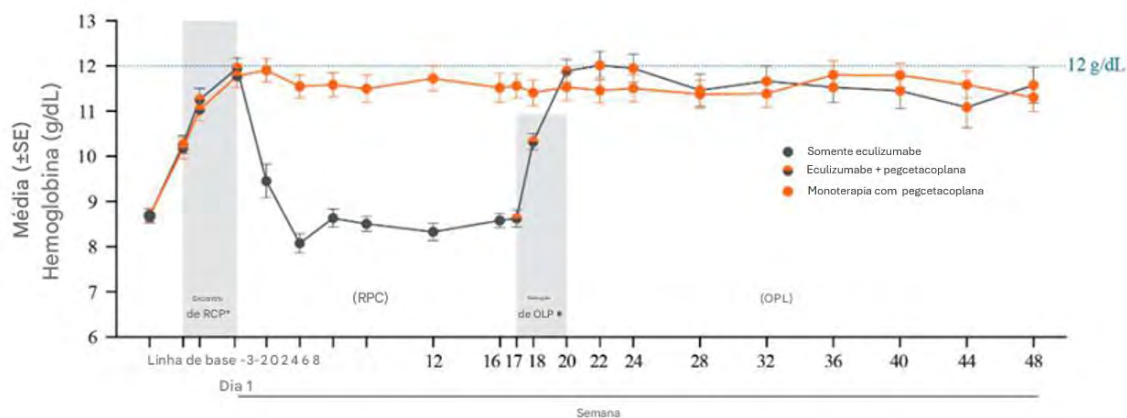
Latour e col., 2022 (3)

O estudo de Latour e col. (2022) demonstrou a eficácia sustentada do Pegcetacoplana ao longo de 48 semanas de tratamento em pacientes com HPN e resposta subótima prévia à terapia com Eculizumabe.

Alteração da Hemoglobina

O grupo que migrou de Eculizumabe para Pegcetacoplana após a semana 16 apresentou, na semana 48, melhoria sustentada nos níveis de hemoglobina (Figura 14; Tabela 4).

Figura 14. Alterações nos níveis médios de hemoglobina da linha de base até a semana 48.



Lactato desidrogenase, contagem de reticulócitos, necessidade transfusional e qualidade de vida

O grupo que migrou de Eculizumabe para Pegcetacoplana após a semana 16 apresentou, na semana 48, redução dos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e melhora na contagem de reticulócitos. Em relação à necessidade transfusional, mais de 70% dos pacientes que realizaram a transição para Pegcetacoplana mantiveram-se livres de transfusões até a semana 48. Este resultado representa um aumento expressivo quando comparado aos apenas 25% de pacientes que estavam livres de transfusão nos 12 meses anteriores à triagem para o estudo. Quanto à qualidade de vida, avaliada pelo escore FACIT-Fatigue, o grupo que migrou para Pegcetacoplana também demonstrou uma melhora clinicamente significativa na semana 48, com pontuações próximas aos da população geral, indicando importante benefício funcional (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados por desfecho antes e depois da mudança para Pegcetacoplana.

Resultado	Ecuzumab-para-Pegcetacoplana (semana 16)	Ecuzumab-para-Pegcetacoplana (semana 48)	Diferença (IC 95%)	Valor p	Interpretação
Hemoglobina (g/dL)	8,58 (DP: 0,96); Mediana: 8,70 [IQR: 8,0–9,3]	11,57 (DP: 2,21); Mediana: 11,80 [IQR: 10,3–13,1]	+2,99 g/dL (aproximado)	<0,0001	Aumento clinicamente significativo da hemoglobina após a troca.
LDH (U/L)	353,19 (DP: 477,50); Mediana: 210,00 [IQR: 168,0–242,0]	224,08 (DP: 133,52); Mediana: 181,00 [IQR: 147,0–240,6]	-129,11 U/L (aproximado)	0,17	Redução numérica de LDH, mas não estatisticamente significativa.
Contagem absoluta de reticulócitos ($\times 10^9/L$)	220,79 (DP: 88,73); Mediana: 200,00 [IQR: 170,0–280,0]	94,02 (DP: 50,06); Mediana: 80,00 [IQR: 68,6–110,0]	-126,77 $\times 10^9/L$ (aproximado)	<0,0001	Redução significativa na contagem de reticulócitos, indicando redução da hemólise.
Pontuação de fadiga FACIT	30,62 (DP: 11,77); Mediana: 33,00 [IQR: 3,0–49,0]	42,52 (DP: 8,67); Mediana: 45,00 [IQR: 38,0–49,0]	+11,90 pontos (aproximado)	<0,0001	Melhora clinicamente significativa. Alteração clinicamente relevante \geq 5 pontos.
Taxa de Transfusão Livre (%)	20,5% (8/39 pacientes)	71,8% (28/39 pacientes)	+51,3%	<0,0001	Melhora significativa na independência transfusional após a mudança para Pegcetacoplana.

g/dL: gramas por decilitro; DP: Desvio Padrão; LDH: Lactato Desidrogenase; FACIT-Fatiga: Escore de Fadiga Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas; U/L: Unidades por Litro; ECU: Ecuzumabe; PEG: Pegcetacoplana; IQR: Intervalo Interquartil; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Perfil de segurança

A análise de segurança do subgrupo que passou do Ecuzumabe para Pegcetacoplana demonstrou que a transição de tratamento não resultou em alterações clinicamente significativas no perfil de eventos adversos ao longo de 48 semanas, sendo consistente com resultados prévios e com o grupo de pacientes que usou Pegcetacoplana desde o início (Tabela 5).

Tabela 5. Eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) ao longo de 48 semanas.

Categoria	Período controlado randomizado		Run-in	Aberto
	Pegcetacoplana (n=41)	Eculizumabe (n=39)	ECU → PEG (n=35)	ECU → PEG (n=39)
Reações no local da injeção*	15 (36,6%)	1 (2,6%)	ND	13 (33,3%)
Hemólise *	4 (9,8%)	9 (23,1%)	0	8 (20,5%)
Nasofaringite*	1 (2,4%)	0	1 (2,9%)	6 (15,4%)
Diarreia *	9 (22,0%)	1 (2,6%)	3 (8,6%)	5 (12,8%)
Fadiga*	2 (4,9%)	6 (15,4%)	0	7 (17,9%)
Infecção do trato respiratório superior*	1 (2,4%)	1 (2,6%)	0	3 (7,7%)
Dor de cabeça*	3 (7,3%)	9 (23,1%)	2 (5,7%)	3 (7,7%)
Tosse*	1 (2,4%)	0	0	3 (7,7%)
Infecção do trato urinário*	0	2 (5,1%)	0	3 (7,7%)
Herpes oral*	2 (4,9%)	0	0	1 (2,6%)
Infecções e infestações**	12 (29,3%)	10 (25,6%)	4 (11,4%)	21 (53,8%)
Trombose	0	0	0	1 (2,6%) †

ND=não determinado;

*Incidência ≥ 10% em ambos os grupos durante o período aberto (*open-label*).

**Infecções e infestações foram definidas da seguinte forma: infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, sinusite crônica, diverticulite, pielonefrite, apendicite aguda, bartolinite, sepse biliar, abscesso mamário, bronquite, cistite, sepse relacionada ao dispositivo, infecção fúngica da pele, gastroenterite, infecção pelo vírus do herpes, infecção indefinida e malária.

†Ambos os eventos trombóticos (um no contexto de linfoma difuso de grandes células B, um no contexto de infecção por pneumonia na presença de insuficiência renal) foram considerados não relacionados ao tratamento com Pegcetacoplana; nenhum dos eventos resultou na descontinuação do estudo.

Panse e col. 2023 (4)

O estudo de Panse e col. (2023) realizou um estudo mais detalhado da resposta à fadiga através da análise de itens individuais da escala FACIT-F. Seguem os resultados abaixo.

Alterações na fadiga semana 16

Os pacientes do grupo Pegcetacoplana apresentaram maior melhora clínica em 8 dos 13 itens na semana 16, especialmente nos relacionados à sensação direta de fadiga, energia e impacto social, enquanto o tratamento com Eculizumabe promoveu menor impacto global na melhora individual dos itens. Pegcetacoplana mostrou superioridade funcional,

evidenciada pelas maiores taxas de melhora e resolução de sintomas de fadiga nos pacientes com HPN ao longo de 16 semanas (Tabela 6).

Tabela 6. Razão de Chances (*Odds ratio*) para os pacientes tratados com Pegcetacoplane versus Eculizumabe apresentando uma melhora ≥ 2 níveis nos itens do FACIT-F e uma melhora ≥ 5 pontos no escore total.

Item do FACIT-Fadiga	<i>Odds Ratio</i> (IC 95%)	Resultado
Eu sinto fatigado	5,91 (1,50 – 23,30)	Favorece PEG
Eu me sinto fraco por todo o corpo	18,78 (2,29 – 154,31)	Favorece PEG
Sinto-me apático ('esgotado')	4,30 (1,23 – 15,03)	Favorece PEG
Eu sinto cansado	9,13 (1,87 – 44,63)	Favorece PEG
Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado	3,30 (0,93 – 11,76)	Não significativo
Tenho dificuldade em terminar as coisas porque estou cansado	2,74 (0,65 – 11,55)	Não significativo
Eu tenho energia	38,81 (2,27 – 662,30)	Favorece PEG
Sou capaz de realizar minhas atividades habituais	12,91 (0,70 – 238,35)	Não significativo
Preciso dormir durante o dia	11,14 (2,31 – 53,70)	Favorece PEG
Estou muito cansado para comer	2,18 (0,19 – 25,20)	Não significativo
Preciso de ajuda para fazer atividades habituais	5,81 (0,64 – 52,41)	Não significativo
Estou frustrado por estar cansado demais para fazer as coisas que quero fazer	5,25 (1,53 – 18,06)	Favorece PEG
Tenho que limitar minha atividade social porque estou cansado	9,89 (2,04 – 47,97)	Favorece PEG
Pontuação total FACIT-Fadiga (MCID ≥ 5 pontos)	11,19 (3,73 – 33,57)	Favorece PEG

Peg: Pegcetacoplane; MCID: Diferença Mínima Clinicamente Importante (*Minimal Clinically Important Difference*); FACIT-Fadiga – Escore de Fadiga Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas.

Relação da normalização da Hb com as mudanças na fadiga semana 16

A pontuação total do FACIT-Fatigue apresentou um aumento médio de 2,84 pontos para cada incremento de 1 g/dL nos níveis de hemoglobina, indicando uma relação direta entre a melhora hematológica e a redução da fadiga percebida pelos pacientes. As análises demonstraram que as diferenças médias ajustadas nos itens individuais do FACIT-F entre os grupos tratados com Pegcetacoplane e Eculizumabe foram superiores ao MCID estabelecido para um aumento de 1 g/dL de hemoglobina. Esses achados reforçam a superioridade clínica do Pegcetacoplane nesse desfecho, evidenciando não apenas benefício laboratorial, mas também impacto clinicamente significativo na percepção de fadiga dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados do modelo de regressão estimando a mudança média na resposta do item FACIT-F com base na melhora do nível de Hb.

Item do FACIT-Fatigue	Nível de item de fadiga FACIT MCID calculado a partir do modelo de regressão da melhora do nível de Hb			Melhoria média do CFB no nível do item FACIT-fadiga por grupo de tratamento			
	MCID (β)	IC 95%	Valor p	Ecu	Peg	Diferença na melhora média CFB por item	Relevância clínica da melhora por item (diferença > MCID)
<i>Eu me sinto fatigado(a)</i>	0,21	[0,08; 0,33]	0,002	0,97	0,28	0,70	Relevante
<i>Eu me sinto fraco(a) por inteiro</i>	0,29	[0,16; 0,43]	<0,001	1,00	-0,25	1,27	Relevante
<i>Eu me sinto sem energia</i>	0,22	[0,09; 0,35]	0,002	0,77	-0,11	0,88	Relevante
<i>Eu me sinto cansado(a)</i>	0,25	[0,13; 0,38]	<0,001	1,03	-0,06	1,06	Relevante
<i>Dificuldade para começar as coisas</i>	0,22	[0,09; 0,35]	0,001	0,86	0,06	0,69	Relevante
<i>Dificuldade para terminar as coisas</i>	0,15	[0,03; 0,28]	0,021	0,61	-0,03	0,56	Relevante
<i>Eu tenho energia</i>	0,31	[0,18; 0,44]	<0,001	0,94	-0,47	1,43	Relevante
<i>Capaz de realizar minhas atividades habituais</i>	0,17	[0,02; 0,31]	0,029	0,50	-0,53	1,01	Relevante
<i>Eu preciso dormir durante o dia</i>	0,29	[0,15; 0,42]	<0,001	1,00	-0,06	1,05	Relevante
<i>Estou cansado(a) demais para comer</i>	0,08	[0,00; 0,16]	0,056	0,20	-0,17	0,36	Relevante
<i>Preciso de ajuda para realizar minhas atividades habituais</i>	0,08	[-0,02; 0,19]	0,132	0,42	0,03	0,39	Relevante
<i>Frustrado(a) por estar muito cansado(a)</i>	0,32	[0,15; 0,49]	0,001	1,06	-0,33	1,33	Relevante
<i>Limitar atividades sociais, estou cansado(a)</i>	0,24	[0,10; 0,38]	0,001	1,03	0,06	1,00	Relevante
Escore total ≥5 pontos	2,84	[1,69; 3,98]	<0,001	10,34	-1,58	11,69	Relevante

IC: intervalo de confiança; CFB: alteração em relação ao valor basal; FACIT-F: avaliação funcional da fadiga relacionada à terapia de doenças crônicas; Hb: hemoglobina; MCID: diferença clinicamente importante mínima; Peg: Pegcetacoplana; Ecu: Eculizumabe.

Relação da Normalização da ARC com as Mudanças na Fadiga semana 16

A pontuação total do FACIT-Fatigue aumentou em média 10,03 pontos entre os pacientes que atingiram o limite clínico de normalização do ARC. As diferenças médias ajustadas entre Pegcetacoplana e Eculizumabe nos itens do FACIT-Fatigue foram maiores que o MCID (diferença mínima clinicamente importante) associado à normalização do ARC para todos os itens, exceto: dificuldade para terminar as coisas; cansado demais para comer; precisa de ajuda para fazer atividades habituais (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados do modelo de regressão estimando a mudança média nas pontuações FACIT-fadiga com base na normalização ARC.

Item do FACIT-Fatigue	Nível de item de fadiga FACIT MCID calculado a partir do modelo de regressão da normalização ARC							Melhoria média do CFB no nível do item FACIT-fadiga por grupo de tratamento			
	N (com ARC norm)	Média	DP	N (sem ARC norm)	Média	DP	MCID	Ecu	Peg	Dif CFB	Relevância clínica (diferença > MCID)
<i>Eu me sinto fatigado(a)</i>	33	0,97	1,26	37	0,32	1,03	0,65	0,28	0,97	0,69	Relevante
<i>Eu me sinto fraco(a) por inteiro</i>	33	0,88	1,14	37	-0,05	1,33	0,93	-0,25	1,00	1,25	Relevante
<i>Eu me sinto sem energia</i>	33	0,61	1,20	37	0,08	1,26	0,53	-0,11	0,77	0,88	Relevante
<i>Eu me sinto cansado(a)</i>	34	1,03	1,19	36	0,04	1,03	1,04	-0,03	1,06	1,08	Relevante
<i>Dificuldade para começar as coisas</i>	33	0,88	1,32	37	0,08	0,98	0,80	0,06	0,69	0,80	Relevante
<i>Dificuldade para terminar as coisas</i>	34	0,65	1,35	37	0,00	0,85	0,65	-0,03	0,61	0,64	Não relevante
<i>Eu tenho energia</i>	33	0,82	1,18	37	-0,30	1,15	1,12	-0,47	0,94	1,42	Relevante
<i>Capaz de realizar minhas atividades habituais</i>	34	0,41	1,16	37	-0,38	1,16	0,79	-0,53	0,50	1,03	Relevante

<i>Eu preciso dormir durante o dia</i>	34	0,82	1,38	37	0,14	1,16	1,03	-0,06	1,00	1,05	Relevante
<i>Estou cansado(a) demais para comer</i>	33	0,21	0,70	37	-0,16	0,67	0,37	-0,17	0,20	0,37	Não relevante
<i>Preciso de ajuda para realizar minhas atividades habituais</i>	34	0,47	1,11	37	-0,04	1,19	0,43	0,03	0,39	0,39	Não relevante
<i>Frustrado(a) por estar muito cansado(a)</i>	34	0,85	1,46	37	-0,05	1,70	0,91	-0,33	1,03	1,36	Relevante
<i>Limitar atividades sociais, estou cansado(a)</i>	34	0,88	1,32	37	0,27	1,22	0,61	0,06	1,03	0,97	Relevante
Escore total ≥5 pontos	34	9,45	11,26	37	0,00	10,0 ₃	9,44	-1,58	10,3 ₄	11,93	Relevante

ARC: contagem absoluta de reticulócitos; Dif: diferença; Ecu: Eculizumabe; FACIT-F: avaliação funcional da terapia de doenças crônicas - Fadiga; MCID: diferença mínima clinicamente importante; Norm: normalizado; Peg: Pegcetacoplana.

Nota: Negrito indica que a diferença entre PEG e ECU na mudança de nível no respectivo item FACIT-F foi pelo menos igual ao MCID para o item derivado da regressão.

Schwartz et al., 2024 (30)

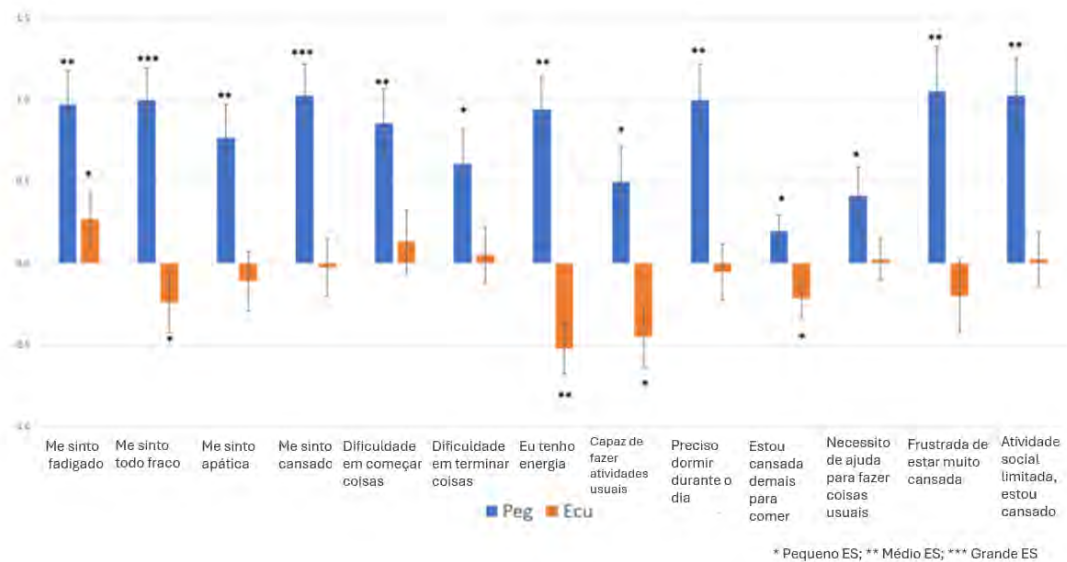
O estudo de **Schwartz e col. (2024)** realizou um estudo mais detalhado da resposta à fadiga através da análise de itens individuais da escala FACIT-F.

Alterações na Fadiga

Os pacientes do grupo Pegcetacoplana relataram melhora nos escores de fadiga em todos os 13 itens na semana 16, enquanto os pacientes do grupo Eculizumabe relataram melhora na fadiga em um item, piora nos escores de fadiga em quatro itens e nenhuma alteração nos outros oito itens (Figura 15; Tabela 9). Na semana 48, os pacientes do braço Pegcetacoplana mantiveram seu nível significativamente maior de melhora na fadiga e

apresentaram tamanhos de efeito pequenos, médios ou grandes na melhora nos itens de fadiga em comparação com a linha de base. Nos pacientes que passaram de Eculizumabe para Pegcetacoplana na fase aberta do estudo, houve melhorias em todos os 13 itens de fadiga na semana 48 em comparação com a linha de base (Tabela 9).

Figura 15. Alteração média do item FACIT-F por braço de tratamento para amostra geral da linha de base até a semana 16.



FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue subscale.
ES: Tamanho do efeito.

Tabela 9. Classificação Cohen's *d* e resultado da alteração de item FACIT-F por braço de tratamento, geral e para pacientes com Hb normalizada.

FACIT-F Item Nº e conteúdo	Todos os pacientes								Pacientes com Hb normalizada							
	Linha de base para semana 16				Linha de base para semana 48				Linha de base para semana 16				Linha de base para semana 48			
	Peg (n = 36)		Ecu* (n = 37)		Peg (n = 30)		Ecu-to-Peg (n = 29)		Peg (n = 14)		Ecu		Peg (n = 10)		Ecu-to-Peg (n = 12)	
	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank	<i>d</i>	Rank
1 Me sinto fadigado	0.793	4	0.266	3	0.880	5	0.683	6	1.358	2	NA	1.220	2	0.951	6	
2 Me sinto todo fraco	0.860	2	-0.236	4	0.884	2	0.550	11	1.203	5	NA	1.057	5	0.943	7	
3 Me sinto apático	0.635	9	-0.098	8	0.492	10	0.953	1	0.888	9	NA	0.474	12	1.096	3	
4 Me sinto cansado	0.894	1	-0.025	13	0.949	3	0.893	3	1.358	1	NA	0.933	9	1.060	4	
5 Dificuldade em iniciar coisas	0.691	7	0.134	7	0.933	4	0.933	2	0.964	8	NA	1.220	3	0.936	8	
6 Dificuldade em finalizar coisas	0.472	10	0.053	9	0.537	9	0.643	7	0.559	11	NA	1.014	8	0.721	10	
7 Eu tenho energia	0.794	3	-0.522	1	0.816	7	0.573	9	1.406	3	NA	1.039	7	1.352	1	
8 Capaz de fazer minhas atividades usuais	0.385	12	-0.448	2	0.446	12	0.381	13	0.334	13	NA	0.608	11	1.125	2	
9 Eu necessito dormir durante o dia	0.764	5	-0.051	10	0.787	8	0.700	5	1.062	7	NA	1.057	6	0.870	9	
10 Estou muito cansado para comer	0.342	13	-0.212	5	0.385	13	0.573	10	0.393	12	NA	0.316	13	0.449	13	
11 Necessito de ajuda para fazer atividades usuais	0.396	11	0.034	11	0.479	11	0.402	12	0.884	10	NA	0.858	10	0.527	12	
12 Frustrado por estar muito cansado	0.644	8	-0.198	6	0.834	6	0.596	8	1.362	4	NA	1.108	4	0.584	11	
13 Atividade social limitada, estou cansado	0.743	6	0.027	12	1.073	1	0.762	4	1.068	6	NA	2.973	1	1.401	5	

A formatação condicional reflete a magnitude e a direção do tamanho do efeito *d* de Cohen (ver legenda). Para fins de interpretação, *d* de Cohen = 0,2-0,49 é um efeito pequeno, 0,5-0,79 é um efeito médio e > 0,8 é um efeito grande.
 *Classificação baseada no valor absoluto do tamanho do efeito.
 Os itens FACIT são protegidos por direitos autorais de David Cella, PhD, e reproduzidos com permissão.

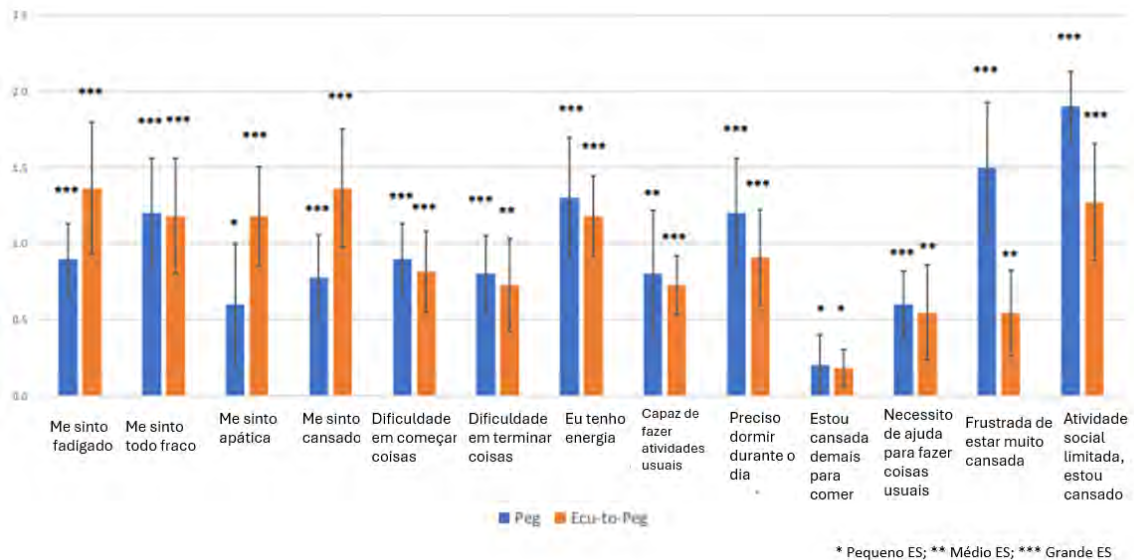
Legenda: tamanho do efeito
 Médio (-) Pequeno (-) Pequeno (+) Médio (+) Grande (+)

FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue subscale; Hb: hemoglobina.

Relação da Normalização da Hb com as Mudanças na Fadiga ao Longo do Tempo

A normalização da Hb foi alcançada em 14 pacientes que utilizaram Pegcetacopla e nenhum paciente Eculizumabe na semana 16, e em 10 pacientes Pegcetacopla e 12 pacientes que passaram de Eculizumabe para Pegcetacopla na semana 48. As alterações refletiram predominantemente tamanhos de efeito médios ou grandes para todos os pacientes com Hb normalizada (Figura 16).

Figura 16. Variação média dos itens do FACIT-F entre o início do estudo e a semana 48 para o subgrupo com Hb normalizada por braço de tratamento.



FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue subscale.
ES: Tamanho do efeito.

Os itens que apresentaram a maior variação nos pacientes nos braços do estudo nas semanas 16 e 48 estavam relacionados à sensação de fadiga, sensação de fraqueza geral, sensação de cansaço, falta de energia e dificuldade para iniciar atividades. Entre os pacientes cuja Hb normalizou ao longo do tratamento, os quatro primeiros itens apresentaram a maior variação, além do item relacionado à limitação da atividade social.

Os resultados demonstraram que pacientes tratados com Pegcetacoplane relataram melhorias em todos os itens de fadiga na semana 16, enquanto pacientes tratados com Eculizumabe relataram melhoria em apenas um item. Na análise de pacientes que alcançaram normalização de hemoglobina, na semana 16, 14 pacientes no grupo Pegcetacoplane alcançaram esse desfecho comparado a zero pacientes no grupo Eculizumabe. Estes pacientes com hemoglobina normalizada demonstraram melhorias nos itens de fadiga, sugerindo uma relação direta entre normalização hematológica e melhoria na qualidade de vida.

4.2.4.3. Estudos de extensão

Dois estudos de extensão do estudo PEGASUS foram incluídos, Sharma e col. (2023) (5) e Patriquin e col. (2024) (36).

Sharma e col. 2023 (5)

A análise de Sharma e col. (2023) utilizou os dados adicionais de 48 semanas de seguimento da coorte do estudo PEGASUS, obtidos durante a fase de extensão aberta (Study 307-OLE) para avaliar a evolução da incidência de reações no local da injeção (ISRs) ao longo das diferentes fases do tratamento com Pegcetacoplane. Observou-se que a maioria das ISRs foi de intensidade leve, com predominância de manifestações como eritema e induração e houve uma tendência de redução na frequência desses eventos com o tempo. Essa diminuição progressiva da incidência, desde o período inicial de *run-in* até a fase de extensão aberta (307 OLE) sugere que a adaptação dos pacientes à autoadministração subcutânea e o desenvolvimento de estratégias para mitigar os efeitos locais contribuíram para melhorar a tolerabilidade ao tratamento. Além disso, nenhuma ISR resultou em descontinuação, reforçando a tendência dessas reações não representarem uma barreira

clínica significativa para a manutenção da terapia de longo prazo com Pegcetacoplana em pacientes com HPN (Tabela 10).

Tabela 10. Evolução da incidência de ISRs ao longo do tratamento.

Fase do Estudo	Incidência de ISRs (% de pacientes) (n/N)	ISRs mais frequentes
Run-in (PEGASUS)	58,8% (47/80) Peg	Eritema no local da injeção (mais comum), seguido de prurido, inchaço, reação, dor, induração e hematomas.
Período Controlado Randomizado	36,6% (15/41) Peg	Eritema, inchaço, prurido, reação, induração, dor.
Período Aberto	26,0% (20/77) (peg→peg e ecu→peg)	Eritema
307 OLE (após mais 48 semanas)	14,1% (9/64) Peg	Eritema e induração

ISR: Reação no Local da Injeção (Injection Site Reaction); PEG: Pegcetacoplana; OLE: Extensão Aberta (Open-Label Extension); ECU→PEG: Troca de Eculizumabe para Pegcetacoplana; PEG→PEG: Continuação com Pegcetacoplana.

Esta análise de longo prazo incluiu mais de 1,5 anos de tratamento com Pegcetacoplana e mais de 11.900 injeções administradas entre o estudo PEGASUS e a extensão 307 OLE e demonstrou que o medicamento foi geralmente bem tolerado, com um perfil de segurança favorável em pacientes com HPN. A maioria das ISRs relatadas foi de intensidade leve, sem ocorrência de eventos graves ou descontinuações relacionadas a essas reações. Observou-se uma redução progressiva na incidência de ISRs com o prolongamento do tratamento, possivelmente associada ao maior nível de experiência dos pacientes com a autoadministração subcutânea.

Patriquin e col. (2024) (36)

O estudo conduzido por Patriquin e col. (2024) apresentou os resultados dos PEGASUS juntamente com os resultados de extensão de cinco estudos clínicos (PHAROAH, PADDOCK, PALOMINO, PEGASUS e PRINCE) em 48 semanas. Como o foco da presente avaliação é em pacientes refratários, só estão apresentados os dados dos pacientes provenientes do estudo PEGASUS (N=64). Para os desfechos hematológicos, o estudo forneceu evidências de sustentabilidade a longo prazo das melhorias na hemoglobina, mostrando aumento de hemoglobina e normalização de hemoglobina, redução e normalização dos níveis de LDH, redução da pontuação de fadiga – FACIT e redução de 76% na necessidade de transfusão (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados dos estudos de extensão do estudo PEGASUS.

Desfecho Avaliado	Comparação	Resultado
Hemoglobina média	Pegcetacoplana (baseline vs 48 sem)	8,7 g/dL → 11,5 g/dL (melhoria sustentada)
Níveis de LDH	Pegcetacoplana (baseline vs 48 sem)	233 U/L → 170 U/L (melhoria sustentada)
Pontuação de fadiga - FACIT	Pegcetacoplana (baseline vs 48 sem)	31,5 → 40,8 (melhoria sustentada)
Hemoglobina ≥12 g/dL	Pegcetacoplana (proporção)	36,8% (21 de 57 pacientes)
Normalização de hemoglobina específica por sexo*	Pegcetacoplana (proporção)	31,6% (18 de 57 pacientes)
Normalização de LDH	Pegcetacoplana (proporção)	70,26% (40 de 57 pacientes)
Transfusão evitada	Pegcetacoplana (proporção)	76,6% (49 de 64 pacientes)

FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; g/dL: gramas por decilitro; LDH: Lactato Desidrogenase; U/L: unidades por litro.

* A normalização da hemoglobina foi definida como uma concentração de hemoglobina maior ou igual ao limite inferior do normal específico do sexo (13,6 g/dL, pacientes do sexo masculino; 12 g/dL, pacientes do sexo feminino).

Fonte: Adaptado de Patriquin e col. (2024) (36).

4.2.4.4. Estudos observacionais

Griffin et al., 2024 (6)

No estudo de Griffin et al. (2024), 48 pacientes em uso de Pegcetacoplana foram avaliados quanto aos níveis de hemoglobina média, contagem de reticulócitos, LDH e eventos de hemólise disruptiva. Os tratamentos anteriores à Pegcetacoplana foram Eculizumabe quinzenal em diferentes doses em 29 pacientes (9000 mg, 1200 mg, 1500 mg e 1800 mg, Ravulizumabe em 16 pacientes e três pacientes fizeram a transição de outras combinações de inibidores do complemento.

Os **níveis médios de LDH** permaneceram estáveis durante o tratamento com Pegcetacoplana, com valores de 0,82 vezes o limite superior da normalidade (ULN) no início do tratamento e 0,87 ULN após três meses. Esta estabilidade nos níveis de LDH é clinicamente significativa porque indica que o Pegcetacoplana manteve o controle da hemólise intravascular. A **hemoglobina média** no início do tratamento era de 91 g/L, (62–122 g/L, n = 47) e aumentou para 115,8 g/L (71–150, n = 42) após três meses de tratamento, resultando em uma mudança média de +22,3 g/L (6–57 g/L, n = 41) (Tabela 12).

Houve uma redução substancial na **contagem média de reticulócitos** de $205 \times 10^9/L$ ($61\text{--}513 \times 10^9/L$, $n = 38$) no início do tratamento para $107 \times 10^9/L$ ($52\text{--}407 \times 10^9/L$, $n = 30$) após três meses, representando uma redução média de $133 \times 10^9/L$ (redução de 48%) (Tabela 12).

Quanto à **hemólise disruptiva**, 13 dos 48 pacientes (27%) haviam experimentado 32 eventos durante o período de estudo. Destes eventos, 14 ocorreram dentro de ensaios clínicos e foram relatados separadamente, enquanto 18 eventos agudos ocorreram fora do contexto de ensaios clínicos em seis pacientes descritos no presente estudo, incluindo o manejo da hemólise disruptiva nesses pacientes (Tabela 12).

Seis pacientes interromperam o uso de Pegcetacopla pelos seguintes motivos: 1 apresentou recidiva de linfoma (não relacionado à HPN), 2 apresentaram resposta insatisfatória (todos os 3 apresentaram reversão da inibição do complemento C5); 2 apresentaram remissão de células da HPN após transplante de medula óssea e 2 morreram por motivos não relacionados à HPN (uma infecção pós-transplante de células-tronco, uma hemorragia gastrointestinal e uma infecção).

Na coorte avaliada no estudo, a Pegcetacopla foi bem tolerada, promovendo benefícios nos níveis de hemoglobina, contagem de reticulócitos e controle bem mantido da LDH. A hemólise disruptiva foi controlável, sendo a maioria dos pacientes mantida com Pegcetacopla.

Tabela 12. Resultados do uso de Pegcetacopla em um cenário de mundo real.

Desfecho	Intervenção vs Comparador	Resultado	Significância estatística
Hemoglobina média	Pegcetacopla (pré vs pós 3 meses)	91 g/L → 115,8 g/L (mudança média +22,3 g/L)	Não avaliada
Contagem de reticulócitos média	Pegcetacopla (pré vs pós 3 meses)	$205 \times 10^9/L \rightarrow 107 \times 10^9/L$ (redução de $133 \times 10^9/L$)	Não avaliada
LDH média	Pegcetacopla (pré vs pós)	0,82 x ULN → 0,87 x ULN (sem mudança significativa)	Não avaliada
Eventos de hemólise disruptiva	Pegcetacopla (eventos observados)	13 de 48 pacientes experimentaram 32 eventos de hemólise disruptiva	Não avaliada

Wilson e col. 2024 (7)

Wilson e col. (2024) realizaram coleta retrospectiva de dados a partir do banco de dados *Adelphi Real World PNH Disease Specific Programme™* (DSP), com a inclusão de 61 pacientes acompanhados por 14 médicos em França, Itália, Alemanha, Espanha e Estados Unidos.

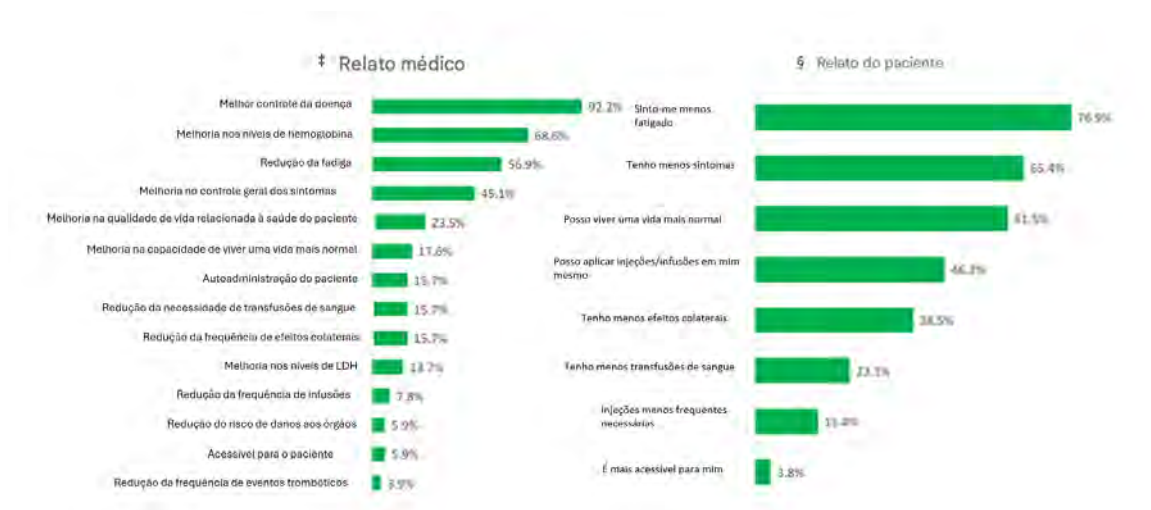
Satisfação com tratamento

Para 91,1% dos 56 pacientes que trocaram o tratamento com C5i por PEG, os médicos relataram maior satisfação com o PEG do que com o C5i (Figura 1D), mais de 90% dos pacientes (28) também declararam estar mais satisfeitos com o PEG do que com o C5i (Figura 17; Figura 18).

Figura 17. Satisfação relatada por médicos e pacientes com o tratamento com Pegcetacoplana em comparação ao tratamento anterior com inibidor de C5 (C5i).



Figura 18. Razões relatadas por médicos‡ e pacientes§ para maior satisfação com o tratamento com Pegcetacoplana em comparação ao tratamento anterior com inibidor de C5 (C5i).



‡ Dez respostas mais selecionadas entre 16 opções disponíveis – os respondentes podiam selecionar todas as que se aplicavam;

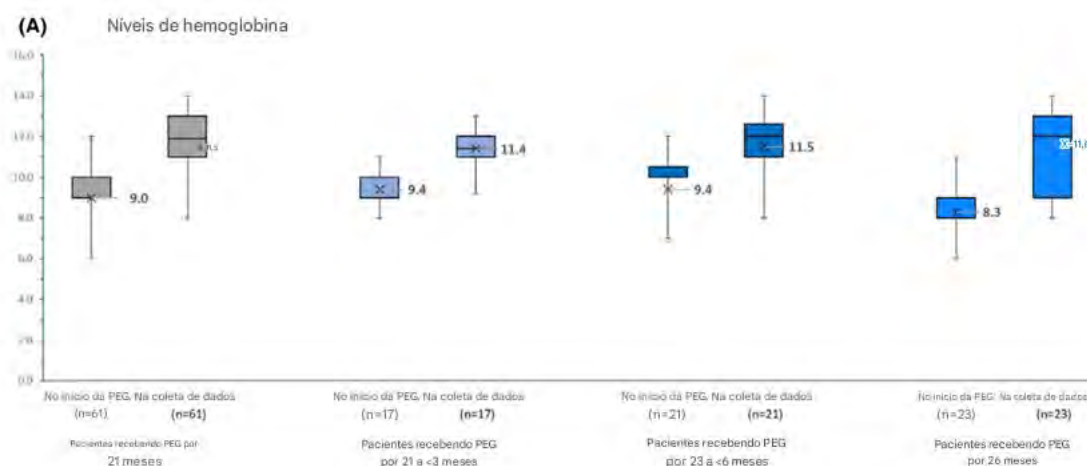
§ Respostas selecionadas entre 8 opções disponíveis – os respondentes podiam selecionar todas as que se aplicavam.

C5i: inibidor de C5; HRQoL: qualidade de vida relacionada à saúde; PEG: Pegcetacoplana.

Níveis de hemoglobina e de LDH

O aumento médio do nível de hemoglobina (Hb) foi de 2,5 g/dL em média desde o início do tratamento com Pegcetacoplana até o momento da coleta dos dados (Figura 19).

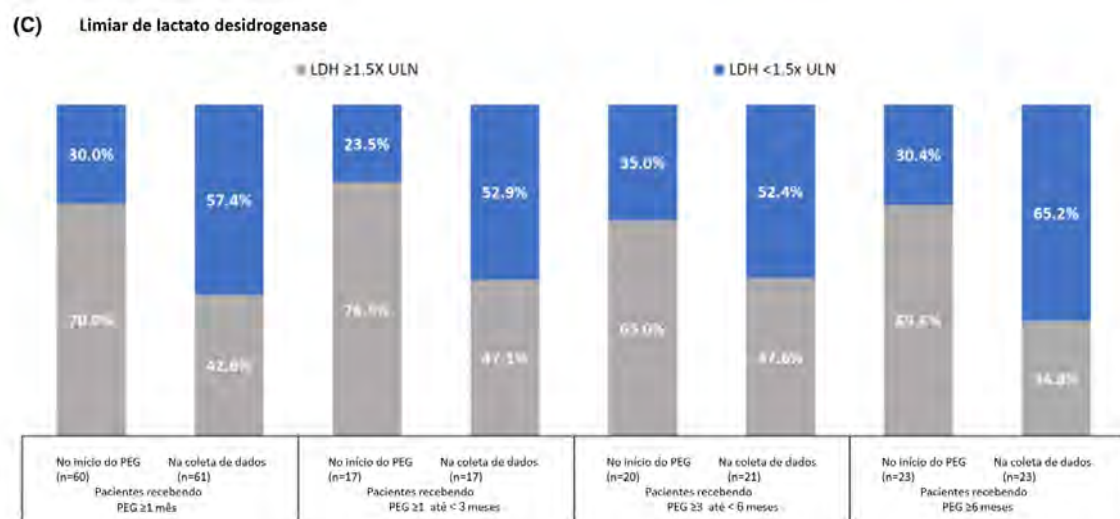
Figura 19. Níveis de hemoglobina antes e após o tratamento com Pegcetacoplana.



Hb: hemoglobina; PEG: Pegcetacoplana.

Foi observada uma redução na proporção de pacientes com LDH muito elevado, indicando melhor controle da hemólise intravascular, já que o LDH é um marcador de destruição celular e hemólise em pacientes com HPN (Figura 20). A Tabela 13 mostra o resumo dos desfechos clínicos de HB e LDH.

Figura 20. Redução da proporção de pacientes com níveis de LDH $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade (ULN) após o tratamento com Pegcetacopla.



LDH: lactato desidrogenase; ULN: limite superior da normalidade; PEG: Pegcetacopla.

Tabela 13. Resumo dos desfechos clínicos de HB e LDH.

Desfechos Clínicos	
Hemoglobina (Hb) média após PEG	11,5 g/dL (DP 1,6), comparado a 9,0 g/dL (DP 1,5) no início do tratamento.
Diferença média de Hb por duração do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 a < 3 meses: +2,0 g/dL. ≥ 3 a < 6 meses: +2,1 g/dL. ≥ 6 meses: +3,3 g/dL.
Proporção de pacientes com Hb $< 10,5$ g/dL	<ul style="list-style-type: none"> No início do PEG: 83,6%. após tratamento: 21,3%.
Redução percentual de LDH $\geq 1,5x$ ULN por duração do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 a < 3 meses: redução de 29,4%. ≥ 3 a < 6 meses: redução de 17,4%. ≥ 6 meses: redução de 34,8%.

Fonte: Adaptado de Wilson e col. 2024 (7).

Percepção da redução da Fadiga

No estudo de Wilson et al. (2024), tanto médicos quanto pacientes relataram melhora na fadiga após o tratamento com Pegcetacopla. Antes do início do tratamento, os médicos percebiam que aproximadamente 80% dos pacientes apresentavam fadiga moderada ou grave. Após o tratamento, mais de 80% dos pacientes passaram a ser percebidos como tendo fadiga ausente ou leve e nenhum paciente foi classificado como tendo fadiga grave (Tabela 14).

Tabela 14. Melhora na fadiga de pacientes tratados com Pegcetacoplana, segundo percepção médica e escores FACIT-Fatigue.

Fadiga	
Aumento na proporção de pacientes sem fadiga percepção médica (por tempo de tratamento)	≥1 a <3 meses: +11,8%
	≥3 a <6 meses: +9,5%
	≥6 meses: +56,5%
FACIT-Fatigue Total Score (quanto maior o escore, menor a fadiga)	≥1 a <3 meses: 36,0
	≥3 a <6 meses: 33,4
	≥6 meses: 40,3

FACIT-Fatigue: Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas – Escala de Fadiga; PEG: Pegcetacoplana.

Fonte: Adaptado de Wilson e col. 2024 (7)

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL)

A percepção sobre Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) foi avaliada tanto pelos médicos quanto pelos pacientes. Os médicos perceberam que a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) melhorou após o início do tratamento com Pegcetacoplana e nenhum paciente foi classificado como tendo HRQoL ruim após o tratamento, independentemente da duração. Os pacientes relataram melhora na HRQoL, alcançando escores próximos aos da população geral (75–80 pontos nos países analisados). Esses dados indicam que o tratamento com Pegcetacoplana melhorou significativamente a qualidade de vida percebida, aproximando-a dos níveis populacionais (0,83–0,92) (Tabela 15).

Tabela 15. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna tratados com Pegcetacoplana, avaliada pelos escores EQ-5D-VAS e EQ-5D-5L Utility, segundo duração do tratamento.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL)	
EQ-5D-VAS	≥1 mês: 80,9
	≥1 a <3 meses: 67,5
	≥3 a <6 meses: 77,5
	≥6 meses: 86,2
EQ-5D-5L Utility	≥1 mês: 0,84
	≥1 a <3 meses: 0,65
	≥3 a <6 meses: 0,78
	≥6 meses: 0,92

EQ-5D-VAS: autoavaliação global do estado de saúde pelos pacientes; EQ-5D-5L Utility Score: base nas respostas dos pacientes aos cinco domínios do EQ-5D-5L (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão).

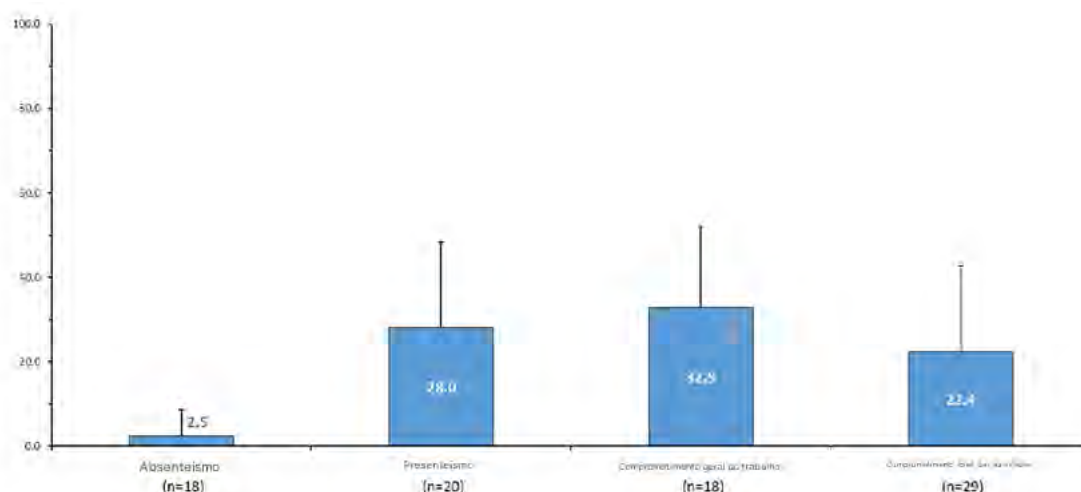
Os escores EQ-5D-VAS (0–100) indicam percepção global de saúde, sendo que valores mais altos refletem melhor estado de saúde percebido. Os escores EQ-5D-5L Utility (0=morte, 1=sáude perfeita) foram calculados a partir dos cinco domínios do EQ-5D-5L, demonstrando melhora progressiva, alcançando 0,92 em tratamentos ≥6 meses, valor comparável ao da população geral.

Fonte: Adaptado de Wilson e col. 2024 (7)

Produtividade no Trabalho e Comprometimento nas Atividades

No estudo Wilson e col. (2024), a percepção sobre produtividade após o uso de Pegcetacoplana foi avaliada através de dados objetivos relatados pelos pacientes e não como percepção direta dos médicos. Os pacientes relataram manutenção ou melhoria da produtividade laboral após o uso de Pegcetacoplana, com baixas taxas de faltas ao trabalho e comprometimento geral semelhante ou inferior ao observado com outros tratamentos (Figura 21).

Figura 21. Escores dos domínios de produtividade no trabalho e comprometimento nas atividades.



4.2.4.5. Comparações indiretas

Bhack et al. 2021 (35)

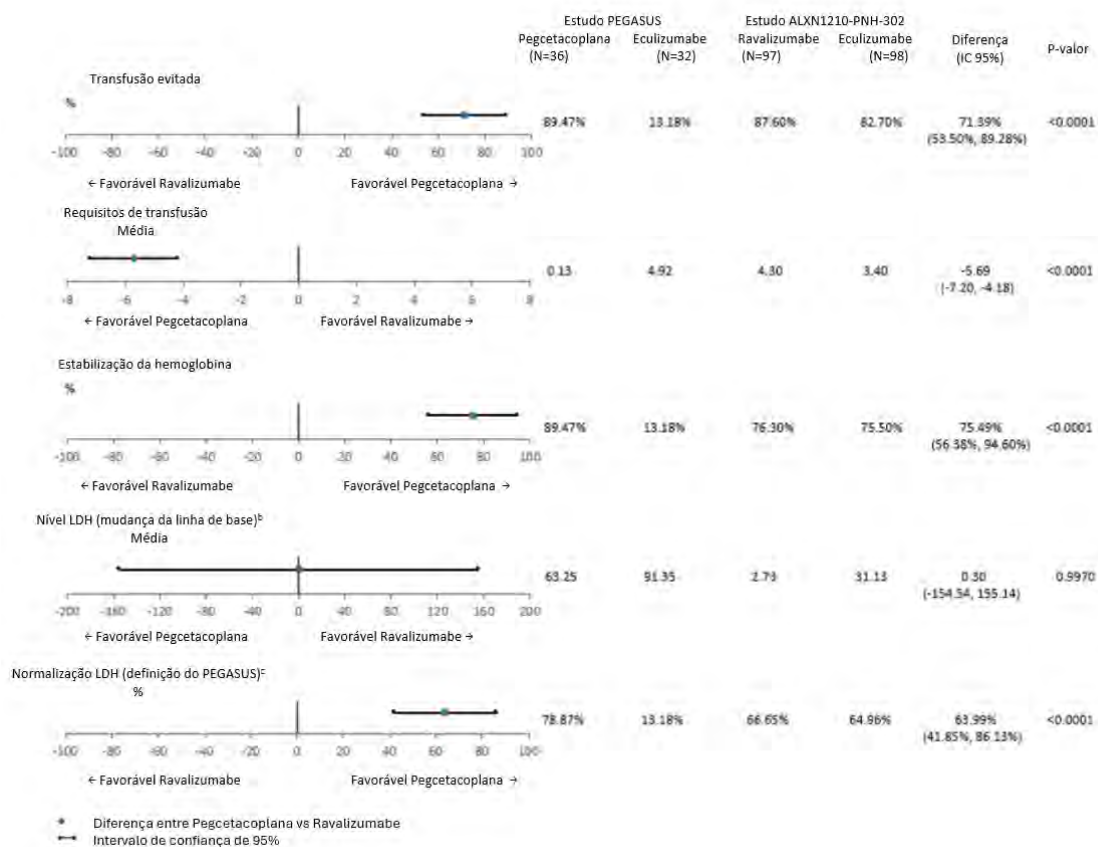
Bhack e col. avaliaram a eficácia comparativa da Pegcetacoplana versus Ravulizumabe entre pacientes com HPN previamente tratados com Eculizumabe usando metodologia de comparação indireta ajustada por correspondência.

Após a ancoragem com Eculizumabe, o tratamento com Pegcetacoplana foi associado a melhorias estatisticamente significativas em vários **desfechos clínicos e hematológicos**, em comparação com Ravulizumabe (Figura 22):

- Prevenção de transfusão: diferença ajustada na proporção de pacientes com prevenção de transfusão foi de 71,4% (IC 95%: 53,5%, 89,3%; $p < 0,0001$);
- Redução significativa no número médio de unidades de concentrados de hemácias (CH): em média, pacientes que receberam Pegcetacoplana tiveram 5,7 unidades a menos de CH transfundidas (IC 95%: 7,2, 4,2; $p < 0,0001$);
- Proporção de pacientes que alcançaram estabilização dos níveis de hemoglobina: 75,5% (IC 95%: 56,4%, 94,6%; $p < 0,0001$), maior dos níveis de hemoglobina do que o Ravulizumabe.

- Normalização 64,0% maior dos níveis de LDH na ausência de transfusões (IC 95%: 41,9%, 86,1%; $p < 0,0001$).
- A diferença média ajustada na variação dos níveis de LDH em relação ao valor basal: não houve diferença significativa entre os grupos Pegcetacopla vs. Ravulizumabe (0,3 U/L; IC 95%: 154,5 U/L, 155,1 U/L; $p = 0,9970$).

Figura 22. Comparações ancoradas de desfechos clínicos e hematológicos até a semana 16 (estudo PEGASUS) e semana 26 (estudo ALXN1210-PNH-302) após a correspondência.



IC: intervalo de confiança; LDH, lactato desidrogenase; DP: desvio padrão.

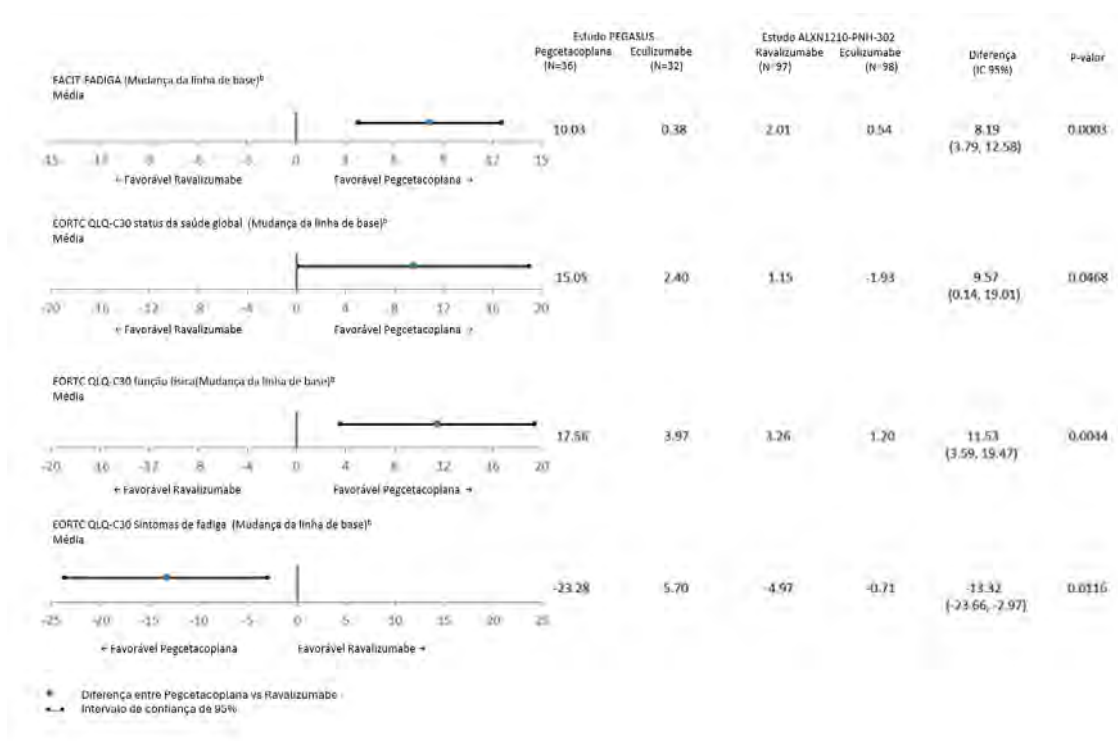
Para os desfechos relacionados à fadiga e à qualidade de vida (ou seja, estado geral de saúde, funcionamento físico e sintomas de fadiga), foram observadas apresentaram diferenças médias ajustadas estatisticamente significativas favorecendo o Pegcetacopla em comparação ao Ravulizumabe (Figura 23).

A diferença ajustada na alteração média em relação ao valor basal no FACIT-Fadiga foi 8,2 pontos (IC 95%: 3,8, 12,6; $p = 0,0003$), demonstrando que a Pegcetacopla foi

associada a uma melhora na fadiga 3 vezes maior do que o limite clinicamente significativo de 3 pontos (Figura 23).

A diferença ajustada na alteração média em relação ao valor basal no estado geral de saúde (EORTC QLQ-C30) foi de 9,6 pontos (IC 95%: 0,1, 19,0; $p = 0,0468$), representando uma melhora de 9,6 pontos no estado geral de saúde em comparação ao Ravulizumabe. Os pacientes que receberam Pegcetacopla também relataram uma melhora significativa em relação ao valor basal no funcionamento físico (EORTC QLQ-C30) (11,5 pontos; IC de 95%: 3,6, 19,5; $p = 0,0044$). A diferença ajustada na alteração média em relação ao valor basal nos sintomas de fadiga (EORTC QLQ-C30) favoreceu o Pegcetacopla e foi associada a um alívio dos sintomas de fadiga em 13,3 pontos (IC de 95%: 23,7, 3,0; $p = 0,0116$) na comparação ao Ravulizumabe (EORTC QLQ-C30).

Figura 23. Comparações ancoradas de desfechos de fadiga e qualidade de vida até a semana 16 (estudo PEGASUS) e semana 26 (estudo ALXN1210-PNH-302) após a correspondência.



Como conclusão, entre os pacientes previamente tratados com Eculizumabe, pacientes que receberam o Pegcetacopla em comparação com aqueles que receberam Ravulizumabe apresentaram melhores resultados para os desfechos clínicos e hematológicos, além de desfechos relacionados à qualidade de vida e à fadiga.

4.3. Avaliação da certeza da evidência

Foi realizada a avaliação da certeza da evidência para cada um dos desfechos primários apresentados nos ECR, por meio da ferramenta GRADE, conforme apresentado abaixo.

Tabela 16. Certeza da evidência dos ensaios clínicos randomizados de acordo com a ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza							Resultado	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Alteração de hemoglobina (g/dL)									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Peg: 2,37±0,36 versus Ecu: -1,47±0,67 Diferença média de 3,84 g/dL favorável ao grupo Peg (IC 95%: 2,33 a 5,34; p<0,0001)	⊕⊕⊕⊕ Alta	importante
Concentração de lactato desidrogenase (LDH) (U/L)									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Peg: -15±42,7 versus Ecu: -10±71,0 Diferença média de -5 favorável ao grupo Peg (IC 95%: -181,3 a 172,0)	⊕⊕⊕⊕ Alta	crítico
Concentração de reticulócitos (ARC) (10⁹/L)									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Peg: -136±7 (6,5) versus Ecu: 28±12 (11,9) Diferença média de -164 favorável ao grupo Peg (IC 95%: -189,9 a -137,3)	⊕⊕⊕⊕ Alta	crítico
FACIT-F 9 (score)									
1	Ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Pega: 9,2 (1,6) versus Ecu: -2,7 (2,8) Diferença média de 11,9 favorável ao grupo Peg (IC 95%: 5,5 a 18,3)	⊕⊕⊕○ Moderada	importante
Transfusões evitadas (%)									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Peg: 35 (85) versus Ecu: 6 (15) Diferença média na redução de 63% favorável ao grupo Peg	⊕⊕⊕⊕ Alta	importante

								(IC 95%: 48% a 77%)	
Segurança									
1	Ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Eventos adversos semelhantes (88% Pegcetacoplana versus 87% Eculizumabe); Hemólise de escape menor com Peg (10% vs. 23%).	⊕⊕⊕○ Moderada	importante

Fonte: Elaboração própria, 2025.

ARC: Contagem Absoluta de Reticulócitos (Absolute Reticulocyte Count); CI: Intervalo de Confiança (Confidence Interval); FACIT-F: Avaliação Funcional da Terapia de Fadiga em Doenças Crônicas (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue); LDH: Lactato Desidrogenase (Lactate Dehydrogenase); Peg: Pegcetacoplana; Ecu: Eculizumabe.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1. Análise De Custo-Utilidade

Foi realizada uma análise para estimar a relação de custo-utilidade da Pegcetacoplana (PEG) para o manejo de adultos com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento no Sistema Único de Saúde (SUS).

O desenho do estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde sobre Avaliação Econômica(37). Os principais aspectos dos estudos foram resumidos conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (38), e apresentado na tabela abaixo.

Tabela 17. Características do modelo.

População-alvo	Adultos com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Pegcetacoplana (PEG)
Comparador	Eculizumabe (ECU), Ravulizumabe (RAV)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (aquisição do medicamento, custos de administração, diagnóstico e tratamento de eventos, vacinação e acompanhamento)
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>).

6.1.1. População-alvo

A população-alvo consistiu em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. Os pacientes incluídos no estudo PEGASUS no braço que utilizou a Pegcetacoplana tinha em média 50,2 anos, e, portanto, consideramos no modelo a idade de entrada de 50 anos (26).

6.1.2. Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS). O horizonte temporal considerado foi tratamento por toda a vida (*lifetime*), considerando ciclos de 4 semanas. Conforme recomenda a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e para desfechos (min 0%; max 10%) (37).

6.1.3. Intervenção e Comparador

A intervenção em questão se trata da Pegcetacoplana. Os comparadores definidos foram Eculizumabe e Ravulizumabe que são os inibidores de complemento atualmente disponíveis no SUS.

6.1.4. Modelo econômico

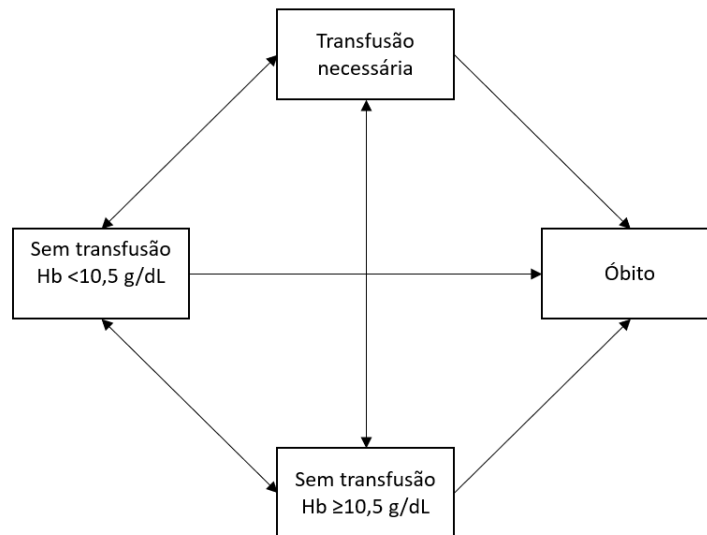
Em virtude das características das tecnologias em avaliação e da condição clínica em questão, foi desenvolvido um modelo de Markov, com ciclos de quatro semanas, sendo aplicado também uma taxa de correção de meio de ciclo. A escolha do modelo conceitual seguiu o desenho aplicado em avaliações econômicas anteriores publicadas na literatura para indicação similar à proposta do presente relatório e está alinhado aos modelos econômicos submetidos em outras agências de ATS (39–41). Conforme os critérios de inclusão no estudo PEGASUS, foram considerados no modelo níveis de hemoglobina inferiores a 10,5 g/dl como parâmetro para selecionar a população elegível e para definir os estados de saúde, além da necessidade de transfusão.

O modelo foi constituído pelos seguintes estados de saúde (Figura 28):

- Sem transfusão e Hb <10,5 g/dL;

- Sem transfusão e Hb $\geq 10,5$ g/dL;
- Transfusão necessária;
- Óbito.

Figura 24. Modelo conceitual - árvore de decisão.



Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde que evita transfusão (Hb < 10,5 g/dl). O modelo assumiu um efeito de tratamento sustentado, e os pacientes acumularam custos diferenciais e AVAQ até a morte. No caso base, o modelo não considerou a remissão espontânea.

Premissas do modelo

- Mesmas probabilidades de transição entre os estados de saúde para Eculizumabe e Ravulizumabe;
- As probabilidades de complicações por estado de saúde foram consideradas as mesmas para todos os medicamentos.

Probabilidades de transição e de complicações

Com o objetivo de prover maior transparência ao modelo, as probabilidades usadas no modelo foram baseadas em dados publicados. Em revisão rápida na literatura, um estudo que apresentou tais dados foi identificado, tendo sido considerada a melhor

evidência disponível. O estudo em questão realizou uma análise de custo-efetividade conduzido por Hakimi e col (2022), comparando o uso de Pegcetacoplana e Ravulizumabe em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna e níveis de hemoglobina <10,5 g/dl, apesar do tratamento com Eculizumabe. As probabilidades de transição entre os estados de saúde para pacientes que receberam Pegcetacoplana foram estimadas a partir dos dados do PEGASUS no período de controle randomizado (Semanas 4 a 16). Nesse estudo, foram consideradas as probabilidades de transição de forma semelhante para todos os ciclos, não considerando diferença entre o primeiro ciclo e os ciclos subsequentes (41). Cabe destacar que não foram identificadas na literatura as probabilidades de transição do primeiro ciclo de modo separado, e, portanto, os dados do referido estudo foram considerados as melhores evidências disponíveis para informar sobre as probabilidades de transição. O estudo considerou uma comparação indireta ajustada por pareamento ancorado (MAIC) para avaliar a eficácia comparativa de Pegcetacoplana e Ravulizumabe, tendo o Eculizumabe como braço comparador em comum, a partir dos dados do estudo PEGASUS e ALXN1210-PNH-302 (35,42).

A seguir estão apresentadas as probabilidades de transição para Pegcetacoplana e Ravulizumabe. Além disso, com base em informações da literatura científica, destaca-se que para o Eculizumabe foram consideradas as mesmas probabilidades de transição do Ravulizumabe (43).

Tabela 18. Probabilidades de transição da Pegcetacoplana.

Pegcetacoplana			
De / Para	Sem transfusão Hb ≥10,5 g/dL	Sem transfusão Hb <10,5 g/dL	Transfusão necessária
Sem transfusão Hb ≥10,5 g/dL	95,6%	3,1%	0,3%
Sem transfusão Hb <10,5 g/dL	49,0%	42,8%	7,2%
Transfusão necessária	61,2%	26,6%	11,2%

Nota 1: Para análise de sensibilidade, esses valores foram variados em ±20%.

Nota 2: No modelo econômico considerou-se ainda uma probabilidade de óbito de aproximadamente 1%, conforme probabilidade de morte da população geral por idade obtida na Tábua de mortalidade do IBGE.

Tabela 19 - Probabilidades de transição do Ravulizumabe.

Ravulizumabe			
De/Para	Sem transfusão Hb $\geq 10,5$ g/dL	Sem transfusão Hb $< 10,5$ g/dL	Transfusão necessária
Sem transfusão Hb $\geq 10,5$ g/dL	2,0%	74,2%	22,8%
Sem transfusão Hb $< 10,5$ g/dL	0,1%	64,2%	34,7%
Transfusão necessária	0,1%	40,4%	58,5%

Nota 1: para análise de sensibilidade, esses valores foram variados em $\pm 20\%$.

Nota 2: No modelo econômico considerou-se ainda uma probabilidade de óbito de aproximadamente 1%, conforme probabilidade de morte da população geral por idade obtida na Tábua de mortalidade do IBGE.

Adicionalmente, foram consideradas as probabilidades de complicações a depender do estado de saúde para todos os medicamentos. Para sobrecarga de ferro e hemólise, os dados foram extraídos do estudo de Hakimi e col. (2022). Para trombose, os dados foram extraídos do estudo PEGASUS e de um estudo que avaliou especificamente eventos tromboembólicos em pacientes com HPN (44,45). As probabilidades de complicações estão apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20. Probabilidades de complicação por estado de saúde.

Complicações	Sem transfusão Hb $\geq 10,5$ g/dL	Sem transfusão Hb $< 10,5$ g/dL	Transfusão necessária	Fonte
Sobrecarga de ferro	-	-	0,0065	(8)
Trombose	-	-	0,0017	(9,10)
Hemólise	-	0,0315	0,1334	(8)

Nota: para análise de sensibilidade, esses valores foram variados em $\pm 20\%$.

Utilidades

A medida de efetividade considerada nesta análise foram os **anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)**. No estudo PEGASUS, três instrumentos foram utilizados para coletar os dados de qualidade de vida: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire QLQ-C30*; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue*; Escala analógica linear). Porém, o estudo não coletou dados do EuroQol-EQ-5D para estimar as utilidades dos estados de saúde, parâmetros necessários para conduzir uma avaliação de custo-utilidade. Para estimar as utilidades, os dados de HRQoL específicos da doença foram transformados em dados do EQ-5D-5L. Para confirmar esses dados de utilidade gerados a partir do estudo PEGASUS, foi considerado também o estudo de Wojciechowski e col. (2023) que desenvolveu um algoritmo de mapeamento para estimar dados mais confiáveis de utilidades do EQ-5D-5L em nível de paciente a partir de dados do EORTC QLQ-C30 em pacientes com HPN. Os valores de utilidade encontrados no estudo foram muito próximos daqueles do estudo PEGASUS e utilizados no estudo de Hakimi e col. (2022). Os valores mínimos e máximos considerados no presente modelo estão englobando outras estimativas de utilidade citadas no estudo de Wojciechowski e col. (41,46). Assim, os valores de **utilidades** considerados foram por estado de saúde:

- Sem transfusão e Hb \geq 10,5 g/dL: 0,808 (min 0,77; max 0,85)

- Sem transfusão e Hb <10,5 g/dL: 0,738 (min 0,68; max 0,76)

- Transfusão necessária: 0,695 (min 0,63; max 0,72)

Ainda foram consideradas as seguintes **desutilidades** nos casos de complicações: -0,03 para sobrecarga de ferro (min 0,0; max 0,05) (41); -0,04 para trombose (erro padrão 0,0002) (47); e -0,11 para hemólise (erro padrão 0,1) (48).

Mortalidade

Para cada ciclo foi considerada a **probabilidade de morte** da população geral por idade obtida na Tábua de mortalidade do IBGE.

5.1.1. Estimativa de recursos e custos

O presente modelo considerou os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, complicações, vacinas e os custos de acompanhamento. Para os medicamentos, foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula, juntamente com as informações de apresentação, preço do medicamento usado no modelo e custo por ciclo (Tabela 21; Tabela 23).

Na submissão anterior, o preço proposto para Pegcetacoplana foi de R\$ 10.108,81, com um desconto de 33,72% em relação ao PMVG 18% em vigor na época. Na presente submissão, o preço proposto é de R\$ 9.603,37, o que representa uma redução de 5% em relação ao preço proposto anteriormente, e 39,7% de desconto em relação ao PMVG 18% vigente (R\$ 15.913,94). Para os medicamentos Eculizumabe e Ravulizumabe, foram considerados os valores dos últimos contratos firmados com o Ministério da Saúde (Apêndice C). Na comparação com os medicamentos já incorporados no SUS, o preço da Pegcetacoplana foi proposto com o maior desconto oferecido (39,7%) (Tabela 21;Tabela 23).

Tabela 21. Preço dos medicamentos.

Medicamento	Apresentação / total mg	PMVG 18% (R\$)	Preço proposto/ atualizado (R\$)	Desconto
Pegcetacoplana	54 MG/ML X 20 ML Total: 1080 mg	15.913,94	9.603,37	39,7%
Eculizumabe	10 MG/ML X 30 ML Total: 300 mg	23.794,03	15.081,70*	36,6%
Ravulizumabe	10 MG/ML X 30 ML Total: 300 mg	25.700,20	18.339,39**	28,64%

*Contrato 00394544000185-1-000528/2025. Valor total: R\$ 978.410.205,80. Valor unitário: R\$ 15.081,70 / Unidades: 64.874 (Apêndice C).

**Contrato 149/2025: R\$ 18.339,39 (16/05/2025) (Apêndice C).

Os demais custos relacionados ao tratamento da HPN considerados no modelo econômico estão apresentados na Tabela 22. Para as complicações, foram considerados os custos de hemólise, trombose e sobrecarga de ferro. Os itens que compuseram os custos de sobrecarga de ferro abrangeram a parte de diagnóstico e tratamento conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro (49). Para o tratamento de hemólise e trombose, foi considerada a média dos valores de 2020 a 2024 dos respectivos procedimentos (03.03.02.004-0 - Tratamento de anemia hemolítica; 03.03.06.029-8 - Tratamento de trombose venosa profunda).

Os custos de acompanhamento do paciente foram baseados nas recomendações do PCDT de HPN, tendo sido considerado um custo médio por paciente no SUS. A inclusão do custo de vacinação igualmente também está baseada no PCDT de HPN que recomenda a vacinação meningocócica ACWY (conjugada) (MenACWY) em indivíduos em uso ou que utilizarão Eculizumabe, Ravulizumabe e Pegcetacoplane com revacinação a cada 5 anos.

No custo da administração de medicamentos, foi considerado para o Eculizumabe e Ravulizumabe o valor do procedimento “Administração de medicamentos na atenção especializada” (03.01.10.001-2) para cada dose aplicada. No caso da Pegceptacoplane, esse custo foi considerado para as administrações referentes ao primeiro mês (8 doses), visto que nos demais meses o medicamento será administração no domicílio do paciente.

Os detalhes dos custos apresentados na Tabela 22 podem ser consultados no Apêndice D e no modelo em Excel.

Tabela 22. Custo de complicações, transfusão e demais custos considerados no modelo.

Evento	Valor considerado no modelo	Fonte
Hemólise (evento)	R\$ 582,60	DATASUS, SIH 2020 a 2024, procedimento 03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA, valor médio AIH
Trombose (evento)	R\$ 624,26	DATASUS, SIH 2019 a 2024, procedimento 03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA, valor médio AIH
Sobrecarga de ferro (evento)	R\$ 3.112,88	PCDT sobrecarga de ferro, SIGTAP e BPS
Transfusão (ciclo)	R\$ 252,93	SIGTAP
Custo de acompanhamento	R\$ 16,80 (mensal) R\$ 201,61 (anual)	PCDT e SIGTAP
Vacinação Meningocócica ACWY (Uso a cada cinco anos para todos os medicamentos)	R\$ 59,38	BPS SIASG, média ponderada, últimos 3 anos

Administração dos medicamentos injetáveis*	R\$ 0,63	SIGTAP 03.01.10.001-2	-	ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA
---	-----------------	--------------------------	---	---

AIH: Autorização de Internação Hospitalar; BPS: Banco de Preços em Saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS; SIH: Sistema de Informações Hospitalares.

*Para PEG foi considerado apenas no primeiro ciclo; os demais ciclos serão de administração domiciliar com treinamento e suporte da empresa.

Tabela 23. Posologia e custo de tratamento dos medicamentos para o ano 1 e demais anos.

Posologia	Unid / sem	Custos (R\$)*			
		Ciclo 1	Ciclo 2+	Ano 1	Ano 2+
Pegcetacoplana					
1.080 mg por infusão subcutânea duas vezes por semana	2	R\$ 76.826,96	-	1.089.367,20	998.816,00
Eculizumabe					
Fase inicial: 600 mg uma vez por semana nas primeiras 4 semanas	2	120.715,50	NA		
Fase de manutenção: 900 mg na quinta semana, seguido de 900 mg de duas em duas semanas	3	NA	90.491,46	1.206.613,02	1.176.388,98
Ravulizumabe					
Pacientes adultos e pediátricos com HPN com um peso corporal superior ou igual a 10 kg, com doses de manutenção administradas a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque	Dose de ataque = 9 unid. Dose de manutenção = 11 unid.	366.848,44	100.590,61	1.573.935,79	1.307.677,96

*Custos dos tratamentos considerado: custo com os medicamentos, custo de administração e das vacinas.

Para análises de sensibilidades univariada e probabilística, todos os custos foram variados em $\pm 20\%$, com exceção aqueles já descritos e dos medicamentos (por se tratar de custo proposto, tabelado e/ou de contrato estes foram variados apenas na análise univariada para testar o impacto no modelo).

6.1.5. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi apresentada pelo Diagrama de Tornado (DSA) para avaliar as variáveis mais impactam o modelo. Os parâmetros selecionados foram variados conforme anteriormente descrito.

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão. As variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentados ao longo do texto.

6.1.6. Resultados

Pegcetacoplana versus Eculizumabe

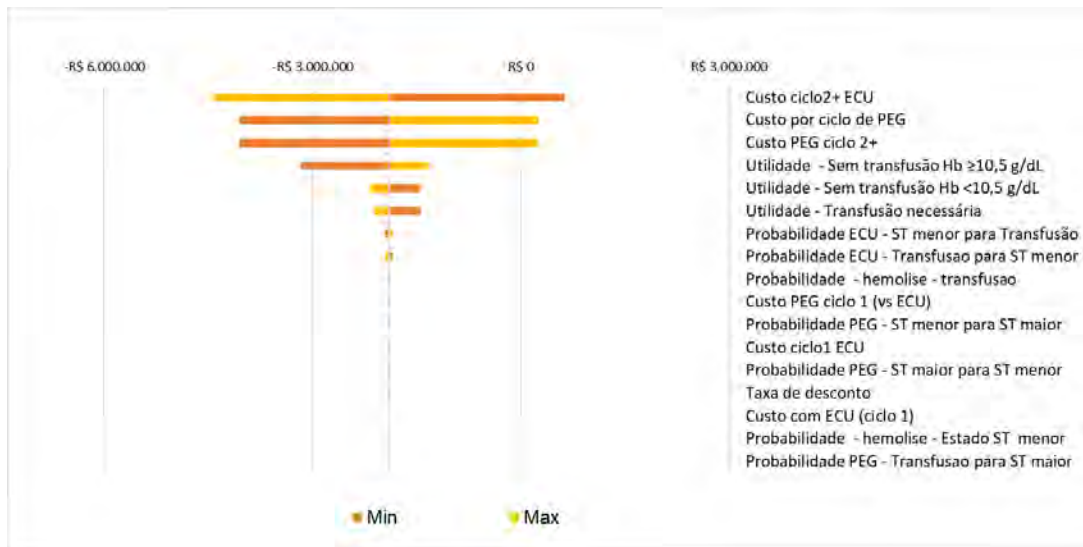
Na comparação com o Eculizumabe, a Pegcetacoplana foi associada a um menor custo e maior efetividade incremental, que resultou em uma **dominância** desse medicamento (Tabela 24). Para avaliar os parâmetros que mais impactaram no modelo, foi utilizado o Diagrama de Tornado. Como resultado, as variáveis de maior impacto no modelo foram os custos dos medicamentos e o valor das utilidades (Figura 29).

Tabela 24. Resultado da análise de efetividade.

Comparadores	Custos	AVAQ
Eculizumabe	R\$ 17.047.235,77	10,22
Pegcetacoplana	R\$ 14.511.916,84	11,55
Incremental	-R\$ 2.535.318,93	1,33
RCEI		-R\$ 1.899.884,94 Dominante

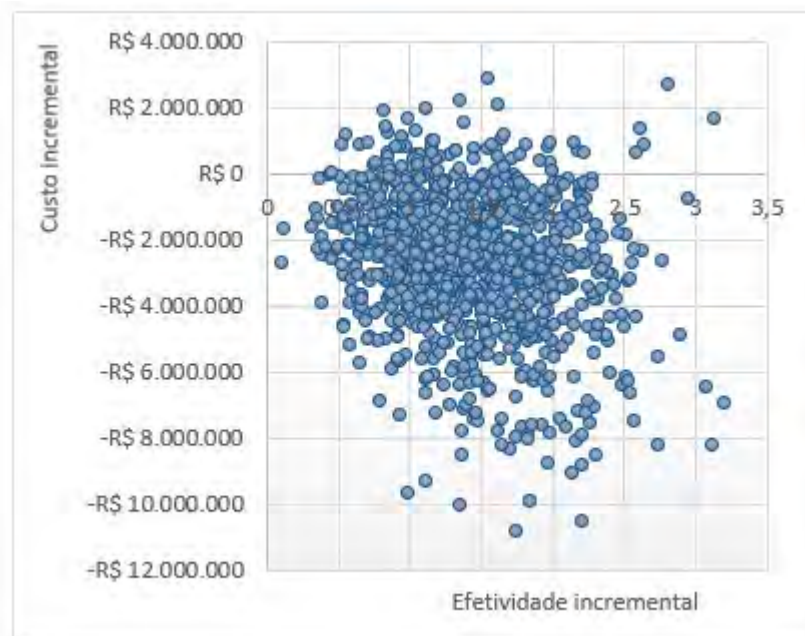
AVAQ: Anos de vida ajustados a qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Figura 25. Diagrama de tornado.



Na análise de sensibilidade probabilística, em **94% das simulações** a Pegcetacoplana foi dominante em relação ao Eculizumabe, conferindo assim um posicionamento de dominância que confirma o resultado da análise principal (Figura 30).

Figura 26. Resultados das análises de sensibilidade probabilística.



Pegcetacoplana versus Ravulizumabe

Na comparação com o Ravulizumabe, a Pegcetacoplana também foi associada a um menor custo e maior efetividade incremental e apresentou **dominância** em relação ao comparador (Tabela 25). Com base no diagrama de Tornado, da mesma forma que na comparação anterior, os custos dos medicamentos e os valores de utilidade foram os parâmetros que mais impactaram no modelo (Figura 31).

Tabela 25. Resultado da análise de efetividade.

Comparadores	Custos	AVAQ
Ravulizumabe	R\$ 19.178.475,14	10,22
Pegcetacoplana	R\$ 14.421.425,02	11,55
Incremental	-R\$ 4.757.050,12	1,33
RCEI		-R\$ 3.564.777,50 DOMINANTE

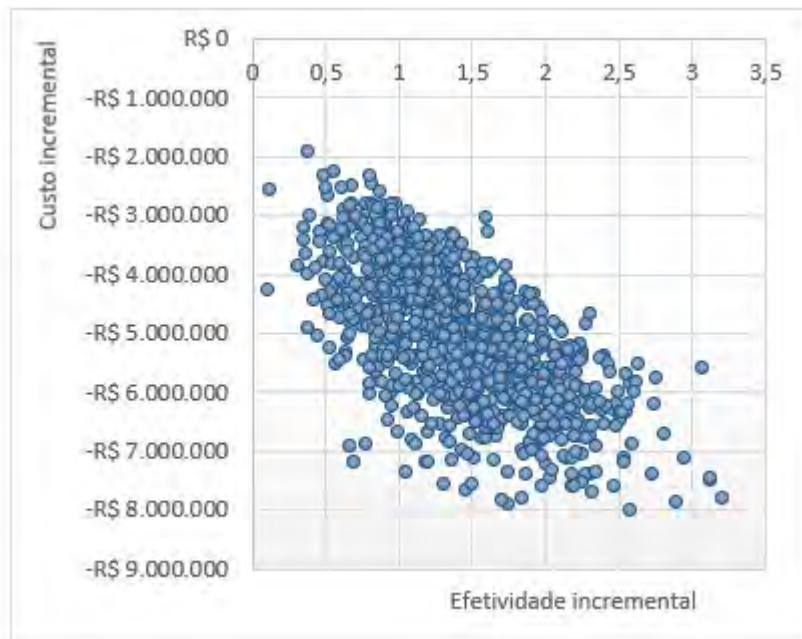
AVAQ: Anos de vida ajustados a qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Figura 27. Diagrama de Tornado.



Novamente, a direção das iterações, nesse caso **100%**, está em consonância com os resultados apresentados na análise principal, apontando para uma dominância da Pegcetacoplana em relação ao Ravulizumabe (Figura 32).

Figura 28. Resultados das análises de sensibilidade probabilística.



6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.1. Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.2. Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de 2025 a 2029, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (50).

6.3. Cenário e comparadores

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação da Pegcetacoplana no SUS. A população-alvo consistiu em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento.

Os comparadores definidos foram Eculizumabe e Ravulizumabe que são os inibidores de complemento atualmente disponíveis no SUS. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representaram o impacto orçamentário incremental.

6.4. Custos e recursos utilizados

Para esta análise de impacto orçamentário, foram considerados os custos simulados por paciente conforme os dados do modelo econômico, incluindo os custos com aquisição do medicamento, administração, diagnóstico e tratamento de eventos, vacinação e acompanhamento dos pacientes conforme PCDT de HPN. Como o dispositivo de administração da Pegcetacoplana é específico para esse medicamento e **será ofertado com um custo zero para o SUS**, essa avaliação foi complementada considerando na análise de sensibilidade uma simulação que incluiu os custos da bomba de infusão e os insumos para sua utilização para o caso de haver questionamento sobre qual seria o custo do dispositivo. Tal análise permite avaliar como esses custos influenciariam no impacto orçamentário ao longo de 5 anos. Para bomba de infusão, seu custo unitário (R\$ 4.450,00) foi dividido pelo número de administrações que o dispositivo tem capacidade realizar (4.200 administrações). Foram somados ainda os custos dos insumos por administração do medicamento ao custo anual da Pegcetacoplana (Tabela 27). O custo anual de todos os

medicamentos e da Pegcetacoplana, com e sem a bomba e insumos, para a Pegcetacoplana estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 26. Custo da bomba de infusão subcutânea e insumos para cada administração da Pegcetacoplana.

Item	Valor
Bomba de infusão subcutânea (R\$ 4.450,00 / 4.200 administrações)	R\$ 1,06
Sistema Agulhado Soft Glide com 2 Vias	R\$ 142,91
Controlador de fluxo fixo – Infuset	R\$ 79,95
Total anual (52 semanas)	R\$ 23.287,68

6.5. População elegível

Inicialmente foi extraído a partir do DATASUS o número de pacientes com HPN em uso de Eculizumabe (demanda aferida), para então, estimar a quantidade de pacientes elegíveis. Porém, em outubro de 2025, foi disponibilizado o relatório de recomendação preliminar da Conitec da avaliação do medicamento Iptacopana para a mesma indicação, com dados mais precisos sobre a população elegível (51). Assim, consideramos na presente análise os dados estimados pelos elaboradores do supracitado relatório. As informações apresentadas no relatório foram extraídas da base SABELS, com aplicação de uma taxa de 38,6% de pacientes que evoluiriam com anemia persistente, apesar do uso de eculizumabe(52) . Para estimativa em cinco anos, os elaboradores do relatório utilizaram a taxa de crescimento populacional apresentada pelo IBGE para o período correspondente.

Tabela 27- População elegível por ano de análise

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com resposta incompleta	212	214	216	217	219

6.6. Market share

Atualmente estão disponíveis dois medicamentos para o tratamento de pacientes com HPN, porém apenas o Eculizumabe está sendo utilizado conforme dados extraídos do DATASUS. Entretanto, como ambos apresentam os mesmos critérios de uso dentro do SUS,

foi assumido que no cenário vigente, o Eculizumabe e o Ravulizumabe partilhariam esse mercado, com uma parcela de 50% cada. Para o cenário proposto (Cenário 1), foi considerado um *market share* inicial de 30% no primeiro ano de análise para o uso da Pegcetacoplana, com um crescimento anual de 7%, com uma divisão do restante do mercado entre Eculizumabe e Ravulizumabe. Um cenário alternativo (Cenário 2) foi elaborado, com um *market share* inicial de 50% e aumento anual de 5% (Tabela 29;Tabela 30;Tabela 31).

Tabela 28. Cenário atual.

Medicamento		2026	2027	2028	2029	2030
ECU	%	50%	50%	50%	50%	50%
	N	106	107	108	109	110
RAV	%	50%	50%	50%	50%	50%
	N	106	107	108	109	110
PEG	%	0%	0%	0%	0%	0%
TOTAL	N	212	214	216	217	219

Tabela 29. Cenário proposto 1.

Cenário 1		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ECU	%	35%	31,5%	28%	24,5%	21%
	N	74	67	60	53	46
RAV	%	35%	31,5%	28%	24,5%	21%
	N	74	67	60	53	46
PEG	%	30%	37%	44%	51%	58%
	N	64	79	95	111	127
TOTAL	N	212	214	216	217	219

Tabela 30. Cenário proposto 2.

Cenário 2		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ECU	%	25%	22,5%	20%	17,5%	15%

	N	53	48	43	38	33
RAV	%	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
	N	53	48	43	38	33
PEG	%	50%	55%	60%	65%	70%
	N	106	118	130	141	153
TOTAL	N	212	214	216	217	219

6.7. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações). Os resultados dessa análise foram reportados como intervalo de confiança de 95%. Uma análise de cenário adicional foi realizada considerando o impacto da bomba de infusão para o SUS.

6.8. Resultados

No primeiro ano, a estimativa de economia com a incorporação da Pegcetacoplana foi de aproximadamente R\$ 19 milhões em função do número de pacientes iniciando o uso do medicamento em substituição ao Eculizumabe e/ou Ravulizumabe. A partir do ano seguinte, como foi considerado o aumento do número de pacientes elegíveis com base no crescimento populacional, haveria um novo paciente por ano iniciando o uso do Pegcetacoplana. Assim, a economia no ano 2 seria em torno de R\$ 15,7 milhões, e nos anos seguintes a economia aumentaria de acordo com a entrada de um novo paciente, sendo de aproximadamente R\$ 16 milhões no quinto ano (Tabela 32).

Tabela 31. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário 1.

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (R\$)	294.738.173	266.091.644	268.575.711	269.669.504	272.301.812	1.371.376.844
Cenário proposto (R\$)	275.600.475	250.400.342	252.662.301	253.653.398	255.966.075	1.288.282.591
Impacto orçamentário (R\$)	-19.137.698	-15.691.302	-15.913.410	-16.016.106	-16.335.737	-83.094.253

A análise de sensibilidade probabilística confirma os resultados da análise principal. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir (Tabela 33).

Tabela 32. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – cenário 1.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	294.738.155,28	266.091.641,42	268.575.708,34	269.669.500,93	272.301.808,71	1.371.376.814,68
Cenário 1	275.600.452,82	250.400.334,71	252.662.293,62	253.653.390,48	255.966.067,58	1.288.282.539,21
Impacto incremental	-19.137.702,46	-15.691.306,72	-15.913.414,71	-16.016.110,45	-16.335.741,12	-83.094.275,47
IC95% inf	-19.137.724,37	-15.691.328,81	-15.913.437,10	-16.016.133,02	-16.335.764,09	-83.094.387,38
IC95% sup	-19.137.680,56	-15.691.284,63	-15.913.392,32	-16.016.087,89	-16.335.718,16	-83.094.163,55

No cenário 2, com um *market share* mais agressivo, a estimativa de economia seria de aproximadamente R\$ 31 milhões no ano 1 e de aproximadamente R\$ 26 milhões em cada ano seguinte.

Tabela 33. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário 2.

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (R\$)	294.738.173	266.091.644	268.575.711	269.669.504	272.301.812	1.371.376.844
Cenário proposto (R\$)	262.842.010	239.979.595	242.166.032	243.133.462	245.381.998	1.233.503.097
Impacto orçamentário (R\$)	-31.896.164	-26.112.050	-26.409.680	-26.536.042	-26.919.813	-137.873.748

A análise de sensibilidade probabilística confirma os resultados da análise principal. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir.

Tabela 34. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – cenário 2.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	294.738.113,06	266.091.626,94	268.575.693,73	269.669.486,39	272.301.793,90	1.371.376.714,01
Cenário 2	262.841.904,19	239.979.531,62	242.165.967,95	243.133.398,34	245.381.933,49	1.233.502.735,58
Impacto incremental	-31.896.208,87	-26.112.095,33	-26.409.725,77	-26.536.088,05	-26.919.860,41	-137.873.978,43
IC95% inf	-31.896.245,80	-26.112.132,52	-26.409.763,39	-26.536.125,89	-26.919.898,73	-137.874.166,34

IC95% sup	-31.896.171,94	-26.112.058,13	-26.409.688,16	-26.536.050,21	-26.919.822,08	-137.873.790,53
------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------

O cenário em que os valores do dispositivo de infusão subcutânea do medicamento Pegcetacoplana foram considerados demonstra que a incorporação desse medicamento continuaria a gerar economia para o SUS, sendo de R\$ 17 milhões no primeiro ano e em torno de R\$ 14 milhões em cada ano seguinte no cenário 1 (Tabela 36). Tal análise foi realizada para demonstrar que, além do desconto concedido no preço do medicamento, a empresa disponibilizará a um custo zero, o kit de infusão estimado na presente análise com um custo anual de aproximadamente R\$ 1,5 milhão.

Tabela 35. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando os valores do dispositivo de infusão da Pegcetacoplana.

Resultado AIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (R\$)	294.738.173	266.091.644	268.575.711	269.669.504	272.301.812	1.371.376.844
Cenário proposto (R\$)	277.081.572	251.898.671	254.181.123	255.184.097	257.523.788	1.295.869.251
Impacto orçamentário (R\$)	-17.656.602	-14.192.973	-14.394.588	-14.485.407	-14.778.024	-75.507.593

7. DISCUSSÃO

A análise das evidências científicas relacionadas à Pegcetacopiana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores de C5 demonstra um conjunto de estudos clínicos que, em sua totalidade, apresentam desenho metodológico adequado, objetivos clínicos relevantes e consistência entre os desfechos avaliados.

O estudo pivotal PEGASUS, ensaio clínico randomizado de fase 3, foi a principal fonte de evidência. Os resultados demonstraram que a Pegcetacopiana apresentou superioridade clínica e estatística em relação ao eculizumabe na elevação dos níveis de hemoglobina, com resposta rápida e sustentada até a semana 16. Além disso, promoveu normalização mais ampla dos parâmetros hematológicos (reticulócitos, bilirrubina e LDH), refletindo maior controle da hemólise extravascular, um dos principais mecanismos de falha terapêutica com os inibidores da C5 (26). A Pegcetacopiana também proporcionou melhora clinicamente significativa na qualidade de vida, com 73% dos pacientes apresentando aumento ≥ 3 pontos na escala FACIT-Fatigue enquanto nenhum paciente no grupo controle atingiu esse limiar.

Esses dados reforçam a importância dessa tecnologia para o alcance da integralidade do cuidado e da funcionalidade social dos pacientes atendidos pelo SUS (26). O perfil de segurança da Pegcetacopiana mostrou-se semelhante ao do tratamento padrão, com eventos adversos predominantemente leves e nenhuma ocorrência de eventos graves como meningite ou trombose. Além disso, a Pegcetacopiana reduziu a dependência transfusional, controlou melhor a hemólise e melhorou o estado funcional dos pacientes com HPN (26). A Pegcetacopiana mostrou eficácia superior mesmo em pacientes previamente tratados com Eculizumabe por longos períodos (média de 4 anos), indicando seu papel como alternativa viável nos casos de resposta subótima ao inibidor de C5.

Com maior controle da anemia e redução da dependência transfusional, seu uso pode implicar em menor demanda por hemoderivados e serviços hospitalares, o que pode favorecer a racionalização dos recursos do SUS. Além disso, ao melhorar o controle da hemólise extravascular e os sintomas da HPN, a Pegcetacopiana tem o potencial de prevenir complicações e melhorar a produtividade dos pacientes, gerando benefícios indiretos para o sistema de saúde e para a sociedade. Trata-se, portanto, de uma tecnologia com impacto clínico, econômico e social relevante (26).

A avaliação da qualidade metodológica por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB) indicou risco de viés baixo nos domínios principais do estudo PEGASUS. A classificação da certeza da evidência, realizada de acordo com a abordagem GRADE, foi considerada alta para os desfechos de eficácia (hemoglobina, necessidade transfusional, fadiga) e moderada para desfechos relacionados à qualidade de vida e marcadores laboratoriais secundários. Esses resultados conferem grau de confiança elevado às conclusões clínicas do dossiê.

As análises complementares provenientes de quatro estudos pós-hoc Cella et al. (2022), Panse et al. (2023), Schwartz et al. (2024) e Latour et al. (2022) (27–29), aprofundaram às evidências geradas no estudo pivotal de Hillmen et al., 2021. Cella et al. (2022) identificou melhora estatisticamente e clinicamente significativa nos escores de fadiga (FACIT-F) e qualidade de vida (EORTC QLQ-C30) em 16 semanas, com destaque para os domínios de funcionamento físico, emocional, social e estado global de saúde. Panse et al. (2023) evidenciou que mais de 70% dos pacientes tratados com pegcetacoplana atingiram uma melhora clinicamente importante (≥ 5 pontos) no FACIT-Fatigue em 16 semanas, associada ao aumento da hemoglobina e à normalização da contagem absoluta de reticulócitos (ARC). O estudo de Schwartz et al. (2024) avaliou a persistência dos benefícios da terapêutica ao longo de 48 semanas de seguimento total e demonstrou que todos os 13 itens do FACIT-F apresentaram melhora no grupo Pegcetacoplana, enquanto o grupo eculizumabe mostrou benefício em apenas um item. Latour et al. (2022) confirmaram que os benefícios clínicos, hematológicos e funcionais da pegcetacoplana são sustentados ao longo de 48 semanas, sendo superiores aos observados com o eculizumabe. Os estudos post hoc reforçaram o valor terapêutico da pegcetacoplana e seu potencial de gerar impacto clínico positivo, focado na integralidade do cuidado e na valorização de desfechos centrados no paciente.

Dois estudos de extensão de Patriquin et al. (2024) e de Sharma et al. (2023) confirmaram os achados de Hillmen et al. (2021) (31,32). Patriquin et al. (2024) demonstrou que os benefícios da pegcetacoplana são sustentados por até 48 semanas, com impacto clínico e funcional relevante. A melhoria contínua da hemoglobina, a normalização de marcadores laboratoriais e a redução da necessidade transfusional refletem não apenas controle da doença, mas também recuperação da capacidade funcional, redução da fadiga e melhora da qualidade de vida, com ganhos percebidos diretamente pelos pacientes. Sharma et al. (2023) mostrou que a pegcetacoplana é bem tolerada a longo prazo (mais de 1,5 ano ~ 18 meses), com redução progressiva das reações no local da injeção e ausência de

eventos adversos graves. A via subcutânea favoreceu a autoadministração, reduziu a necessidade de infusões hospitalares e viabilizou o uso domiciliar, o que ampliou o acesso e permitiu maior descentralização do cuidado, especialmente em áreas com menor infraestrutura especializada. Estudos de extensão temporal são considerados relevantes para avaliação da consistência do efeito terapêutico em uma condição de curso crônico.

Os estudos observacionais de mundo real de Griffin et al. (2024) e Wilson et al. (2024) (33,34) adicionam elementos relevantes e complementares ao estudo de Hillmen et al. (2021), confirmando os benefícios clínicos e funcionais da Pegcetacoplane fora do ambiente controlado, reforçando sua aplicabilidade no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Griffin et al. (2024) demonstrou que, mesmo em pacientes com histórico de hemólise extravascular significativa e tratamentos prévios com diferentes inibidores do complemento, o uso da pegcetacoplane promoveu aumento sustentado dos níveis de hemoglobina, controle eficaz da hemólise (intra e extravascular) e redução acentuada da contagem de reticulócitos. Complementarmente, Wilson et al. (2024) evidenciaram que esses ganhos se traduzem em impactos funcionais concretos como a melhora expressiva nos sintomas de fadiga, na FACIT-Fatigue e na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), com valores de EQ-5D-5L se aproximando daqueles observados na população geral. Além disso, os pacientes relataram recuperação da capacidade laboral e da produtividade cotidiana, aspectos particularmente relevantes no contexto do SUS, onde a reabilitação funcional e a reinserção social são componentes essenciais da atenção integral. Outro dado de destaque refere-se à aceitação do tratamento. Segundo Wilson et al. (2024), mais de 90% dos médicos e pacientes declararam maior satisfação com a Pegcetacoplane em relação aos inibidores de C5, fator decisivo para adesão e continuidade terapêutica. Esse nível de satisfação, associado aos benefícios clínicos e funcionais observados, reforça o valor terapêutico da tecnologia sob a ótica da experiência do usuário e do provedor.

Estudos de comparação indireta reforçam o posicionamento clínico da pegcetacoplane como uma alternativa eficaz no tratamento da HPN. Bhak et al. (2021) (35) demonstrou que a pegcetacoplane apresenta superioridade significativa em relação ao ravulizumabe, com maiores taxas de prevenção de transfusões, estabilização da hemoglobina, normalização do LDH e melhora mais acentuada na qualidade de vida e na fadiga. Esses resultados indicam ganhos clínicos e funcionais relevantes para pacientes previamente tratados com eculizumabe. É imperativo salientar que a Pegcetacoplane demonstrou evidências suficientes para se configurar como uma alternativa efetiva, segura e viável para incorporação no SUS.

Com relação à segurança, os eventos adversos mais frequentemente observados foram reações no local de injeção (eritema, prurido, endurecimento), infecções leves e diarreia. Tais eventos foram majoritariamente classificados como de intensidade leve a moderada, não exigiram descontinuação da medicação e foram manejáveis em ambiente ambulatorial. Não foram observados casos de meningococemia ou eventos tromboembólicos atribuíveis à transição para Pegcetacopiana. A extensão do acompanhamento por até 48 semanas em estudos subsequentes não identificou novos sinais de alerta ou aumento na gravidade dos eventos adversos previamente descritos (26).

De modo geral, os estudos apresentados contemplam diferentes níveis de evidência, com convergência dos achados em múltiplos desenhos metodológicos, incluindo ensaio clínico randomizado, análises *post hoc*, extensões de longo prazo, estudos observacionais e comparações indiretas. Essa consistência interna e entre estudos distintos é um aspecto importante para a robustez das conclusões, especialmente em uma doença rara como a HPN, na qual a geração de evidências enfrenta limitações amostrais e operacionais.

A avaliação econômica apresentada baseou-se em um modelo de custo-utilidade do tipo Markov com horizonte temporal *lifetime*, refletindo a trajetória clínica esperada para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores de C5. A estrutura do modelo contemplou os principais estados de saúde relacionados à resposta hematológica (estratificada por níveis de hemoglobina), necessidade transfusional e mortalidade, incorporando ainda os eventos adversos associados ao tratamento. O modelo seguiu as diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde, com taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos.

A fonte principal de dados clínicos foi o estudo PEGASUS, cujos desfechos foram traduzidos em valores de utilidade com base na literatura científica internacional, complementados por estudos de qualidade de vida em doenças raras e condições hematológicas crônicas. Os custos diretos incluíram medicamentos, administração, exames de monitoramento, vacinação, manejo de eventos adversos e transfusões sanguíneas. Nas comparações com eculizumabe e ravulizumabe, a pegcetacopiana apresentou menor custo total, com diferenças incrementais de –R\$ 2.535.318,93 e –R\$ 4.757.050,12, respectivamente, associadas a um ganho incremental de 1,33 AVAQ, configurando-se como alternativa dominante em ambas as análises. Esse resultado manteve-se consistente nas análises de sensibilidade determinística, nas quais os custos dos medicamentos e os parâmetros de utilidade foram os principais determinantes do

modelo, bem como na análise de sensibilidade probabilística, que demonstrou predominância dos cenários favoráveis à pegcetacoplana ao longo das simulações realizadas.

A análise de impacto orçamentário foi construída com base em extraídos da DATASUS para estimar a população elegível. Considerou-se um crescimento progressivo na participação da Pegcetacoplana ao longo de cinco anos, partindo de 30% no primeiro ano e atingindo 58% no quinto ano. Nos cenários modelados, a Pegcetacoplana gerou economia acumulada de R\$ 83 milhões a R\$ 137 milhões em cinco anos, a depender do *market share*.

O conjunto de evidências posicionou a Pegcetacoplana como uma opção efetiva, segura e custo-efetiva, com potencial de reduzir eventos clínicos, racionalizar recursos e promover a integralidade do cuidado. Seu impacto positivo em desfechos centrados no paciente, como qualidade de vida, funcionalidade e reinserção social, a torna uma tecnologia alinhada aos princípios do SUS, especialmente no que tange à equidade e à eficiência na alocação de recursos. Portanto, sua incorporação contribui não apenas para o avanço terapêutico da HPN, mas também para o fortalecimento da atenção especializada de alta complexidade no sistema público de saúde.

Esses achados indicam que os ganhos clínicos observados são acompanhados por vantagens econômicas diretas para o sistema de saúde, tanto na perspectiva individual (por paciente tratado) quanto na coletiva (no conjunto da população elegível).

8. CONCLUSÃO

A avaliação integrada das evidências clínicas, econômicas e de impacto orçamentário relacionadas à Pegcetacoplane para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 indica que a tecnologia representa uma alternativa terapêutica efetiva, segura e economicamente favorável no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

Do ponto de vista clínico, os dados provenientes do estudo randomizado PEGASUS, complementados por análises *post hoc*, estudos de extensão e observacionais, demonstram que a Pegcetacoplane promove aumento sustentado dos níveis de hemoglobina, redução significativa na necessidade de transfusões e melhora em desfechos funcionais, como fadiga e qualidade de vida. Os resultados foram consistentes entre diferentes metodologias e tipos de estudo, com avaliação de risco de viés baixa e certeza da evidência classificada como alta para os principais desfechos clínicos. O perfil de segurança da Pegcetacoplane mostrou-se adequado, sem registro de eventos graves inesperados ou que comprometessem a continuidade terapêutica, inclusive em uso prolongado.

A análise de custo-utilidade indicou dominância econômica da Pegcetacoplane frente aos comparadores clínicos atualmente disponíveis, resultando em maior efetividade (AVAQ) associada a menor custo total acumulado. Os resultados foram robustos frente às análises de sensibilidade, com destaque para a estabilidade dos achados mesmo sob variação de parâmetros críticos.

A análise de impacto orçamentário indicou que com a incorporação da Pegcetacoplane, seria possível gerar uma economia média de R\$ 16 milhões por ano no cenário 1 (*Market share* de 30 a 58%), e no cenário alternativo (Cenário 2 - *Market share* de 50 a 70%), as economias seriam da ordem de R\$ 27 milhões por ano.

Os achados clínicos, econômicos e orçamentários sustentam a solicitação de incorporação da Pegcetacoplane no SUS para pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 e com resposta hematológica subótima. A tecnologia atende simultaneamente aos critérios de efetividade, segurança clínica, custo-efetividade e economia para o sistema público, elementos centrais para a tomada de decisão em políticas públicas de saúde.

9. REFERÊNCIAS

1. Hill A, DeZern A, Kinoshita T, Brodsky R. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):17028.
2. Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>
3. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12):S3–8.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 30 de outubro de 2014;124(18):2804–11.
5. Gualandro SFM, Salvino MA, de Oliveira LB, Jehá AT. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. *PLoS ONE*. 2023;18(7 JULY):1–11.
6. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. maio de 2014;99(5):922–9.
7. Merle N, Church S, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina L. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262.
8. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. novembro de 1995;333(19):1253–8.
9. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2 de dezembro de 2016;2016(1):208–16.
10. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 11 de março de 2021;137(10):1304–9.
11. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341–8.
12. Kanakura Y editor, Kinoshita T editor, Nishimura J ichi editor. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bedside. 1st ed. 2017. Tokyo: Springer Japan; 2017. viii+358.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) - 2021 [Internet]. Brasília: Ministerio da Saude; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210625_Relatorio_PCDT_Hemoglobinuria_Paroxistica_Noturna.pdf

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) /Recomendação Preliminar [Internet]. Brasília; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-hemoglobinuria-paroxistica-noturna>
15. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clínica*. 18 de março de 2016;146(6):278.e1-278.e7.
16. Encontro de Especialista :Como tratar o paciente que nao performa adequadamente com os inibidores de C5 em Hemoglobinuria Paroxistica Noturna. 2025.
17. PINT PHARMA PRODUTOS MEDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA. Empaveli® - Bula do Produto [Internet]. São Paulo, Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelt) [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.iqwig.de/download/g24-13_pegcetacoplan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf
19. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Pegcetacoplan About the Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Australia: Therapeutic Goods Administration; 2022. Disponível em: <https://www.tga.gov.au>
20. HAS Sante. Modèle de résumé de rapport de synthèse Accès précoce [ASPAVELI - pegcétacoplan] [Internet]. França: HAS Sante; Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/resume_de_rapport_de_synthese_1__aspaveli.pdf
21. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Pegcetacoplan (Empaveli). Canadá: CADTH; 2023.
22. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pegcetacoplan 1,080mg solution for infusion (Aspaveli®) [Internet]. Escócia: Scottish Medicines Consortium (SMC); 2022. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/6985/pegcetacoplan-aspaveli-final-june-2022-for-website.pdf>
23. NICE. Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Internet]. Reino Unido: NICE; 2024. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta778
24. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. janeiro de 2022;196(2):288–303.
25. Technology: On-Body Delivery Devices | Enable Injections [Internet]. 2016. Disponível em: <https://enableinjections.com/technology/>
26. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028–37.

27. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol.* 2022;101(9):1905–14.
28. Latour RPD, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria at 48 weeks (PEGASUS): a randomised, open-label, phase 3, active-comparator controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):The Lancet Haematology-The Lancet Haematology.
29. Panse J, Wilson K, Fishman J, Wojciechowski P, Wdowiak M, Horneff R, et al. Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur J Haematol.* julho de 2023;111(1):72–83.
30. Schwartz CE, Borowiec K, Min J, Fishman J. Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. *J Clin Med.* 2024;13(6).
31. Sharma V, Koprivnikar J, Drago K, Savage J, Bachelor A. Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report. *Adv Ther.* 2023;40(11):5115–29.
32. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, Kelly RJ, Maciejewski JP, Mulherin B, et al. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Adv Ther.* 2024;41(5):2050–69.
33. Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P, et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2024;99(5):816–23.
34. Wilson K, Rich C, Hakimi Z, Horneff R, Fishman J, Mellor J, et al. Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Its use, its clinical effectiveness, and its influence on health-related quality of life and productivity. *Eur J Haematol.* abril de 2024;112(4):516–29.
35. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching. *Taylor Francis.* 2021;37(11):1913–23.
36. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, Kelly R, Maciejewski JP, Mulherin B, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2022;140:2921–3.
37. Ministerio da Saude. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014. - Pesquisa Google. 2014.
38. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022)

- statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ* [Internet]. 2022 [citado 27 de julho de 2025];376. Disponível em: <https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:540bbb6d-349d-49e9-8e73-358664679e8e>
39. Bresnahan R, Houten R, Greenhalgh J, Nevitt S, Mahon J, Beale S, et al. Pegcetacoplan for Treating Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics - Open*. 2023;7(4):525–36.
 40. Matteo SD, Freilone R, Bruno GM, Notaro R, Moumene S, Martone N, et al. Cost-Utility Analysis Comparing Pegcetacoplan to Anti-C5 Monoclonal Antibodies in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Clin Outcomes Res*. 11 de abril de 2024;16:225–32.
 41. Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, 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*. 1º de setembro de 2022;11(13):969–85.
 42. 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*. fevereiro de 2019;133(6):540–9.
 43. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood*. fevereiro de 2019;133(6):530–9.
 44. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, Asimakopoulos JV, Loutsidi NE, Chatzikonstantinou T, et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol* [Internet]. 7 de março de 2023 [citado 27 de julho de 2025];13. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1128994/full>
 45. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1º de dezembro de 2007;110(12):4123–8.
 46. Wojciechowski P, Wdowiak M, Hakimi Z, Wilson K, Fishman J, Nazir J, et al. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-5L index for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France. *J Comp Eff Res*. maio de 2023;12(5):e220178.
 47. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making*. 1º de julho de 2006;26(4):410–20.
 48. O’Connell T, Buessing M, Johnson SJ, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *PharmacoEconomics* [Internet]. 2020 [citado 27 de julho de 2025];38(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00929-z>
 49. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Sobrecarga de Ferro [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_sobrecarga_ferro.pdf/view

50. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. www.conitc.gov.br. 2012. Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil —.
51. Ministério da Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação - Iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 out.
52. Debureau 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*. 2021;56(10):2600–2.
53. de Latour RP, Kulasekararaj A, Dingli D, Wilson K, Wojciechowski P, Hakimi Z, et al. Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2025;1–9.

APÊNDICE A

Estratégia de busca nas bases de dados consultadas*

Estratégia	Termos	Registros
BVS		
#1 (População)	(mh:"Hemoglobinúria Paroxística") OR (Hemoglobinúria Paroxística) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal) OR (Hemoglobinuria Paroxística) OR (Hémoglobinurie paroxystique) OR (Hemoglobinúria Paroxística Noturna) OR (Hemoglobinúria Paroxística ao Frio) OR mh:C15.378.050.141.560\$ OR mh:C15.378.190.625.460\$)	4.712
#2 (Intervenção)	(EMPAVELI) OR (pegcetacoplan) OR (Pegcetacoplane) OR (APL-2) OR (Aspaveli)	219
#3	# 1 AND #2	304
#4	Filtro: excluir Medline	4
PUBMED		
#1 (População)	"Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR (Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal) OR (Marchiafava-Micheli Syndrome) OR (Marchiafava Micheli Syndrome) OR (Syndrome, Marchiafava-Micheli) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal) OR (Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal) OR (Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Paroxysmal Cold Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold) OR (Cold Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal)	4.888
#2 (Intervenção)	"pegcetacoplan" [Supplementary Concept] OR (APL-2 peptide) OR (Empaveli) OR (Aspaveli)	239
#3	#1 AND #2	100
EMBASE		
#1 (População)	'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'haemoglobinuria, paroxysmal' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'paroxysmal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal hemoglobinuria'	8.162
#2 (Intervenção)	'pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'aspaveli' OR 'empaveli' OR 'pegcetacoplan'	820
#3	#1 AND #2	316
COCHRANE		
#1 (População)	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	108
#2 (População)	(Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal) OR (Marchiafava-Micheli Syndrome) OR (Marchiafava Micheli Syndrome) OR (Syndrome, Marchiafava-Micheli) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal) OR (Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal) OR (Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Paroxysmal Cold Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold) OR (Cold Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Hemoglobinuria, Cold iParoxysmal) hhh	427
#3	#1 OR #2	427

(População)		
#4	(pegcetacoplan) OR (Empaveli) OR (Aspaveli)	177
#5	#3 AND #4	93
CINAHL		
#1	(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria) OR (Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria)	20.974
#2	(pegcetacoplan) OR (Empaveli) OR (Aspaveli)	1.361
#3	#1 OR #2	572
#4	Filtro: Cinahl	28
GOOGLE ACADÊMICO		
#1	"Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" AND "pegcetacoplan"	61
TOTAL		602

***Data da busca: 25/05/2025**

APÊNDICE B

Lista de estudos excluídos após a seleção para leitura completa e razões da exclusão

Referências incluídas	Seleção final
<p>“An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)”. <i>Clinicaltrials.Gov</i>, 2018. https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=LNCT03531255&from=export https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531255.</p>	Estudo em andamento
<p>“Pegcetacoplan (ASPAVELI®) in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria after Failure of a C5 Complement Inhibitor”. <i>Prescrire International</i> 32, nº 246 (2023): 72.</p>	Desenho fora do PICOS
<p>Bodó, Imre, Ismail Amine, Ana Boban, Horia Bumbea, Alexander Kulagin, Elena Lukina, Agnieszka Piekarska, et al. “Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations.” <i>Advances in Therapy</i> 40, no 6 (junho de 2023): 2752–72. https://doi.org/10.1007/s12325-023-02510-4.</p>	Desenho fora do PICOS
<p>Bresnahan, R, R Houten, J Greenhalgh, S Nevitt, J Mahon, S Beale, A Boland, et al. “Pegcetacoplan for Treating Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: an Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal”. <i>PharmacoEconomics - open</i> 7, no 4 (2023): 525–36. https://doi.org/10.1007/s41669-023-00408-z.</p>	Desenho fora do PICOS
<p>Chan, T. W., Than, H., Tuy, T., & Goh, Y. T. (2025). Pegcetacoplan: the first and only C3-targeted therapy for the treatment of adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Expert Review of Hematology</i>, 18(1), 11-20. https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17474086.2024.2440101?needAccess=true</p>	Desenho fora do PICOS
<p>Crass, R. L., Smith, B., Adriaens, S., Chapel, S., & Langdon, G. (2024). Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>Drugs in R&D</i>, 1-11. https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-024-00500-7</p>	Desfecho fora do PICOS
<p>Donoghue, J, M Youngs, A Reeve, K Vydyula, N Kunst, R Trikha, e D Gallacher. “Examining Consistency Across NICE Single Technology Appraisals: A Review of Appraisals for Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria”. <i>PharmacoEconomics</i> 43, no 5 (2025): 499–508. https://doi.org/10.1007/s40273-025-01472-5.</p>	Desenho fora do PICOS
<p>EUCTR2018-004220-11-PL. “A Research Study to Gather Scientific Information About the Efficacy and Safety of the Investigational Drug APL-2 In Treating Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), a Disease Associated with Anemia, In a Randomly Assigned Comparison with”. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004220-11-PL, 2019. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169118/full.</p>	População fora do PICOS

Fattizzo, B., Versino, F., & Barcellini, W. (2025). Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. <i>Blood</i> . https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497125009139	Desenho fora do PICOS
Griffin, M, R J Kelly, J Panse, C De Castro, J Szer, R Horneff, L Tan, M Yeh, e R P De Latour. "Management of Acute Breakthrough Hemolysis with Intensive Pegcetacoplan Dosing in Patients with PNH". <i>Blood Advances</i> 8, no 7 (2024): 1776–86. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011691 .	Desenho fora do PICOS
de Latour RP, Kulasekararaj A, Dingli D, Wilson K, Wojciechowski P, Hakimi Z, et al. Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. <i>Eur J Haematol</i> . 2025;1–9.	Comparador fora do PICOS
Lee, Jiyeon, Haeseon Lee, Siin Kim, e Hae Sun Suh. "Efficacy of Complement Inhibitors for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Therapeutic Advances in Hematology</i> 14 (2023): 20406207231216080. https://doi.org/10.1177/20406207231216080 .	População fora do PICOS
Mulherin, B., Shenoy, A., Arnett, L., Jiao, W., Guarinoni, J., Sarda, S., ... & Dingli, D. (2024). Real-World Study of US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. <i>Hematology Reports</i> , 16(4), 669-681. https://www.mdpi.com/2038-8330/16/4/65	População fora do PICOS
Nishimori H, Nakazawa H, Tamura S, Uchida T, Usuki K, Szamosi J, de Latour RP, Röth A, Panse J. Efficacy, Safety, and Quality of Life of Pegcetacoplan in Japanese Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated within the Phase 3 PEGASUS Trial. <i>Acta Haematol</i> . 2025;148(1):22-35. doi: 10.1159/000537696. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38615657; PMCID: PMC11723503.	População fora do PICOS
Padilla Kelley, T., King, H. L., Malhotra, A., DeLoughery, T. G., Martens, K. L., & Shatzel, J. J. (2025). "Advancements in Complement Inhibition for PNH and Primary Complement Mediated Thrombotic Microangiopathy." <i>Blood Advances</i> , maio de 2025. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024015777 .	População e desenho fora do PICOS
Panse, J, N Daguindau, S Okuyama, R P D Latour, P Schafhausen, N Straetmans, M Al-Adhami, E Persson, e R S M Wong. "Improvements in Hematologic Markers and Decreases in Fatigue with Pegcetacoplan for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Mild or Moderate Anemia (Hemoglobin ≥10 g/dL) Who Had Received Eculizumab or Were Naive to Complement Inhibitors". <i>PLoS ONE</i> 19, no 7 July (2024). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306407 .	População fora do PICOS
Perry C, Von Buttlar X, Thota S. The Advancing Landscape of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treatment. <i>Turk J Haematol</i> . 2025 May 22;42(2):74-81. doi: 10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0054. Epub 2025 Apr 21. PMID: 40257298; PMCID: PMC12099479.	Desenho fora do PICOS
Pires, Y.M.D.S., A D F Bonetti, J T Ciecilinsky, e A W Souza. "Efficacy and Safety of Current Treatments for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review". <i>Clinical Immunology Communications</i> 3 (2023): 37–41. https://doi.org/10.1016/j.clicom.2022.11.002 .	Desenho fora do PICOS

<p>Schmidt, C. Q., Höchsmann, B., & Schrezenmeier, H. (2024). The complement model disease paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>European Journal of Immunology</i>, 54(11), 2350817. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.202350817</p>	Desenho fora do PICOS
<p>Shah, Sangam, Rajan Chamlagain, Ziyaul Haq Musalman, Yagya Raj Adhikari, Santosh Chhetri, Sujan Paudel, Krishna Gundabolu, e Prajwal Dhakal. "Pegcetacoplan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review on Efficacy and Safety." <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> 6, no 5 (julho de 2022): e12781. https://doi.org/10.1002/rth2.12781.</p>	Desenho fora do PICOS (inclui estudos de fase I)
<p>Ter Avest, Mendy, Saskia M C Langemeijer, Nicole M A Blijlevens, Nicole C A J van de Kar, e Rob Ter Heine. "Development of a Target Concentration Intervention to Individualize Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treatment with Pegcetacoplan." <i>Annals of Hematology</i> 103, no 7 (julho de 2024): 2267–72. https://doi.org/10.1007/s00277-024-05699-8.</p>	Desenho fora do PICOS

Apêndice C

Contratos de compra dos medicamentos Eculizumabe e Ravulizumabe

ECULIZUMABE

<https://pncp.gov.br/app/editais/00394544000185/2025/528>

Local: Brasília/DF Órgão: MINISTERIO DA SAUDE Unidade compradora: 250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Modalidade da contratação: Inexigibilidade Amparo legal: Lei 14.133/2021, Art. 74, caput Tipo: Ato que autoriza a Contratação Direta Modo de disputa: Não se aplica
Registro de preço: Não Fonte orçamentária: Não Informada
Data de divulgação no PNCP: 20/03/2025 Situação: Divulgada no PNCP
Id contratação PNCP: 00394544000185-1-000528/2025 Fonte: Compras.gov.br

Objeto:

Aquisição de ECULIZUMABE 10 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL.

Informação complementar:

MULTICARE PHARMACEUTICALS LLC, representada no Brasil pela empresa nacional MULTICARE PHARMACEUTICALS LTDA

VALOR TOTAL ESTIMADO DA COMPRA R\$ 978.410.205,80	VALOR TOTAL HOMOLOGADO DA COMPRA R\$ 978.410.205,80
--	--

Itens Arquivos Contratos/Empenhos Histórico

Número	Descrição	Quantidade	Valor unitário estimado	Valor total estimado	Detalhar
1	ECULIZUMABE CONCENTRAÇÃO 10 FORMA FARMACÊUTICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	64874	R\$ 15.081,70	R\$ 978.410.205,80	

Item n° 1

Descrição: ECULIZUMABE CONCENTRAÇÃO: 10, FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO INJETÁVEL

Critério de julgamento: Não se aplica **Situação:** Homologado **Tipo:** Material **Categoria do item de leilão:** Não se aplica

Incentivo produtivo básico: Não **Benefício:** Não se aplica **Margem de preferência normal:** Não **Margem de preferência adicional:** Não

Quantidade: 64.874 **Unidade de medida:** Frasco 30 ML **Valor unitário estimado:** R\$ 15.081,70 **Valor total estimado:** R\$ 978.410.205,80

RESULTADO(S)

Ordem de classificação 1º **Data do resultado da homologação:** 20/03/2025 **Situação:** Informado
CNPJ/CPF ou Nº de identificação do fornecedor: 24.331.585/0001-90 [Consultar sanções e penalidades do fornecedor](#)
Nome ou razão social do fornecedor: MULTICARE PHARMACEUTICALS LTDA
Indicador de subcontratação: Não **Porte da empresa:** Demais **Código do país:** BRA
Uso da margem de preferência: Não **Uso do benefício ME/EPP:** Não **Uso do critério de desempate:** Não
Quantidade homologada: 64.874 **Valor unitário homologado:** R\$ 15.081,70 **Valor total homologado:** R\$ 978.410.205,80
Percentual de desconto aplicado ao critério de julgamento: 0,0000%

RAVULIZUMABE

<https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-149-2025-processo-no-25000-085066-2024-78/contrato-no-149.2025>



Ministério da Saúde
Secretaria-Executiva
Departamento de Logística em Saúde
Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde
Divisão de Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde

CONTRATO Nº 149/2025

Processo nº 25000.085066/2024-78

**CONTRATO ADMINISTRATIVO QUE
FAZEM ENTRE SI A UNIÃO, VIA
MINISTÉRIO DA SAÚDE, POR
INTERMÉDIO DO DEPARTAMENTO DE
LOGÍSTICA EM SAÚDE - DLOG E A
EMPRESA MULTICARE
PHARMACEUTICALS LLC.**

A **UNIÃO**, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, inscrita no CNPJ sob o nº 00.394.544/0008-51, com sede em Brasília - DF, neste ato representado por seu Diretor, **GENIVANO PINTO DE ARAÚJO**, em conformidade com a Portaria nº 521, de 28/04/2025, publicada no Diário Oficial da União nº 80, de 29/04/2025, doravante denominada **CONTRATANTE**, e a empresa **MULTICARE PHARMACEUTICALS LLC**, representada pela empresa nacional **MULTICARE PHARMACEUTICALS LTDA.**, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 24.331.585/0001-90, sediada na Rua 11, nº 50, Quadra 34, Lote 1/14, Galpão 02, Jardim Santo Antônio, Goiânia/GO, CEP: 74.853-240, doravante designada **CONTRATADA**, neste ato representada pelo Sr. **ROMULO BARROSO TRINDADE**, tendo em vista o que consta no Processo nº 25000.085066/2024-78 e em observância às disposições da Lei nº 14.133, de 2021, resolvem celebrar o presente Termo de Contrato, decorrente da inexigibilidade de Licitação n. 571/2024, com fundamento no inciso I, art. 74, da Lei 14.133/2021, mediante as cláusulas e condições a seguir enunciadas

1. CLÁUSULA PRIMEIRA - OBJETO

1.1. O objeto do presente instrumento é a contratação de RAVULIZUMABE CONCENTRAÇÃO: 100 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA: INJETÁVEL, nas condições estabelecidas no Termo de Referência.

1.2. Objeto da contratação:

ITEM	DESCRIÇÃO	CATMAT	UNIDADE DE FORNECIMENTO	CAPACIDADE DE MEDIDA	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO R\$
1	Ravulizumabe 100 mg/ml, Injetável	607981	frasco-ampola	300 mg/3ml	690	18.339,39
2	Ravulizumabe 100 mg/ml, Injetável	607981	frasco-ampola	1100 mg/11ml	16	67.244,41

Apêndice D

Discriminação dos custos dos eventos e acompanhamento

Valor da transfusão	
Procedimento	Valor (R\$)
03.06.01.003-8 - TRIAGEM CLINICA DE DOADOR (A) DE SANGUE	10,00
03.06.01.001-1 - COLETA DE SANGUE P/ TRANSFUSAO	22,00
02.12.02.006-4 - PROCESSAMENTO DE SANGUE	10,15
02.12.01.005-0 - SOROLOGIA DE DOADOR DE SANGUE	75,00
02.12.01.001-8 - EXAMES IMUNOHEMATOLOGICOS EM DOADOR DE SANGUE	15,00
02.12.02.003-0 - IRRADIAÇÃO DE SANGUE E COMPONENTES DESTINADOS A TRANSFUSAO	13,61
02.12.02.004-8 - PREPARO DE COMPONENTES ALIQUOTADOS	5,00
02.12.02.005-6 - PREPARO DE COMPONENTES LAVADOS	5,00
02.12.01.002-6 - EXAMES PRE-TRANSFUSIONAIS I	17,04
02.12.01.003-4 - EXAMES PRE-TRANSFUSIONAIS II	17,04
03.06.02.006-8 - TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS	8,09
02.12.01.004-2 - FENOTIPAGEM K, FYA, FYB, JKA, JKB EM GEL	10,00
02.12.02.001-3 - DELEUCOCITACAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS	45,00
TOTAL	252,93

Sobrecarga de ferro		
Diagnóstico		
Item	Procedimento	Valor
Consulta	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	10,00
Ferritina sérica	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA	15,59
Consulta	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	10,00
Creatinina	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA	1,85
Aminotransferases/transaminases – AST/TGO e alanina	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)	2,01
Alanina- aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) -	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)	2,01
Gamaglutamiltransferase	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)	3,51
Fosfatase alcalina	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	2,01
Bilirrubinas	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES	2,01
Ferritina sérica	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA	15,59
Valor total		64,58
Tratamento		
Uso de deferasirox (500 mg, comprimido despersível)*		Valor / unidade
Menor valor no BPS		R\$ 11,29
Média mg / kg / dia		1400
Mg / comprimido		500
Unidades /dia		3
Custo / dia		R\$ 33,87
Dias total		90
Valor total		R\$ 3.048,30
VALOR TOTAL DO EVENTO		R\$ 3.112,88

* PCDT:20 mg/kg/dia, por via oral, em dose única inicial; dose máxima: 40 mg/kg/d Paciente com 70kg.

Tratamento de hemólise (03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA)

Ano atendimento	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL
AIH aprovadas	628	12.493	15.344	16.231	16.267	60.963
Internações	628	12.493	15.344	16.231	16.267	60.963
Valor total	505.987,78	6.573.730,65	8.851.696,06	9.697.403,33	9.888.060,44	35.516.878,26
Valor serviços hospitalares	451.390,56	5.822.309,75	7.851.110,61	8.595.930,52	8.786.313,63	31.507.055,07
Val serv hosp - compl federal	-	-	-	-	-	-
Val serv hosp - compl gestor	-	204,15	693,64	789,72	1.462,81	3.150,32
Valor serviços profissionais	54.597,22	751.216,75	999.891,81	1.100.683,09	1.100.284,00	4.006.672,87
Val serv prof - compl federal	-	-	-	-	-	-
Val serv prof - compl gestor	-	-	-	-	-	-
Valor médio AIH	805,71	526,19	576,88	597,46	607,86	582,6
Valor médio intern	805,71	526,19	576,88	597,46	607,86	582,6
Dias permanência	4.877	73.515	91.617	97.084	96.817	363.910
Média permanência	7,8	5,9	6	6	6	6
Óbitos	18	279	304	344	353	1.298
Taxa mortalidade	2,87	2,23	1,98	2,12	2,17	2,13

Valor R\$ 582,60

Tratamento de trombose (03.03.06.029-8 - TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA)

Ano atendimento	2019	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL
AIH aprovadas	2.231	33.608	33.211	35.016	35.509	32.983	172.558
Internações	2.231	33.608	33.211	35.016	35.509	32.983	172.558
Valor total	1.534.410,76	19.701.458,12	19.963.984,75	22.206.829,60	23.177.736,04	21.137.024,40	107.721.443,67
Valor serviços hospitalares	1.353.593,47	17.294.745,56	17.529.846,38	19.501.416,07	20.341.266,25	18.562.489,95	94.583.357,68
Val serv hosp - compl federal	-	-	-	-	-	-	-
Val serv hosp - compl gestor	-	2.147,00	4.157,12	4.286,06	5.925,91	5.979,79	22.495,88
Valor serviços profissionais	180.817,29	2.404.565,56	2.429.981,25	2.701.127,47	2.830.543,88	2.568.554,66	13.115.590,11
Val serv prof - compl federal	-	-	-	-	-	-	-
Val serv prof - compl gestor	-	-	-	-	-	-	-
Valor médio AIH	687,77	586,21	601,13	634,19	652,73	640,85	624,26
Valor médio intern	687,77	586,21	601,13	634,19	652,73	640,85	624,26
Dias permanência	18.799	209.042	209.737	215.532	206.926	187.103	1.047.139
Média permanência	8,4	6,2	6,3	6,2	5,8	5,7	6,1
Óbitos	65	825	903	775	825	803	4.196
Taxa mortalidade	2,91	2,45	2,72	2,21	2,32	2,43	2,43

Valor médio R\$ 624,26

Custos de acompanhamento	Qtd/ano	Código SIGTAP	Valor unitário	Valor unitário * Qtd/ano
Hemograma	4	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	R\$ 4,11	R\$ 16,44
contagem de reticulocitos	4	02.02.02.003-7 - CONTAGEM DE RETICULOCITOS	R\$ 2,73	R\$ 10,92
dosagem de DHL	4	02.02.01.036-8 - DOSAGEM DE DESIDROGENASE LÁTICA	R\$ 3,68	R\$ 14,72
haptoglobina	4	02.02.01.049-0 - DOSAGEM DE HAPTOGLOBINA	R\$ 3,68	R\$ 14,72
Ureia	1	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA	R\$ 1,85	R\$ 1,85
creatinina	1	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA	R\$ 1,85	R\$ 1,85
ferritina	1	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA	R\$ 15,59	R\$ 15,59
ferro	1	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SÉRICO	R\$ 3,51	R\$ 3,51
capacidade total de ligação de ferro	1	02.02.01.002-3 - DETERMINAÇÃO DE CAPACIDADE DE FIXAÇÃO DO FERRO	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Imunofenotipagem por CF	1	02.02.03.023-7 - IMUNOFENOTIPAGEM DE HEMOPATIAS MALIGNAS (POR MARCADOR)	R\$ 80,00	R\$ 80,00
Consulta	4	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R\$ 10,00	R\$ 40,00
Total anual				R\$ 201,61
Total mensal				R\$ 16,80