

Crovalimabe para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Proposta de incorporação no Sistema Único de
Saúde (SUS)

São Paulo - SP

Junho/2025

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AAD	Alta atividade da doença
ABHH	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia, e Terapia Celular
ACWY	Vacina meningocócica conjugada tetravalente
ADA	Anticorpos anti-droga
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAC	Condições amplificadoras do complemento
CAD	<i>Canada's drug agency</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
Eas	Eventos adversos
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMA	<i>European medicines agency</i>
FACIT-Fatigue	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FB	Fator B
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
Hb	Hemoglobina
HE	Hemólise de escape
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
IC	Intervalo de Confiança
IV	Intravenosa
LDH	Lactato desidrogenase
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Meta-Análise de Rede Bayesiana
OR	Razão de Chances
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço fábrica
PIG-A	Fosfatidilinositol glicana classe-A
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
SAAF	Anticorpo anti-fosfolípide
SC	Subcutânea
SIA-DATASUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do datasus
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	<i>Scottish medicines consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH-AL	Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas
ULN	Limite superior da normalidade, do inglês <i>Upper Limit of Normal</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diferença entre hemácias saudáveis e hemácias HPN+	10
Figura 2. Fluxograma de diagnóstico no SUS	14
Figura 3. Fluxograma de tratamento no SUS.....	21
Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática conduzida.....	34
Figura 5. Fluxograma de distribuição dos pacientes do COMMODORE 2	37
Figura 6. Efeito do tratamento para os desfechos de eficácia coprimários e secundários	38
Figura 7. Médias das pontuações FACIT-Fadiga durante o período de tratamento primário.....	39
Figura 8. Fluxograma de distribuição dos pacientes do COMMODORE 1	43
Figura 9. Evolução temporal do CH50 (medida por LIA) e proporção de pacientes com LDH central $\leq 1,5 \times$ ULN por visita nos braços crovalimabe e eculizumabe da linha de base até a semana 25	46
Figura 10. Fluxograma de distribuição dos pacientes.....	49
Figura 11. Média escala FACIT-Fadiga considerando o baseline e avaliação na semana 17 e após a mesma	52
Figura 12. Rede conectando os estudos clínicos avaliados na metanálise	53
Figura 13. Resultados da NMA segundo os desfechos avaliados	54
Figura 14. Distribuição de peso dos pacientes com HPN com mais de 40 kg	65
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada <i>versus</i> eculizumabe	67
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada <i>versus</i> ravulizumabe	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de HPN.....	11
Quadro 2. Regime de Dose de Piasky® com base no peso corporal.....	27
Quadro 3. Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta RoB 2.0 para os estudos incluídos na revisão sistemática	57
Quadro 4. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre crovalimabe <i>versus</i> eculizumabe para pacientes com HPN previamente tratados com iC5	59
Quadro 5. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre crovalimabe <i>versus</i> eculizumabe para pacientes com HPN virgens de tratamento com iC5.....	60
Quadro 6. Resumo dos principais parâmetros de custo-minimização.....	61
Quadro 7. Preço dos medicamentos	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais características dos medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da HPN considerando o tratamento de manutenção de um paciente durante 52 semanas.	18
Tabela 2. Indicações para tratamento da HPN com inibidores de complemento, conforme <i>UK National PNH Service</i>	23
Tabela 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia	30
Tabela 4. Acrônimo PICOS	31

Tabela 5. Estratégia de busca realizada no dia 26 de maio de 2025	33
Tabela 6. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura	35
Tabela 7. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 2.....	37
Tabela 8. Resumo dos resultados sobre segurança e os eventos adversos (EA) mais comuns	39
Tabela 9. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 1.....	44
Tabela 10. Resultados de segurança do COMMODORE 1	45
Tabela 11. Resultados de eficácia do COMMODORE 1*.....	47
Tabela 12. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 3	50
Tabela 13. Resultados de eficácia do COMMODORE 3.....	51
Tabela 14. Resumo de segurança.....	52
Tabela 15. Premissas para cálculo de custo dos medicamentos.....	64
Tabela 16. Distribuição dos parâmetros considerados nas análises de sensibilidade	65
Tabela 17. Custos de tratamento anuais por paciente, por medicamento (R\$)	66
Tabela 18. Percentuais da diferença do custo acumulado entre os tratamentos ao longo do tempo ...	66
Tabela 19. Número de pacientes para análise de impacto orçamentário	69
Tabela 20. <i>Market share</i> considerados na análise de impacto orçamentário	69
Tabela 21. Número de pacientes tratados em cada cenário, de acordo com a demanda epidemiológica	70
Tabela 22. Número de pacientes tratados em cada cenário, de acordo com a demanda aferida.....	70
Tabela 23. Número de pacientes em tratamento para análise de sensibilidade	71
Tabela 24. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe, considerando a demanda epidemiológica.....	71
Tabela 25. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe, considerando a demanda aferida	72
Tabela 26. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe para 100% dos pacientes com HPN.....	72

SUMÁRIO

SUMÁRIO	4
1. APRESENTAÇÃO.....	5
2. RESUMO EXECUTIVO.....	6
3. CONDIÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO RECOMENDADO.....	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Diagnóstico.....	13
3.3. Tratamento Recomendado.....	15
3.4. Recomendações em Diretrizes Nacionais e Internacionais.....	19
Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento da HPN no SUS (12).....	19
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia, e Terapia Celular (ABHH) - Cançado et al, 2021(13).....	21
Diretrizes internacionais.....	22
3.5. Necessidades não atendidas.....	23
4. A TECNOLOGIA	26
4.1. Ficha Técnica.....	26
4.2. Preço proposto.....	30
4.3. Informações sobre a tecnologia proposta.....	30
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	31
5.1. Objetivo.....	31
5.2. Metodologia.....	31
5.3. Resultados.....	33
Descrição dos estudos incluídos.....	36
5.4. Avaliação do risco de viés	56
5.5. Qualidade geral da evidência	57
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	61
6.1. Análise de custo-minimização	61
População	61
Perspectiva.....	62
Comparadores.....	62
Horizonte temporal	62
Taxa de desconto.....	62
Desfechos.....	62
Custos assumidos.....	62
Análise de sensibilidade.....	65
Resultados.....	66
6.2. Análise De Impacto Orçamentário.....	67
Definições gerais.....	67
Custos assumidos.....	68
Parâmetros populacionais	68
Dinâmica populacional: participação de mercado de cada tecnologia	69
Resultados.....	71
Análise de sensibilidade.....	72
8. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	73
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
10. REFERÊNCIAS.....	78

1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório apresenta as avaliações de eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário de crovalimabe (Piasky®) para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) e peso corporal de pelo menos 40 kg, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. RESUMO EXECUTIVO

População-alvo: Pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40kg com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), virgens de tratamento ou que já receberam tratamento prévio com inibidores de C5.

Tecnologia: Crovalimabe (Piasky®).

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Comparadores: Eculizumabe e ravulizumabe.

Introdução: A HPN é uma doença hematológica ultrarrara, com incidência de 1,3 casos a cada cem mil indivíduos, e que pode ser fatal se não tratada. A HPN é causada por uma mutação adquirida no gene PIG-A, resultando em um defeito na síntese de GPI. Essa deficiência impede a fixação de proteínas reguladoras do complemento (CD55 e CD59) na superfície das células, levando à ativação descontrolada da via terminal do complemento, tornando os eritrócitos suscetíveis à lise intravascular. A destruição das hemácias causa sintomas como fadiga, dor abdominal, dificuldade respiratória, sangue na urina, trombose e insuficiência da medula óssea. O diagnóstico baseia-se em achados clínicos e laboratoriais (bioquímicos e hematológicos), sendo confirmado por meio de citometria de fluxo, que identifica o clone HPN. O manejo terapêutico é sintomático, incluindo estratégias não farmacológicas, como transfusões sanguíneas e, em alguns casos, transplante de células-tronco hematopoéticas, além de terapias farmacológicas, como o uso de imunossuppressores e inibidores do complemento. Embora a introdução do eculizumabe, primeiro inibidor do complemento disponível, tenha mudado drasticamente o curso natural da HPN, reduzindo a hemólise e as complicações associadas, ainda existem necessidades não atendidas importantes com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Essas necessidades concentram-se principalmente nos desafios logísticos e impacto na qualidade de vida do paciente, exigindo um regime de frequência posológica que pode ser oneroso e deslocamentos frequentes para centros de infusão, além dos custos para infusão, recursos humanos e logística para o sistema de saúde.

Descrição do medicamento: Crovalimabe (Piasky®) é um anticorpo monoclonal anti-C5 (inibidor da via terminal do sistema complemento) desenvolvido com uma tecnologia inovadora de autorreciclagem do anticorpo (intitulada SMART-Ig – *Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology*) que possibilita a inibição rápida e sustentada do complemento com a administração de pequeno volume. A administração subcutânea de crovalimabe pode ser realizada pelo próprio paciente, por um cuidador treinado ou por um profissional de saúde, de forma rápida em ambiente domiciliar ou de baixa

complexidade hospitalar. Crovalimabe demonstrou eficácia e segurança não inferiores aos inibidores de C5 atualmente disponíveis no país em estudos clínicos que incluíram mais de 400 pacientes, sendo 28 deles brasileiros, e estudos de comparação indireta. Outro diferencial relevante refere-se à posologia: ao contrário dos inibidores de C5 atualmente disponíveis, que requerem infusão intravenosa a cada 2 ou 8 semanas, o crovalimabe é administrado por via subcutânea de baixo volume (2ml) com um intervalo de 4 semanas entre as doses.

Pergunta de pesquisa: Crovalimabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HPN?

Evidências científicas: As buscas eletrônicas foram realizadas dia 26 de maio de 2025 nas bases de dados: MEDLINE via *Pubmed*, *The Cochrane Library* e *Embase*. Foram identificadas 123 publicações, após remoção dos 56 estudos duplicados, 67 estudos foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade. Após a etapa de triagem e elegibilidade, três publicações foram incluídas nesta revisão sistemática da literatura, os estudos COMMODORE 1, 2 e 3. De acordo com dados publicados até o momento, a tecnologia demonstrou ser eficaz e segura em pacientes sem tratamentos prévios com inibidores de C5 (COMMODORE 2 e 3), sendo não-inferior ao eculizumabe para os desfechos de eficácia (COMMODORE 2). Além disso, a tecnologia também foi considerada segura e eficaz em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 durante a fase de extensão do COMMODORE 2 e no estudo COMMODORE 1. Adicionalmente, um estudo de comparação indireta avaliando os três inibidores de C5 confirmou a não-inferioridade de crovalimabe em comparação à eculizumabe e ravulizumabe para os desfechos avaliados nos estudos clínicos pivotais. O risco de viés dos desfechos foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2.0 e a qualidade global da evidência mediante a ferramenta GRADE, em ambos casos foi considerado moderado. Ainda, além das evidências científicas em pacientes com HPN, que demonstram um controle eficaz da doença e boa tolerabilidade da medicação, a administração de crovalimabe oferece comodidade posológica, reduzindo ou evitando a necessidade de deslocamento dos pacientes para centros de infusão e o uso de recursos do sistema de saúde, tais como leitos para infusão, logística, armazenamento e lixo hospitalar.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-minimização entre o crovalimabe e os tratamentos atualmente disponíveis no SUS: eculizumabe e ravulizumabe. A análise considerou apenas custos de aquisição dos medicamentos e de administração endovenosa. Para cálculo de custo de tratamento, foram adotadas as posologias de bula dos medicamentos. Crovalimabe foi dominante, com menor custo desde o primeiro ano de tratamento, sendo 1% menos custoso que eculizumabe e 2% menos custoso que ravulizumabe no primeiro ano, atingindo 17% de redução em comparação à eculizumabe e 7% em comparação à ravulizumabe no custo acumulado ao longo do horizonte de tempo do modelo.

Análise de impacto orçamentário: Para a análise de impacto orçamentário, foram adotadas as mesmas premissas apresentadas pela empresa Alexion e consideradas pela Conitec no Relatório de Recomendação nº 875. Na abordagem por demanda epidemiológica, o número de pacientes varia de 1288 a 1558 no primeiro e quinto anos, respectivamente; já na abordagem por demanda aferida, este número varia de 949 a 1291 pacientes no primeiro e quinto anos. A economia gerada pela incorporação de crovalimabe, em cinco anos, varia de R\$116 a R\$149 milhões, a depender da abordagem para estimativa populacional. Em uma análise de sensibilidade, considerando que 100% dos pacientes seriam tratados com crovalimabe, esta economia acumulada em cinco anos pode chegar a aproximadamente R\$1 bilhão.

Avaliação por agências internacionais de ATS: Crovalimabe é recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para tratamento da HPN em pessoas com 12 anos ou mais e peso igual ou superior a 40 kg, de acordo com os critérios definidos pela agência. As agências de ATS da Escócia e Alemanha (*Scottish Medicines Consortium* - SMC, *Gemeinsame Bundesausschuss* - G-BA- e *Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* - IQWiG) também recomendam o uso de crovalimabe para pacientes com HPN, seguindo os mesmos critérios do NICE. Até a data da submissão deste dossiê, crovalimabe encontra-se em avaliação pela *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) da Itália e pelo *Canada's Drug Agency* (CAD).

Conclusão: O tratamento atual da HPN ainda apresenta necessidades não atendidas, principalmente no que tange a capacidade logística de atendimento em centros de infusão e deslocamentos frequentes dos pacientes devido à alta frequência posológica e via de administração intravenosa, impactando significativamente a vida dos pacientes e desafiando os sistemas de saúde.

Neste contexto, crovalimabe demonstra eficácia e segurança compatíveis aos demais inibidores de C5, inibição sustentada, com a inovação da tecnologia SMART, maior comodidade para o paciente devido à via de administração subcutânea, proporcionando economia com transporte de pacientes, logística, armazenamento e insumos hospitalares. Além destes benefícios, crovalimabe se apresenta como uma tecnologia custo-minimizadora, com benefícios econômicos que podem alcançar um bilhão de reais acumulados em cinco anos na análise de impacto orçamentário, promovendo maior eficiência na alocação dos gastos com a aquisição de medicamentos.

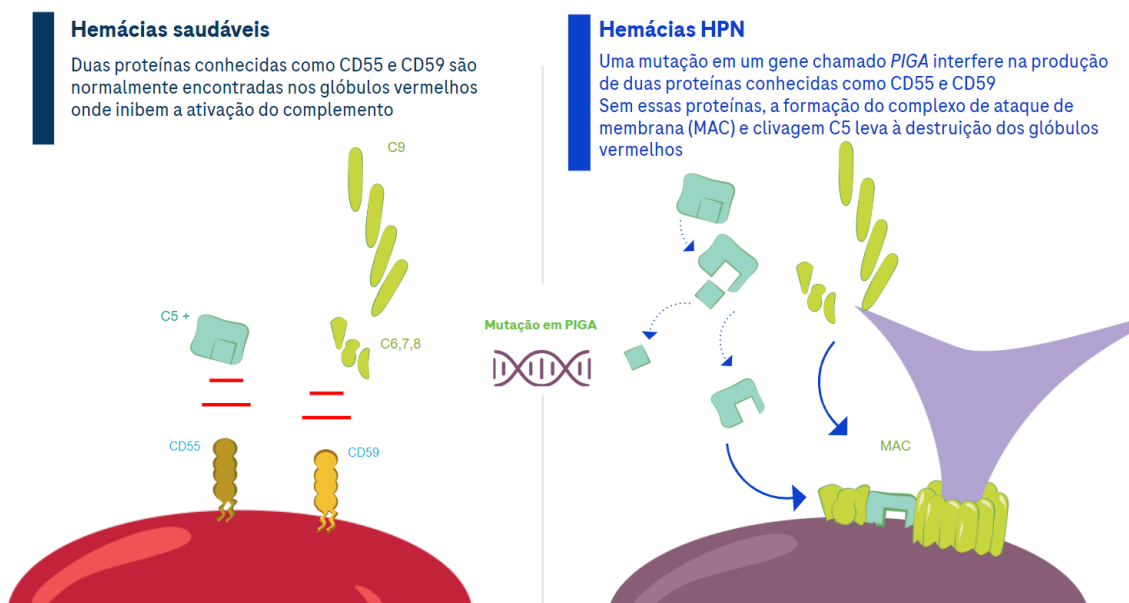
3. CONDIÇÃO CLÍNICA E TRATAMENTO RECOMENDADO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença hematológica ultrarrara, adquirida, caracterizada por episódios de hemólise e que pode ser fatal quando não tratada. Ela é causada por uma mutação somática no gene PIG-A (fosfatidilinositol glicana classe-A) em um ou mais clones de células-troncos hematopoiéticas, que passam pela expansão clonal. Esta mutação é responsável pelo bloqueio precoce da síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI), uma molécula âncora, responsável por manter aderidas diversas proteínas à membrana plasmática das células. A falha em sintetizar uma molécula madura de GPI gera ausência de diversas proteínas na superfície das células hematopoiéticas e nas linhagens celulares geradas a partir da célula progenitora (1, 2).

Na HPN, destaca-se o papel das proteínas CD55 e CD59, responsáveis por regular a ativação do sistema complemento, um dos mecanismos de defesa mais importantes do sistema imunológico junto aos anticorpos (1, 3, 4). Estas moléculas previnem a ativação do sistema complemento, em um mecanismo do tipo “efeito dominó”. A proteína CD55 é um fator acelerador da degradação das convertases do complemento, isto é, acelera a clivagem das enzimas C3 convertases ligadas à superfície celular, limitando assim, a formação de C5 convertase; enquanto a proteína CD59 bloqueia a geração do complexo de ataque à membrana e é, portanto, o principal inibidor do complemento terminal. A deficiência destas proteínas nas células sanguíneas está associada a uma maior ativação do sistema complemento, culminando na formação do complexo de ataque à membrana, e, conseqüentemente, na destruição das hemácias HPN+ (Figura 1) (5-8).

Figura 1. Diferença entre hemácias saudáveis e hemácias HPN+



CD55, cluster de diferenciação 55; CD59, cluster de diferenciação 59; MAC, complexo de ataque de membrana; *PIGA*, ancoragem fosfatidilinositol glicano classe de biossíntese A; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna.

Adaptado de Brodsky 2014 (9).

A deficiência de GPI pode afetar a regulação da produção de células sanguíneas na medula óssea, que pode resultar em uma resposta inadequada à eritropoietina (um hormônio que estimula a produção de glóbulos vermelhos), levando a uma produção insuficiente de eritrócitos e, conseqüentemente, desencadeando a exacerbação da anemia. Assim, a produção de hemácias defeituosas e sua hemólise, provocará a restrição de oxigênio para órgãos e tecidos, provocando uma anemia hemolítica crônica, trombofilia e até falência medular (2, 6, 10, 11).

A HPN pode ser classificada segundo o grau de ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana em (7, 12):

- Células HPN em tipo I: apresenta níveis fisiológicos de GPI;
- Células HPN tipo II: apresenta níveis reduzidos de GPI, com sensibilidade modesta à lise pelo complemento (3 a 5 vezes o valor normal); ou,
- Células HPN tipo III: possuem ausência completa da proteína GPI, pronunciadamente mais sensível à lise (15 a 25 vezes a normal).

Todavia, a HPN também pode ser classificada considerando as características de apresentação, manifestações clínicas e história natural entre pacientes com HPN (2, 7, 13, 14) (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação de HPN

Classificação	Característica
Clássica	<ul style="list-style-type: none"> - Geralmente manifesta hemólise intravascular intensa, evidenciada por alta LDH e presença de reticulócitos no plasma; - Sem evidência de síndrome de insuficiência da medula óssea concomitante; - Grande população (>50%) de células PMN com deficiência em GPI-AP [Clone HPN]; - Medula óssea com hiperplasia eritróide e morfologia normal ou quase normal.
HPN no contexto de outro distúrbio específico da medula óssea	<p>Hemólise intravascular leve</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidência de síndrome de insuficiência da medula óssea concomitante (Anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica de baixo risco); - Apesar de variável, <u>porcentagem relativamente pequena (<50%)</u> de células PMN com deficiência de GPI-AP [Clone HPN].
HPN subclínica	<ul style="list-style-type: none"> - Sem hemólise intravascular; - Evidência de síndrome de insuficiência da medula óssea concomitante (Anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica de baixo risco); - Pequena população (<10%) de células PMN com deficiência em GPI-AP [Clone HPN].

Legenda: LDH: lactato desidrogenase; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; PMN: polimorfonucleares.

Adaptado de Parker et al, 2005, Cançado et al, 2021 e PCDT de HPN (3, 12, 13)

A HPN clássica é caracterizada pela hemólise intravascular mediada pelo complemento, um processo que desencadeia muitos de seus sintomas incapacitantes. A fadiga crônica, frequentemente resultante da anemia multifatorial (causada tanto pela hemólise quanto por acometimento da eritropoiese na medula óssea), é o sintoma mais prevalente, muitas vezes acompanhada de urina escura, dor abdominal, dispneia e disfagia (3, 13, 15, 16).

A trombose representa a principal causa de morbimortalidade na HPN, afetando entre 40% e 67% dos pacientes ao longo da vida casos (3, 17-20). Embora possa ocorrer no sistema arterial, é predominantemente venosa (85% dos casos), com 20,5% dos pacientes apresentando trombose em múltiplos sítios simultaneamente. Tromboses em locais incomuns, como veias dos membros superiores, cerebrais e intra-abdominais, são frequentes, observadas em 40% a 44% dos casos (21). O mecanismo exato da trombose na HPN ainda não está totalmente estabelecido, mas hipóteses incluem a correlação com a depleção de óxido nítrico, a deficiência de GPI, de receptor de uroquinase e do inibidor da via do fator tecidual (22). Embora fatores preditores específicos das manifestações clínicas sejam desconhecidos, o tamanho do clone de células-tronco hematopoiéticas portadoras do gene PIG-A mutado parece estar correlacionado com a gravidade dos sintomas, sendo um fator determinante, junto à sintomatologia, para o início do tratamento farmacológico (6, 16).

A presença de hemólise intravascular, caracterizada pela elevação da lactato desidrogenase (LDH), especialmente quando associada a sintomas clínicos como dor abdominal, dor torácica e dispneia, parece ser um indicador de mortalidade relacionada à HPN. Já as complicações da doença e condições relacionadas, como comprometimento da função renal, eventos tromboembólicos, infecções,

insuficiência da medula óssea com citopenia ou evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemias, estão associadas a um pior prognóstico (15, 22-24).

Antes da introdução do eculizumabe (inibidor da molécula C5 do complemento) em 2007, a HPN era fatal em cerca de 35% dos pacientes em 5 anos após o diagnóstico (3, 19, 23). Este cenário foi modificado com o uso de terapias inibidoras de complemento, proporcionando uma redução substancial na taxa de mortalidade e melhora na qualidade de vida dos pacientes com HPN (1).

Estima-se que a prevalência da HPN varie entre 1-2 por 100.000 pessoas na população geral (13). A prevalência global recente de HPN no Reino Unido (25) entre 2004 e 2018 e, na Dinamarca (26) entre 1977 e 2016 foi de 3,81 e 1,04 por 100.000 pessoas, respectivamente. Já nos EUA, a prevalência foi estimada em 1,2 a 1,3 por 100.000 pessoas em 2016 a 2017 (27).

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre a HPN ainda são limitados devido à sua raridade e às dificuldades diagnósticas. Além disso, há variações entre as séries publicadas, sobretudo quanto à inclusão ou não de casos subclínicos, o que impacta diretamente na estimativa de prevalência e no perfil clínico observado. O registro brasileiro publicado por Yamakawa et al., uma das maiores coortes nacionais, indica que aproximadamente 50% dos pacientes apresentavam a forma hemolítica da doença, sendo 40% classificados como HPN clássica e 10% como HPN associada a distúrbios da medula óssea. Destes, 73% foram tratados com eculizumabe, correspondendo a cerca de 37% da população total do estudo (28).

Um estudo de dados de vida real publicado em 2023, utilizando o DATASUS para identificar pacientes com código CID-10 D59 entre 2008 e 2018, identificou 675 pacientes, resultando em uma prevalência de 1 em cada 237 mil pessoas na população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A proporção de mulheres representou 52,4% do total de pacientes e a idade média foi de 44,2 anos, sendo que cerca de 30% deles tinham entre 21 e 35 anos no ano em que a pesquisa foi realizada. Destes pacientes, aproximadamente 15,8% dos pacientes incluídos apresentavam concomitantemente síndrome mielodisplásica, 4,3% dos pacientes apresentavam registro com o código CID-10 I82 (referente a outra embolia e trombose venosas) e cerca de metade apresentavam outras anemias aplásticas e/ou outras síndromes de insuficiência medular. Essa coorte registrou 416 internações em 263 indivíduos com uma taxa de mortalidade de 4,5% entre os pacientes hospitalizados (29).

Dados do registro internacional de HPN sugerem que a idade mediana de início da doença é de 36,5 anos (intervalo: 23,8- 55,2 anos) (30). Ainda, Urbano-Ispizua et al. demonstrou que 4,2% dos pacientes eram menores de 18 anos, com idade mediana de 14 anos (31).

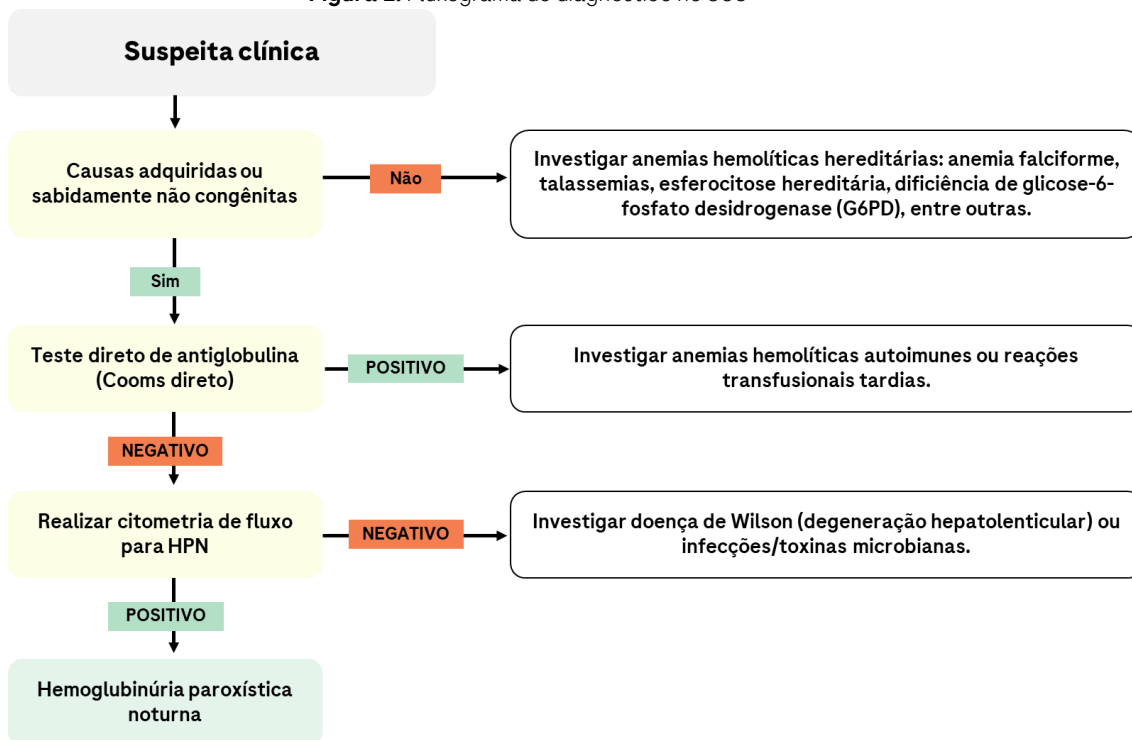
Desta forma, apesar da significativa mudança no curso da HPN proporcionada pela introdução dos inibidores do complemento, que transformaram o prognóstico e a qualidade de vida, ainda persistem necessidades não atendidas importantes para esses pacientes. O impacto da HPN na vida diária e na capacidade produtiva é significativo. Uma pesquisa com 29 pacientes demonstrou que 76% deles alteraram suas rotinas diárias para se adequarem ao tratamento, enquanto 17% informaram estar desempregados devido à condição (32).

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em achados clínicos e laboratoriais (bioquímicos e hematológicos), com a confirmação do diagnóstico realizada por citometria de fluxo, que identifica o clone HPN. Dada a raridade da doença e a natureza frequentemente inespecífica de seus sintomas, como fadiga, dispneia e dor abdominal, muitos pacientes enfrentam um percurso diagnóstico longo e complexo. Essa demora no reconhecimento adequado da doença pode levar a implicações clínicas significativas, como piora do quadro e maior risco de eventos trombóticos, além de impactar negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (3, 16, 33).

O diagnóstico de HPN é feito por exclusão mediante o sequenciamento de testes (12, 13, 16), conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma de diagnóstico no SUS



Adaptado de PCDT de HPN (2019) (12)

Dada a baixa incidência da HPN, as causas mais comuns de anemias hemolíticas e tromboembolismos devem ser investigadas inicialmente excluídas inicialmente como parte do diagnóstico diferencial. Os achados laboratoriais típicos em HPN incluem:

- Teste direto de antiglobulina ou teste de *Coombs* negativo (para descartar anemia hemolítica autoimune ou reações transfusionais tardias);
- Níveis séricos da enzima LDH elevados (marcador da hemólise intravascular, podendo chegar a até 20 vezes o limite superior da normalidade durante surtos graves);
- Anemia;
- Contagem de reticulócitos e bilirrubina aumentadas;
- Redução de haptoglobina e hemoglobina livre sérica com soro de coloração rosada/avermelhada;
- Urina escura (decorrente da liberação de hemoglobina na urina);
- Perda das proteínas ancoradas por GPI avaliada por citometria de fluxo.

O exame confirmatório é a citometria de fluxo que avalia a redução de GPI na superfície das células que, após a marcação com anticorpos monoclonais com um emissor de fluorescência, avalia a expressão da molécula âncora GPI e das proteínas ancoradas a ela, na superfície celular de diferentes

linhagens (eritrócitos, leucócitos ou plaquetas). Este exame é capaz de distinguir e quantificar células com deficiência parcial ou total de proteínas ancoradas por GPI com alta sensibilidade e especificidade (3, 13, 14, 16). Esta técnica auxilia não somente no diagnóstico, como também no monitoramento da evolução da doença, já que o tamanho do clone e as linhagens celulares envolvidas se relacionam diretamente com as manifestações da doença (34, 35).

3.3. Tratamento Recomendado

A abordagem terapêutica pode ser conduzida tanto por tratamento não farmacológico quanto farmacológico, ambos visando a redução da hemólise intravascular, o tratamento e prevenção dos episódios tromboembólicos e de outras complicações relacionadas à condição clínica (36, 37).

A abordagem não farmacológica contempla a transfusão sanguínea e o transplante de células-tronco. Apesar do transplante ser o único tratamento curativo para HPN, o risco de mortalidade relacionada ao tratamento após o transplante é relativamente alto, sendo a doença do enxerto *versus* hospedeiro um dos principais agravantes. De acordo com a *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), a taxa de mortalidade foi de aproximadamente 30% em pacientes com HPN transplantados entre 1978 e 2007, acometendo principalmente pacientes com histórico de trombose pré-transplante (38).

Por estes motivos, a decisão de realizar um transplante nestes pacientes geralmente têm sido adiada até a piora da evolução da doença, como nos casos de insuficiência da medula óssea com citopenias graves, evolução para mielodisplasia ou leucemia aguda, necessidade de tratamentos adicionais aos inibidores de complemento, marcada necessidade de hemotransfusões ou desenvolvimento de anemia aplástica grave (39–42).

O manejo farmacológico visa atenuar a anemia (reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas), prevenir episódios tromboembólicos e melhorar a qualidade de vida (12). Este tratamento é realizado com a utilização de inibidores da cascata do complemento. Os inibidores terminais do complemento bloqueiam a clivagem de C5 em C5a e C5b, impedindo a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e, conseqüentemente, a hemólise intravascular. Mais recentemente, o cenário terapêutico passou a incluir inibidores do complemento proximal, que atuam em etapas anteriores da cascata, nos componentes fator D, B ou C3, que proporciona um controle da hemólise intravascular e da hemólise extravascular mediada por C3 que ocorre na vigência do tratamento com inibidores terminais (43, 44).

Atualmente, existem seis medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): os inibidores do componente C5 do sistema de complemento eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe, e os inibidores proximais do complemento pegcetacopana, danicopana e iptacopana (45–50). Destes, eculizumabe e ravulizumabe estão incorporados no SUS (12, 51). Todavia, o ravulizumabe aguarda a publicação do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para ser disponibilizado aos pacientes. Um resumo com as principais características destas tecnologias encontra-se na

Tabela 1 (12).

O uso de inibidores terminais do complemento C5 como primeira linha de tratamento é recomendado por consensos e opiniões de especialistas com base em mais de 15 anos de experiência clínica e por um amplo corpo de evidências que demonstram sua eficácia e segurança, especialmente no controle da hemólise intravascular e prevenção de eventos trombóticos. A robustez dos dados de segurança e eficácia a longo prazo proporciona um elevado grau de certeza na escolha dessa classe medicamentosa (52, 53).

Embora os dados de estudos com inibidores proximais demonstrem potencial promissor, o uso destes inibidores como tratamento de primeira linha na HPN ainda apresenta incertezas clínicas relevantes devido aos estudos clínicos de pequena escala, pequeno prazo de acompanhamento e ausência de comparação direta com inibidores terminais em pacientes virgens de tratamento (54, 55). Além disso, há preocupações quanto à maior frequência de hemólise intravascular de escape associada aos inibidores proximais, atribuída à meia-vida mais curta dessas moléculas, à adesão variável ao tratamento e à presença de condições que amplificam a ativação do complemento, como infecções e cirurgias. Embora os eventos adversos trombóticos tenham sido baixos nos estudos iniciais, ainda há incerteza sobre a capacidade dessas terapias de oferecer proteção duradoura contra trombose – especialmente relevante para pacientes sem tratamento prévio, que poderiam se beneficiar da experiência acumulada com os inibidores de C5. Essas lacunas apontam para a necessidade de dados comparativos mais robustos antes que os inibidores do complemento proximal possam ser considerados alternativas seguras e eficazes na primeira linha terapêutica para HPN (53).

Com isto, a troca de inibidores do complemento terminal para inibidores proximais pode ser considerada em pacientes com HPN que apresentem anemia persistente associada à hemólise extravascular clinicamente significativa, especialmente quando sintomáticos ou dependentes de transfusões. Nesses casos, o perfil clínico se alinha ao dos participantes de ensaios clínicos que avaliaram terapias proximais em pacientes previamente tratados com inibidores de C5. A decisão pela troca deve ser individualizada, levando em conta as preferências do paciente, suas características clínicas e a disponibilidade terapêutica em cada região. De modo geral, os candidatos ideais à mudança são aqueles que, após 3 a 6 meses de tratamento com inibidores de C5, permanecem com anemia significativa, indicando resposta hematológica subótima, devido à hemólise extravascular, uma vez que outras causas da anemia persistente tenham sido descartadas (44, 54, 55).



Tabela 1. Principais características dos medicamentos aprovados no Brasil para o tratamento da HPN considerando o tratamento de manutenção de um paciente durante 52 semanas.

Medicamento	Mecanismos de ação	Administração	Posologia (≥ 60 kg)	Número de administrações	Miligramas	Local de administração
Eculizumabe	Inibidor terminal que se liga de forma específica à proteína <u>C5</u> do complemento, impedindo a clivagem do complemento	Intravenosa	900 mg IV, a cada 2 semanas	26	23.400	Hospitalar
Ravulizumabe			3.300 mg IV, a cada 8 semanas	7	23.100	
Crovalimabe		Subcutâneo	640 mg SC, a cada 4 semanas	13	8.840	Hospitalar ou domiciliar
Pegcetacoplane	Inibidor <u>proximal</u> que se liga à proteína <u>C3</u> do complemento, impedindo a clivagem do complemento proximal	Bomba de infusão subcutânea	1080 mg, 2 vezes por semana	104	112.320	Hospitalar ou domiciliar
Iptacopane	Inibidor <u>proximal</u> que se liga ao fator B do complemento para inibir a via alternativa de forma seletiva	Oral	200 mg VO, duas vezes por dia	728 comprimidos	20.080	Domiciliar
Danicopane	Inibidor <u>proximal</u> que se liga ao fator D do complemento para inibir a via alternativa complemento de forma seletiva	Oral e complementar ao ravulizumabe ou eculizumabe	Dose inicial 150 mg VO, três vezes por dia, com intervalos de 8h (± 2) podendo ser aumentada para 200 mg três vezes por dia, após um mínimo de 4 semanas de tratamento*	3.276 comprimidos	23.400	Domiciliar

* Considera administração de comprimidos de 50 mg (45-50).

Legenda: IV: endovenosa; SC: subcutâneo; VO: via oral

3.4. Recomendações em Diretrizes Nacionais e Internacionais

Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento da HPN no SUS (12)

No âmbito do SUS, o tratamento da HPN segue as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, publicado em 2019 e destinado ao tratamento de indivíduos maiores de 14 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de HPN realizado por citometria de fluxo (12).

Atualmente, o SUS recomenda o tratamento não medicamentoso e o medicamentoso, os quais buscam reduzir a hemólise intravascular e prevenir e tratar episódios tromboembólicos e suas complicações.

Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso mais utilizado é a transfusão sanguínea, para aumentar a concentração de hemoglobina. Além disto, este procedimento pode reduzir a hemólise através da supressão da eritropoiese normal e clonal (3, 41).

O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH-AL) é o único procedimento curativo. Contudo, o alto risco de morbimortalidade tornam a sua indicação restrita aos quadros onde há piora da evolução da doença e risco morte, especialmente falência da medula óssea com citopenias graves, evolução para mielodisplasia ou leucemia aguda, necessidade de tratamento adicional ao eculizumabe, marcada pela necessidade de hemotransfusões ou desenvolvimento de anemia aplástica grave (12).

Tratamento medicamentoso

Para o tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o manejo da doença de acordo com as manifestações clínicas, sendo alternativas viáveis o uso de corticoides, androgênios, imunossupressores, anticoagulantes e o uso de eculizumabe, visando a redução da hemólise intravascular e redução ou eliminação da necessidade de transfusões sanguíneas (12).

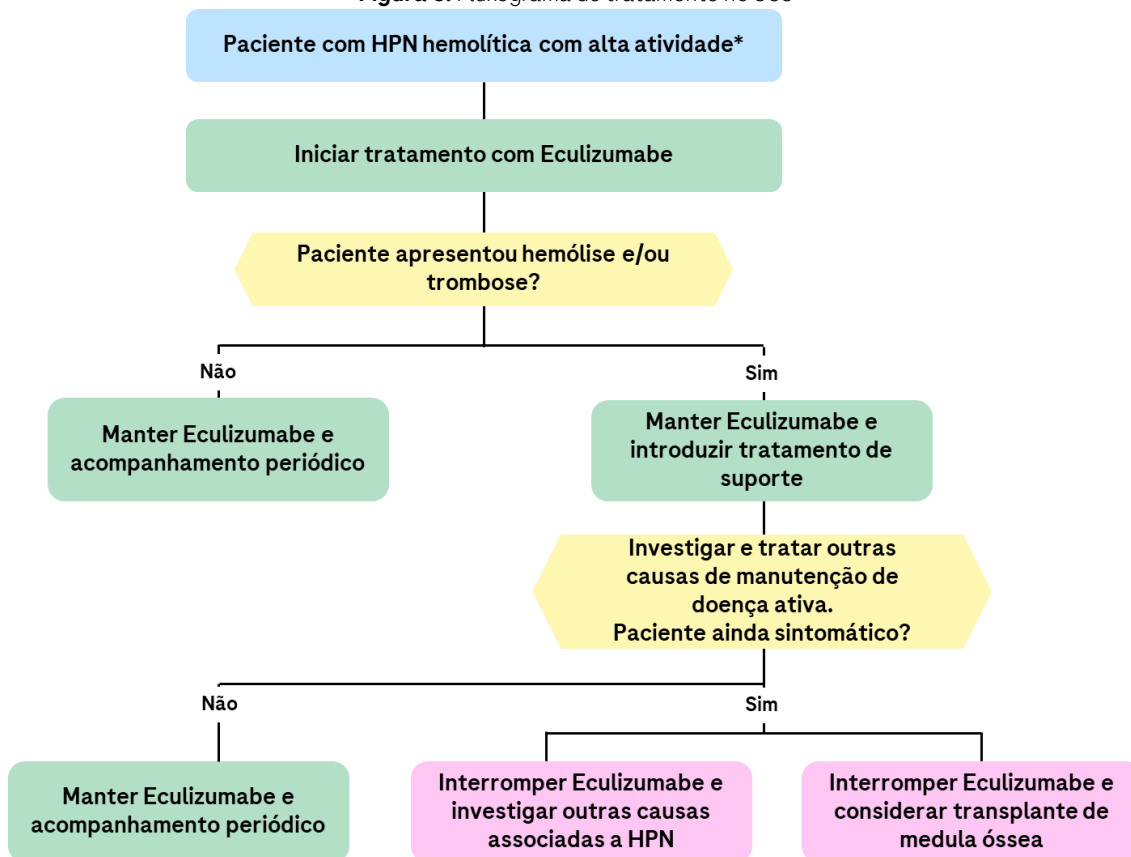
O tratamento com eculizumabe é indicado para pacientes com HPN com apresentação hemolítica e comprovação de alta atividade da doença, definida pelo nível $\geq 1,5$ vez o limite superior da normalidade de LDH, tamanho do clone de HPN $> 10\%$, além de pelo menos um dos critérios abaixo:

- Histórico de evento tromboembólico com necessidade de anticoagulação terapêutica (comprovado por exame de imagem), após afastadas outras causas de trombofilia adquiridas mais comuns, como síndrome de anticorpo anti-fosfolípide (SAAF) e neoplasia;
- Anemia crônica demonstrada por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 7 mg/dL ou por mais de uma medida de hemoglobina ≤ 10 mg/dL com sintomas concomitantes de anemia, em que outras causas além da HPN foram excluídas;
- Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35 , em que outras causas além da HPN foram excluídas;
- História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular ≤ 60 mL/min/1,73 m², em que outras causas além da HPN foram excluídas; ou
- Gestação, evidenciada por beta-HCG > 6 mUI/mL, com história prévia de intercorrência gestacional.

O eculizumabe deve ser administrado por via endovenosa, em centros de referência, por profissionais de saúde qualificados e sob supervisão médica de especialista em doenças hematopoiéticas ou renais. O tempo de administração é de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas e, a partir da quinta semana a cada duas semanas. Importante destacar que antes do início do tratamento os pacientes precisam ser vacinados contra *Neisseria meningitidis*, devido ao risco aumentado de desenvolver infecções com organismos encapsulados. Assim, a vacina meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) deve ser administrada até duas semanas antes do início do tratamento e receber o reforço da mesma a cada 5 anos. Caso o uso do eculizumabe ocorra antes da vacinação, a profilaxia antibiótica deverá ser iniciada, até pelo menos 2 semanas após a vacinação.

O referido PCDT ainda indica como tratamento medicamentoso adjuvante, e em caso de complicações, a suplementação de ácido fólico, ferro e anticoagulantes (12), conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma de tratamento no SUS



*LDH > 1,5 vezes o limite superior

Adaptado de PCDT de HPN (2019) (12)

Em março de 2024, o medicamento ravulizumabe foi incorporado ao SUS mediante atualização do PCDT vigente (51). Este medicamento de administração endovenosa a cada 8 semanas também requer de ambiente hospitalar sob monitorização de médico especialista para a sua administração. Devido a esta nova inclusão, no momento de submissão do presente dossiê, o PCDT atualizado aguarda publicação no Diário Oficial da União para entrar em vigor.

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia, e Terapia Celular (ABHH) - Cançado et al, 2021(13)

Neste consenso, os tratamentos recomendados para HPN são: cuidados de suporte, bloqueio do complemento pelo anticorpo monoclonal anti-C5 e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas para aqueles pacientes gravemente afetados devido a morbidades significativas e mortalidade. O cuidado de suporte inclui ferro, suplementação de folato, vitamina B12, além de antibiótico, glicocorticóides e imunossupressor.

Com relação ao tratamento farmacológico, o eculizumabe, representante da classe dos anti-C5, é indicado para pacientes com hemólise ($LDH \geq 1,5$ limite superior do normal), sintomáticos e com alguns destes critérios: hemoglobina menor que 7 g/dL ou menor que 10 g/dL, em pelo menos duas medidas independentes em paciente com sintomas cardíacos; trombose relacionada à HPN; complicações associadas à hemólise como disfunção renal e hipertensão pulmonar; dor abdominal e/ou disfagia e/ou disfunção erétil e gravidez (principalmente aquelas com história prévia de complicações gestacionais) (13).

Todavia, este consenso não recomenda o uso do eculizumabe em pacientes com um dos seguintes critérios: sintomas leves ou ausentes atribuíveis à hemólise; clones de granulócitos de tamanho pequeno (<30%), sem evidência de hemólise e com hemogramas normais (13).

Diretrizes internacionais

As diretrizes do grupo de Educação e Estudo da HPN (56), Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (57), International PNH Interest Group (44), Australian Government (58), Grupo Argentino de Interés en HPN (59) e BMJ Best Practice (60) recomendam eculizumabe e/ou ravulizumabe como padrão de tratamento para pacientes com HPN, demonstrando a intercambialidade entre os inibidores do complemento C5.

A *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (61) recomenda o tratamento medicamentoso com inibidores de C5 (eculizumabe, ravulizumabe ou crovalimabe) ou inibidores proximais (iptacopana ou pegcetacoplana). No entanto, este documento destaca que não há evidências suficientes para determinar quais pacientes devem ser tratados principalmente com inibição terminal do complemento (C5) ou com inibição proximal (fator B ou C3) como primeira linha de tratamento uma vez que o braço comparador do estudo que avaliou pegcetacoplana não considerou o padrão de tratamento com inibidores de complemento e o estudo que avaliou iptacopana foi um estudo fase II não randomizado.

Por sua vez, a *UK National PNH Service*, recomenda os tratamentos medicamentosos conforme descrito na Tabela 2 (62).

Tabela 2. Indicações para tratamento da HPN com inibidores de complemento, conforme *UK National PNH Service*

Tratamento	Indicação
Eculizumabe	Pacientes que preenchem qualquer uma das seguintes categorias:
Ravulizumabe	- Trombose relacionada à HPN;
Crovalimabe	- Complicações associadas à hemólise (insuficiência renal e hipertensão pulmonar) - Gravidez (e durante pelo menos 3 meses após o parto e somente eculizumabe); - HPN sintomática hemolítica (LDH >1,5xULN) com anemia (Hb <90g/dL); Os casos excepcionais em que o eculizumabe for considerado apropriado (não cumprindo os critérios acima) serão aprovados através de discussão entre as comissões.
Iptacopana	- HPN sintomática hemolítica (LDH >1,5xULN) com pelo menos uma destas condições: - Com anemia (Hb <90g/dL) ou - Com acordo entre os colegas da equipe multidisciplinar do serviço conjunto. - Complicações associadas à hemólise: falência renal ou hipertensão pulmonar. Observação: pacientes com trombose relacionada a PNH sem hemólise não são elegíveis ao tratamento com iptacopana,
Pegcetacopana	- Tratado com ravulizumabe ou eculizumabe por mais de 3 meses; - Anemia (Hb < faixa normal) não controlada com tratamento anterior - Acordo dos médicos que tratam HPN nos centros nacionais (Leeds, Kings ou Monklands).
Danicopana	- Hemólise extravascular clinicamente significativa durante o tratamento com um inibidor do componente 5 do complemento (inibidor C5)

Legenda: Hb: hemoglobina; LDH: lactato desidrogenase; PNH; ULN: limite superior da normalidade.

Adaptado de PNH, 2025 (62).

3.5. Necessidades não atendidas

A introdução do eculizumabe revolucionou o tratamento da HPN, uma vez que este tratamento é capaz de controlar a hemólise intravascular, e conseqüentemente, a trombose, diminuir a dependência transfusional, melhorar a qualidade de vida e levar a expectativa de vida para patamares próximos ao da população em geral. Com efeito, a inibição do complemento terminal se tornou padrão-ouro para o tratamento de pacientes com alta atividade hemolítica (12, 44, 56, 58–63)

Apesar da comprovada eficácia do eculizumabe no controle da hemólise intravascular e na redução de eventos trombóticos em pacientes com HPN, entre 35% e 50% dos pacientes continuam necessitando de transfusões sanguíneas regulares durante o tratamento (63). Estudos demonstraram que, mesmo durante o uso contínuo da medicação, entre 10 a 43% dos pacientes mantêm atividade residual do complemento, indicando inibição incompleta do componente C5 (64, 65). Na prática clínica, essa limitação pode exigir ajustes de dose além do regime preconizado nos protocolos, com o objetivo de obter um controle hematológico mais eficaz (66, 67).

Essa hemólise residual pode levar à recorrência de sintomas clínicos como anemia, fadiga, dor abdominal, dispneia (1, 36), trombose e disfunção renal, impactando negativamente a qualidade de vida e os desfechos clínicos dos pacientes. Em muitos casos, essas manifestações comprometem a capacidade funcional do indivíduo, inclusive para a realização de atividades diárias e de trabalho (1, 18).

Nesse contexto, ravulizumabe surgiu como uma evolução terapêutica devido à meia-vida quatro vezes maior, o que possibilita uma inibição sustentada do complemento e elimina a necessidade de ajustes frequentes de dose. Isso se traduz em menor risco de hemólise de escape e controle mais estável da doença, ao mesmo tempo em que reduz a carga terapêutica para os pacientes (68, 69).

Contudo, apesar desses avanços, ravulizumabe ainda requer administração intravenosa em ambiente controlado, com infusões programadas a cada oito semanas. Essa necessidade impõe visitas frequentes ao centro de infusão, impactando não apenas a vida do indivíduo quanto os sistemas de saúde que precisam disponibilizar profissionais capacitados, infraestrutura adequada (como cadeiras de infusão), insumos necessários para a administração e monitoramento do tratamento.

Neste sentido, um estudo transversal realizado com adultos com HPN tratados com eculizumabe ou ravulizumabe realizado na França, Alemanha e Reino Unido reportou que 85% (60/71) dos pacientes relataram impacto negativo nas suas atividades diárias e que 98% dos pacientes com emprego remunerado relataram comprometimento no trabalho, uma vez que destinam 27% do tempo laboral semanalmente ao tratamento da HPN (70).

Este impacto é observado também no estudo de Levy et al (2019) (71) que, durante dois anos avaliou a perda de produtividade de pacientes com HPN e cuidadores devido ao tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe em clínicas de infusão de sete países: França, Alemanha, Itália, Rússia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos. No período de 2 anos avaliado por este estudo, o tempo total necessário para o tratamento com eculizumabe foi de 240 minutos e com ravulizumabe de 330 minutos. (71). Com base nestes cálculos, estimou-se que a perda de produtividade dos pacientes em tratamento com eculizumabe, sem considerar o custo dos cuidadores, foi de 344 mil dólares na Rússia e 4,3 milhões de dólares nos Estados Unidos. Já com o ravulizumabe, esta perda foi de 123 mil dólares na Rússia e de 1,5 milhões dólares nos Estados Unidos. Vale destacar que o impacto na perda de produtividade aumentou 10% quando considerado o custo do cuidador (71).

No contexto brasileiro, um estudo realizado com base nos dados do DATASUS em 2024 avaliou a distância percorrida pelos pacientes brasileiros até o centro de infusão para receber o tratamento medicamentoso. Foram identificados 376 pacientes em tratamento com eculizumabe entre janeiro de 2023 e fevereiro de 2024, dentre os quais 55% precisam se deslocar a outro município para realizar a infusão, percorrendo em média 101 km até o centro de infusão (72).

Outro estudo brasileiro avaliou a perda de produtividade relativa ao tratamento, apontando que um paciente em tratamento com eculizumabe precisa disponibilizar anualmente 93,2 horas para realizar

o tratamento e 27 horas para o tratamento com ravulizumabe (73). Isto implica uma perda de produtividade de 2,5 e 0,7 salários mínimos ao ano, respectivamente (considerando o salário médio real de R\$2.846,00 e 40 horas de trabalho durante 52 semanas ao ano) (74).

Principalmente no contexto de doenças crônicas que necessitam de tratamento ao longo da vida, como a HPN, a administração intravenosa do tratamento é relatada como frustrante e onerosa, tornando as alternativas atualmente disponíveis subótimas por afetarem as atividades escolares, o trabalho e o lazer de pacientes e cuidadores (Kaiser 2020) (75), impactando diretamente a qualidade de vida.

Neste sentido, a disponibilização de opções terapêuticas com uma via de administração mais simples, de posologia mais espaçada, menor tempo de administração e que permita ao paciente receber o tratamento fora do ambiente ambulatorial, como o crovalimabe, representa um avanço significativo. Essa abordagem oferece maior conveniência e comodidade a todos os envolvidos.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Ficha Técnica

Tipo: Medicamento (anticorpo monoclonal recombinante humanizado baseado na imunoglobulina G1 [IgG1] que se liga especificamente, com alta afinidade ao componente 5 [C5] do sistema de complemento).

Princípio ativo: crovalimabe

Nome comercial: Piasky[®]

Apresentação: Solução para infusão via intravenosa (IV) ou solução injetável via subcutânea (SC). Cada embalagem contém 1 (um) frasco-ampola de uso único contendo 340 mg de crovalimabe em 2 mL de solução.

Detentor do registro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: Genentech, Inc., South San Francisco, EUA ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha, importado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação: Piasky[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e peso corporal de pelo menos 40 kg.

Indicação proposta: Tratamento da HPN em pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg virgens de tratamento ou que já receberam tratamento prévio com inibidores de C5.

Mecanismo de ação: Piasky[®] é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado baseado na imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga especificamente, com alta afinidade ao componente 5 (C5) do sistema de complemento, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e, desta forma, evitando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC). Piasky[®] causa a inibição da atividade da via terminal do complemento. Em pacientes com HPN, Piasky[®] inibe a hemólise intravascular mediada pela via terminal do complemento. A inibição da atividade na via terminal do complemento (CH50 conforme medida pelo Imunoensaio de Lipossomas [LIA]) foi obtida imediatamente ao final da infusão inicial de Piasky[®] e foi mantida ao longo da duração do tratamento. Semelhantemente, as concentrações médias de C5 livre reduziram a níveis baixos (<0,0001 g/L) em comparação ao basal e permaneceram baixas durante o período de tratamento. Níveis de C5 livre e CH50 foram semelhantes entre os pacientes adultos e

pediátricos tratados com Piasky®. A autorreciclagem do anticorpo, chamada SMART-Ig – *Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology*, permite a inibição rápida e sustentada do complemento com a administração de pequeno volume (76, 77).

Posologia e Forma de Administração: O regime de dose recomendado consiste em uma dose de ataque administrada por infusão intravenosa (no dia 1), seguida de quatro doses adicionais de ataque semanais administradas por injeção subcutânea (nos dias 2, 8, 15 e 22). Recomenda-se que todas as doses de ataque sejam realizadas em estabelecimentos de saúde. A dose de manutenção tem início no Dia 29 e é, então, administrada a cada 4 semanas por injeção subcutânea. As doses a serem administradas devem ter como base o peso corporal do paciente, conforme mostrado no Quadro 2.

Para os pacientes que realizam a troca de tratamento com outro inibidor de complemento para Piasky®, a primeira dose de ataque IV de Piasky® deve ser administrada no momento da próxima administração programada do inibidor de complemento. A administração de doses de ataque e doses de manutenção SC adicionais de Piasky® seguirá de acordo com o cronograma apresentado no Quadro 2. A administração da infusão por via IV deve ser preparada e realizada por um profissional de saúde e a administração SC pode ser realizada pelo paciente ou cuidador.

Quadro 2. Regime de Dose de Piasky® com base no peso corporal

Peso Corporal	≥ 40 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
Doses de Ataque		
Dia 1	1000 mg (IV)	1500 mg (IV)
Dias 2, 8, 15, 22	340 mg (SC)	340 mg (SC)
Dose de Manutenção		
Dia 29 e, posteriormente, Q4Wa	680 mg (SC)	1020 mg (SC)

IV = intravenoso; SC = subcutâneo. ^a Q4W = a cada 4 semanas.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade (reação alérgica) conhecida ao crovalimabe ou quaisquer dos excipientes; pacientes com infecção por *Neisseria meningitidis* não solucionada; pacientes que não foram vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que o riscos de adiar o tratamento com Piasky® superem os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Nesses casos, o tratamento profilático com antibióticos adequados deve ser administrado desde o início do tratamento com Piasky® até 2 semanas após a vacinação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Advertências e Precauções:

- Infecção meningocócica: o mecanismo de ação de Piasky® pode aumentar a suscetibilidade de infecções meningocócicas para o paciente (sepse e/ou meningite). Por este motivo, todos os pacientes devem ser vacinados com uma vacina meningocócica tetravalente por pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose do medicamento. Se for indicada uma terapia imediata com Piasky® em pacientes não vacinados, as vacinas necessárias devem ser administradas o quanto antes e os pacientes devem receber antibióticos profiláticos a partir do momento que iniciarem o tratamento com Piasky® e até 2 semanas após a vacinação. Os pacientes devem manter a vacinação atualizada de acordo com as diretrizes locais vigentes para esquemas de vacinação.
- A vacinação pode não ser suficiente para evitar uma infecção meningocócica. Deve-se considerar o uso profilático de antibióticos com base nas diretrizes locais. Todos os pacientes devem ser monitorados para sinais iniciais de infecção meningocócica, avaliados imediatamente se há suspeita de infecção e tratados com os antibióticos adequados, se necessário. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais e sintomas e o que precisam fazer para obter atendimento médico imediato.
- Outras infecções graves que não sejam infecções meningocócicas: Em razão de seu mecanismo de ação, a terapia com Piasky® deve ser administrada com cautela em pacientes com infecção sistêmica ativa. Os pacientes podem ter um aumento na suscetibilidade às infecções, principalmente com espécies de *Neisseria* e outras bactérias encapsuladas. Vacinas para a prevenção de infecções por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) devem ser administradas de acordo com as diretrizes locais. Se a terapia com Piasky® for administrada nesses pacientes, estes devem ser monitorados para sinais e sintomas de agravamento da infecção.
- Reações transitórias de complexos imunes: A formação transitória de imunocomplexos ocorre em pacientes que alternam entre anticorpos monoclonais inibidores do complemento que se ligam a diferentes epítomos de C5. Em alguns pacientes, a formação destes complexos pode resultar em reações mediadas por complexos imunes do Tipo III, também referidas como reações transitórias de complexos imunes.

Pacientes que nunca foram tratados previamente com um inibidor de C5 ou pacientes cujo tratamento prévio com inibidor de C5 já foi depurado do organismo não estão sob risco de reações transitórias do complexo imune. Estudos clínicos com Piasky® relataram eventos adversos, leves ou moderados, de reações transitórias de complexos imunes.

- Reações relacionadas à infusão ou à injeção: A administração de Piasky® pode causar reações relacionadas à infusão ou reações sistêmicas relacionadas à injeção dependendo da via de administração. Essas reações podem incluir reação alérgica ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), mas também uma variedade de outros sintomas como cefaléia ou dor muscular.

4.2. Preço proposto

O preço proposto para fins desta proposta de incorporação federal é de R\$36.700,00 por unidade, considerando um desconto de 53,58% sobre o Preço Fábrica 18% ICMS (PF 18%) e de 40,85% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo 18% ICMS (PMVG 18%), conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	PF 18%* (R\$)	PMVG 18%* (R\$)	Preço proposto para incorporação** (R\$)	Redução do preço em relação ao PF 18% (R\$)
Frasco ampola de 340 mg	79.065,45	62.042,66	36.700,00	53,58%

*Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) conforme lista de preços de 09/05/2025 (78)

**Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

4.3. Informações sobre a tecnologia proposta

O crovalimabe é um anticorpo monoclonal anti-C5 desenvolvido com a tecnologia inovadora de autorreciclagem SMART-Ig, que permite uma eficácia sustentada aliada a uma via de administração conveniente. Sua formulação possibilita injeções subcutâneas de baixo volume, que podem ser autoadministradas ou aplicadas por um cuidador ou profissional de saúde em apenas alguns minutos a cada 4 semanas (76, 79, 80).

Essa tecnologia avançada visa garantir uma ação prolongada com maior comodidade para o paciente, representando uma alternativa promissora em relação às terapias infusionais.

O esquema posológico simplificado de crovalimabe pode reduzir pela metade (13 *versus* 26) o número de administrações em 52 semanas na fase de manutenção do tratamento em comparação ao eculizumabe (49, 50). O ravulizumabe, por sua vez, necessita de 7 administrações anuais, porém ainda requer que o paciente se desloque até o centro de infusão (48). Desta forma, o tratamento com crovalimabe oferece às pessoas com HPN uma nova opção para manterem o controle da doença com maior independência e liberdade em suas vidas (81, 82).

Além disso, o crovalimabe proporciona uma redução significativa no volume total de medicamento administrado anualmente, com redução mínima de 344% no volume a ser administrado/transportado/armazenado e de 196% no número de frascos a serem utilizados/transportados/armazenados, quando comparado ao ravulizumabe (83).

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1. Objetivo

O objetivo desta seção é apresentar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de crovalimabe, em relação à eficácia e segurança, para o tratamento da HPN.

5.2. Metodologia

Para a elaboração deste dossiê, a busca por evidências científicas foi norteada pela seguinte pergunta (acrônimo PICOS) descrita no Tabela 4.

Crovalimabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna?

Tabela 4. Acrônimo PICOS

População	Pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna
Intervenção	Crovalimabe
Comparador	Sem restrição
Desfecho (outcome)	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia: Transfusões evitadas; Controle de hemólise; Hemólise de escape (HE); Estabilização de hemoglobina; - Segurança: Eventos adversos (EAs) graves e não graves, Impacto na fadiga pelo escore FACIT-Fadiga, Impacto da infusão; - Preferência do paciente; - Desfechos de qualidade de vida.
Tipo de estudo (Study design)	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase 3 e estudos observacionais, publicados na íntegra e/ou publicados apenas em formato de resumo.

Elaborado pelo autor.

Foram elegíveis neste documento estudos clínicos de fase 3 publicados que tenham avaliado o uso de crovalimabe em pacientes com HPN que são virgens de tratamento ou que já realizaram tratamento prévio com inibidores de C5 e que tenham apresentado ao menos um dos seguintes desfechos: eficácia (transfusões evitadas; controle de hemólise; hemólise de escape; estabilização de hemoglobina); segurança (eventos adversos graves e não graves, impacto da fadiga pelo escore FACIT-fadiga, impacto da infusão); preferências do paciente e qualidade de vida (vide Tabela 4).

Os critérios de exclusão foram: Estudos *in vitro* ou em modelo animal, estudos de fase 1 e 2, opiniões de especialistas, resumos de congresso, pôsteres, estudos sem braços comparadores e revisões narrativas foram excluídos. Outros estudos importantes para o tema, mas que não satisfizeram a PICOS, foram avaliados caso a caso e, se relevantes, foram incluídos como “evidências adicionais” em seção própria.

A partir da questão de pesquisa, foram estruturadas estratégias para buscas sistemáticas na literatura com descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção e comparadores (Tabela 5).

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados Medline (PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL no dia 26 de maio de 2025, sem restrição de idioma, sendo adequada a estratégia para cada base de dados pesquisada, considerando as respectivas linguagens e utilização de filtros validados (se disponíveis). Buscas manuais foram conduzidas para recuperar publicações em formato de resumo daquelas não encontradas nas bases de dados supracitadas.

A revisão sistemática foi elaborada conforme as recomendações da Cochrane (84) e reportada de acordo com as orientações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (85).

As publicações recuperadas das bases de dados foram adicionadas ao Rayyan® (86) para remoção de duplicatas e seleção dos estudos por dupla de revisores de forma independente e cegada. As divergências entre os revisores foram resolvidas através de consenso com um terceiro especialista.

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados mediante a ferramenta *Risk of Bias versão 2.0* (RoB 2.0) (87) e a certeza do conjunto das evidências dos estudos incluídos utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (88).

Tabela 5. Estratégia de busca realizada no dia 26 de maio de 2025

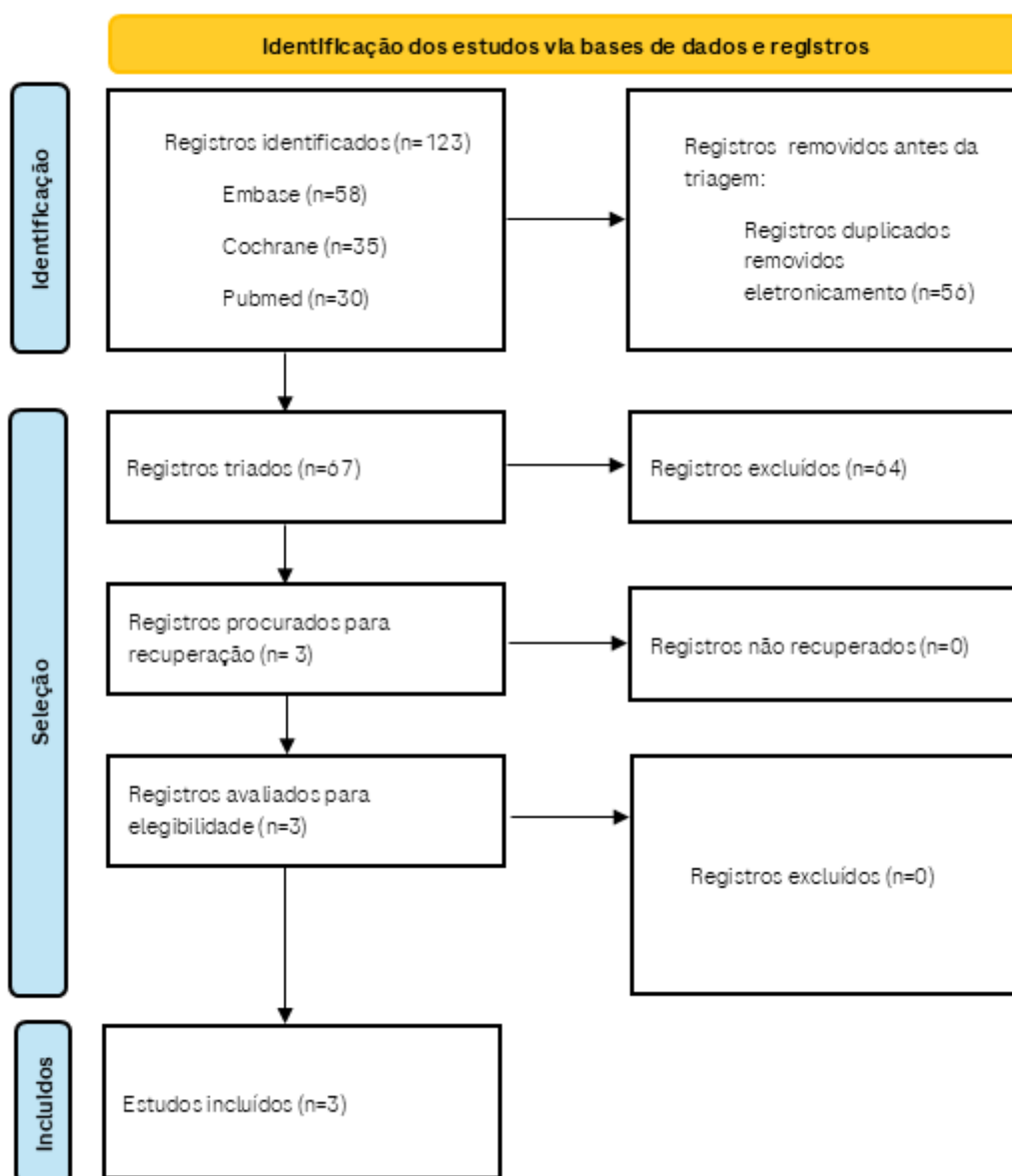
Base	Estratégia de busca	Estudos encontrados
MedLine (via PubMed)	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("Paroxysmal"[Title/Abstract] AND "Hemoglobinuria"[Title/Abstract]) OR ("Paroxysmal"[Title/Abstract] AND "Nocturnal"[Title/Abstract]) OR "marchiafava micheli syndrome"[Title/Abstract] OR "marchiafava micheli syndrome"[Title/Abstract] OR "PNH"[Title/Abstract]) AND ("Crovalimab"[All Fields] OR "piasky"[All Fields])	30
COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees</p> <p>#2 ("Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal"):ti,ab,kw OR ("Marchiafava-Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Marchiafava Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Syndrome, Marchiafava-Micheli"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal"):ti,ab,kw OR ("Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold"):ti,ab,kw OR ("Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal"):ti,ab,kw</p> <p>#3 ("crovalimab"):ti,ab,kw OR ("piasky"):ti,ab,kw</p> <p>#4 #1 OR #2</p> <p>#5 #4 AND #3</p>	35
EMBASE	(('paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal':ti,ab,kw OR 'marchiafava-micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'marchiafava micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'syndrome, marchiafava-micheli':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, nocturnal':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, nocturnal paroxysmal':ti,ab,kw OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal cold':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, cold':ti,ab,kw OR 'cold paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, cold paroxysmal':ti,ab,kw) AND 'crovalimab':ti,ab,kw OR 'piasky':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	58

Elaborado pelo autor.

5.3. Resultados

Foram identificadas 123 publicações, após remoção dos 56 estudos duplicados, 67 estudos foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade. Destes, três foram selecionados para leitura na íntegra, sendo os mesmos incluídos para compor o corpo de evidências deste dossiê (Figura 4). Foram incluídos três ensaios clínicos, dois deles avaliando o crovalimabe em comparação à eculizumabe e um sem braço comparador (81, 89, 90).

Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática conduzida



Adaptado de Page et al, 2020 (85)

Tabela 6. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura

Autor (ano)	Tipo de estudo	Perfil de pacientes e total incluídos (N)	Comparadores (n)	Principais resultados
Röth A et al., 2024 (89)	ECR	Pacientes com HPN virgens de tratamento (N=204)	Crovalimabe (n=135) Eculizumabe (n=69)	<ul style="list-style-type: none"> - Controle de hemólise: 79,3 vs 79 (diferença de 1,0, IC 95% 0,6 - 1,8) - Transfusões evitadas: 65,7 vs 68,1 (diferença -2,8, IC 95% -15,7 - 11,1) - Hemólise de escape: 10,4 vs 14,5 (diferença de -3,9, IC 95% -5,3 - 14,8) - Hemoglobina estabilizada: 63,4 vs 60,9 (diferença de -2,2, IC 95% -11,4 - 16,3) - Fadiga: 7,8 vs 5,2 (diferença 2,6, IC 95% 0,7 - 4,6)
Scheinberg P et al., 2024 (81)	ECR	Pacientes com HPN tratados previamente (N=89)	Crovalimabe (n=45) Eculizumabe (=44)	<ul style="list-style-type: none"> - Controle de hemólise: 92,9 vs 93,7 (diferença 0,88, IC 95% 0,28 - 2,77) - Transfusões evitadas: 31 vs 29, IC95% -16,7 - 19,9) - Hemólise de escape: 4 vs 5 (diferença -3,5, IC 95% -19,2 - 11,7) - Hemoglobina estabilizada: 23 vs 26 (diferença -10,8, IC 95% -30,8 - 10,4) - Fadiga: 1,1 - 2,6 (diferença 3,7, IC 95% 0,1 - 7,4)
Hui L et al., 2023 (90)	EI	Pacientes com HPN virgens de tratamento (N=51)	Crovalimabe (n=51)	<ul style="list-style-type: none"> - Controle de hemólise: 78,7 (IC 95% 67,8 - 86,6) - Transfusões evitadas: 51% (IC 95% 34,3 - 65,1) - Fadiga: 8,8 (IC 95% 6,0 - 11,6) - 71% dos pacientes apresentaram melhora de > 5 pontos na escala

ECR: Ensaio clínico randomizado; EI: Estudo intervencional; HPN: Hemoglobinúria Paroxística Noturna; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Descrição dos estudos incluídos

Röth A et al, 2024 (89)

O COMMODORE 2 (89) é um ensaio clínico controlado fase 3, aberto, randomizado na proporção 2:1 e multicêntrico que incluiu 65 centros de 25 países para avaliar a não-inferioridade do crovalimabe quando comparado ao eculizumabe em pacientes com HPN ≥ 18 anos, com peso corporal ≥ 40 kg, LDH $\geq 2 \times$ ULN e que não realizaram tratamento prévio com inibidores de complemento C5. O Brasil foi um dos países no qual este estudo foi conduzido, contemplando 8 pacientes em 3 centros de pesquisa.

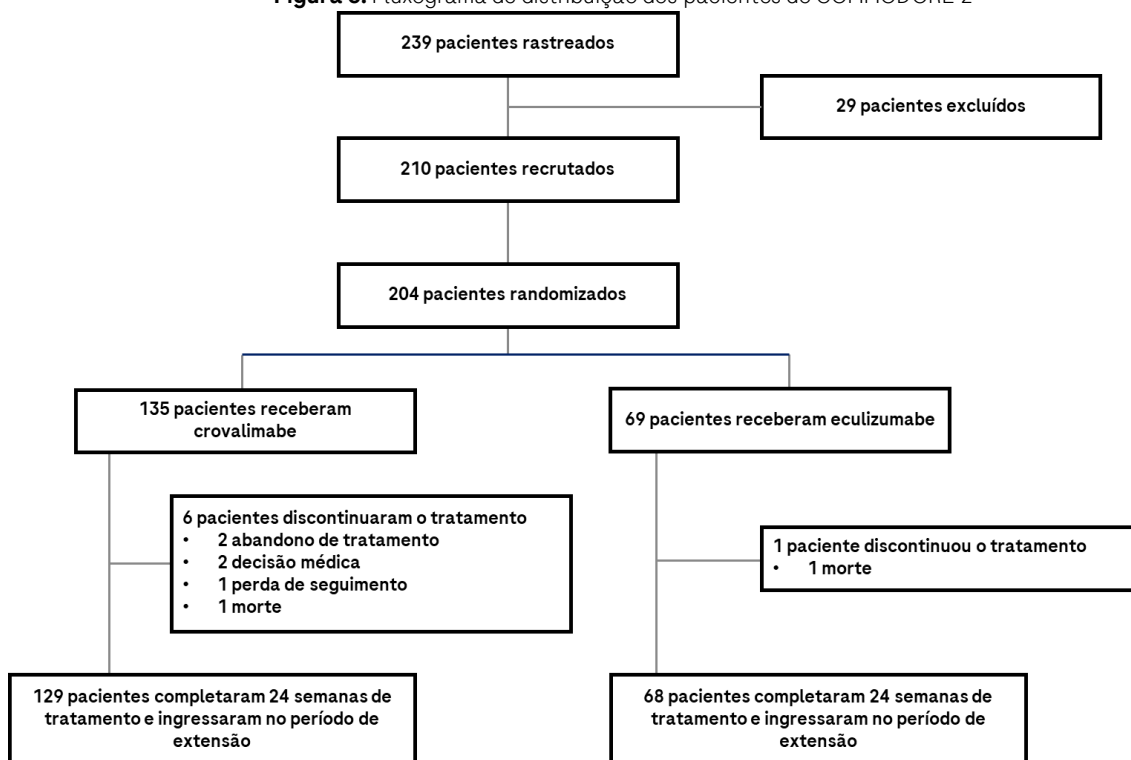
Os desfechos avaliados foram:

- **Desfechos coprimários:**
 - Proporção de pacientes com hemólise controlada comprovada mediante resultados de LDH $< 1,5 \times$ ULN, entre as semanas 5 e 25;
 - Proporção de pacientes que não necessitaram de transfusões sanguíneas desde o início do tratamento até a semana 25.
- Desfechos secundários, avaliados desde o início do tratamento até a semana 25:
 - Proporção de pacientes sem hemólise de escape;
 - Proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada;
 - Mudança significativa da fadiga.

Além destes desfechos, foram avaliados desfechos de segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e preferência do paciente.

Foram incluídos 204 pacientes, dos quais 135 receberam tratamento com crovalimabe e 69 com eculizumabe. Destes, 95,6% (n=129) completaram as 24 semanas de tratamento e ingressaram no período de extensão do estudo, em que os pacientes poderiam escolher, junto ao médico, continuar o tratamento ou mudar de eculizumabe para o tratamento com crovalimabe (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma de distribuição dos pacientes do COMMODORE 2



Adaptado de Röth A et al, 2024 (89).

As características basais dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 7 a seguir:

Tabela 7. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 2

Características	Crovalimabe (n = 135)	Eculizumabe (n = 69)
Idade, mediana (variação)	36 (18 - 76)	38 (17 - 78)
≥18 anos, n (%)	135 (100)	67 (97,1)*
Sexo masculino, n (%)	77 (57,0)	35 (50,7)
Etnia ou raça, n (%)		
Asiática	86 (63,7)	51 (73,9)
Negra/Africana Americana	3 (2,2)	1 (1,4)
Branca	45 (33,3)	16 (23,2)
Desconhecida	1 (0,7)	1 (1,4)
Peso corporal, mediana (variação), kg	66 (42,0-140,3)	62 (47,0 - 122,0)
LDH central, média (DP), × ULN	7,6 (3,4)	7,8 (3,5)
Nível local LDH, n (%) [†]		
≥2 a ≤4 × ULN	24 (17,7)	11 (15,9)
>4 × ULN	111 (82,8)	58 (84,1)
Hemoglobina, mediana (Variação), g/L [†]	85,0 (63,0 - 135,0)	87,0 (58,0 - 810,0)
Unidades de bolsas de sangue transfundidas ≤12 meses prévios ao estudo, média (DP) [§]	6,5 (8,3)	6,6 (8,7)
≥1 unidades, n (%)	103 (77,4)	50 (73,5)
Unidades de bolsas de sangue recebidas nos 6 meses anteriores à randomização, n (%) [†]		
0 unidades	33 (24,4)	17 (24,6)
>0 a ≤6 unidades	68 (50,4)	34 (49,3)
>6 unidades	34 (25,2)	18 (26,1)
Tamanho do clone de HPN, mediana (variação), %		
Eritrócitos	25,1 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 - 88,9)

Granulócitos	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Monócitos	90,8 (42,5 - 100)	95,1 (41,5 - 99,9)
Histórico de condições relacionadas à HPN, n (%)		
Anemia aplásica	53 (39,3)	26 (37,7)
Eventos vasculares graves	21 (15,6)	10 (14,5)
Síndrome Mielodisplásica	6 (4,4)	6 (8,7)

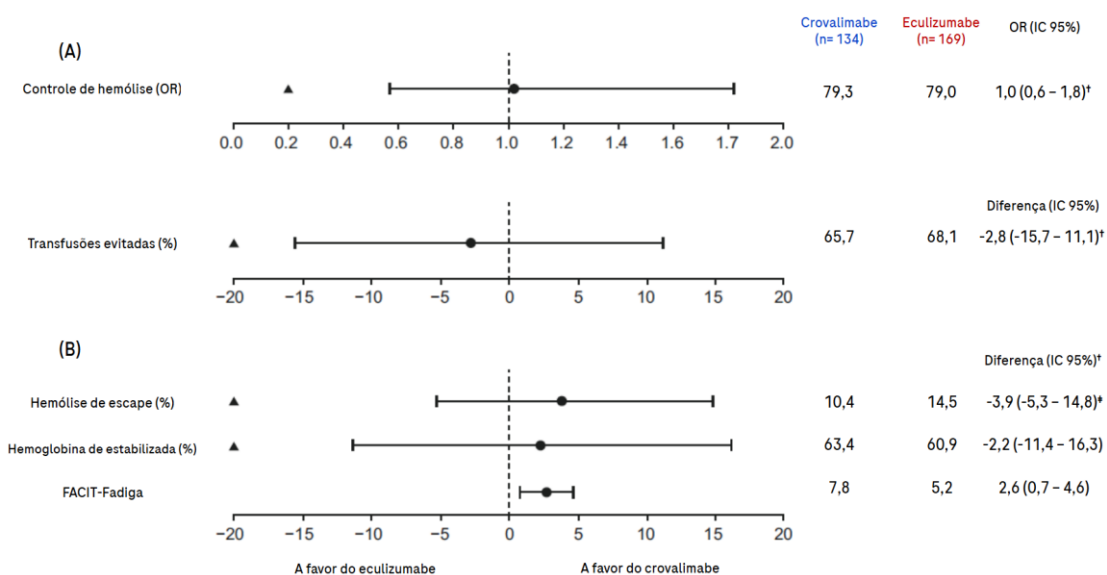
Apenas os doentes com dados disponíveis foram incluídos nos cálculos das percentagens. SD, desvio padrão. * Dois doentes com 17 anos de idade foram aleatorizados para o grupo tratado com ecuzumabe. †Fatores de estratificação. ‡O valor máximo basal de hemoglobina no grupo tratado com ecuzumabe de 810 g/l foi o resultado de uma introdução de dados incorreta. §Três doentes no grupo tratado com crovalimabe e dois no grupo tratado com ecuzumabe tinham dados faltantes. ¶Dois doentes no grupo tratado com crovalimabe e um doente no grupo tratado com ecuzumabe tinham dados em falta.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; LDH: lactato desidrogenase; ULN: limite superior do normal, DP: Desvio padrão.

Adaptado de Röth A et al, 2024 (89).

O estudo demonstrou que o crovalimabe é não-inferior ao ecuzumabe para os desfechos coprimários e secundários. Na análise descritiva de fadiga, ambas as medicações excederam o limiar de ≥ 5 pontos para melhora clinicamente significativa, sendo que o grupo tratado com crovalimabe apresentou um incremento de 2,6% para este desfecho em relação ao ecuzumabe (Figura 6 e Figura 7).

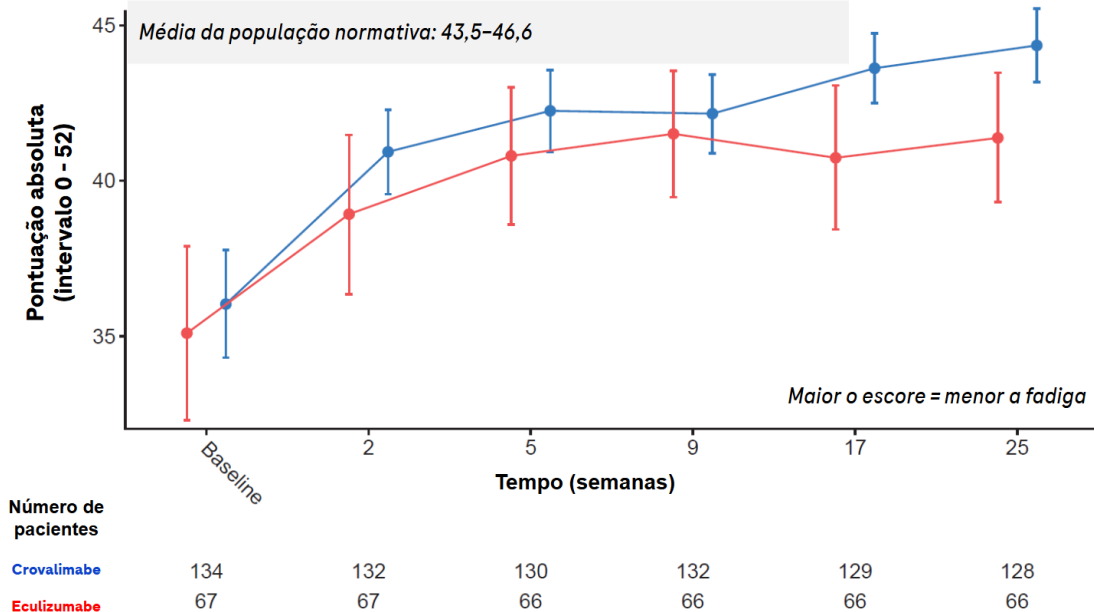
Figura 6. Efeito do tratamento para os desfechos de eficácia coprimários e secundários



(A) Diferença do tratamento (IC 95%) é estimado para crovalimabe vs ecuzumabe. Para o desfecho de controle de hemólise é exibida a razão de chances (OR) estimada com IC de 95%. Para o desfecho de transfusões evitadas, foram estimadas as diferenças ponderadas dos tratamentos em percentagem, com IC de 95%. (B) Para os desfechos secundários, a hemólise de escape e a hemoglobina estabilizada, foram calculadas as diferenças ponderadas (IC 95%) em percentagem com IC 95%. Para o desfecho fadiga, as diferenças na alteração média ajustada desde o início do estudo até à semana 25 com IC de 95%. * Um doente não teve uma avaliação de LDH pós-basal; assim, apenas 134 doentes foram analisados quanto à eficácia. †O triângulo preto indica a margem de não-inferioridade. ‡Estima-se a diferença no tratamento para crovalimabe versus ecuzumabe, exceto para hemólise de escape, no qual se estima a diferença de tratamento entre ecuzumabe e crovalimabe.

Adaptado de Röth A et al, 2024 (89).

Figura 7. Médias das pontuações FACIT-Fadiga durante o período de tratamento primário



A média dos escores FACIT-Fadiga na população normativa foi estimada entre 43,5-46,6. As linhas representam os valores médios em cada visita e as barras representam os ICs de 95%. Os escores variam de 0 a 52, com escores mais altos indicando menos fadiga severa.

Adaptado de Röth A et al, 2024 (89).

Na análise de segurança, ambos os grupos apresentaram uma taxa de EAs similar, 77,8% para crovalimabe e 79,7% para eculizumabe nas primeiras 25 semanas. Destes eventos, o mais comum foi o relacionado à infusão, ocorrendo em 15,6% e 13,0% pacientes no grupo crovalimabe e eculizumabe, respectivamente. Todas as reações relacionadas à infusão foram leves ou moderadas em gravidade e ocorreram durante ou dentro de 24 horas após a infusão. O EA mais comum relacionado ao tratamento foi a dor de cabeça, sendo 13,3% para crovalimabe e 8,7% para eculizumabe. Ao longo do estudo, apenas um paciente de cada grupo desistiu do tratamento devido a EAs, sendo um paciente com trombocitopenia relacionada ao tratamento no grupo tratado com crovalimabe. Nenhum paciente teve infecção meningocócica (Tabela 8).

Tabela 8. Resumo dos resultados sobre segurança e os eventos adversos (EA) mais comuns

	Crovalimabe (n = 135)	Eculizumabe (n= 69)
Duração do tratamento, média (Intervalo), semanas ^a	19,7 (0,1 - 23,1)	22,0(6,1 - 26,1)
Número de doentes com >1 EA n (%)		
Qualquer EA	105 (77,8)	55 (79,7)
Qualquer EA, ocorrência >10% dos pacientes em qualquer grupo		
Reação no local de infusão ^b	21 (15,6)	9 (13,0)
Contagem de neutrófilos reduzida	17 (12,6)	7 (10,1)
Contagem de leucócitos diminuída	16 (11,9)	7 (10,1)
Hipocaliemia	15 (11,0)	9 (13,0)
Pirexia	12 (8,9)	7 (10,1)

Infecção no trato respiratório superior	11 (8,1)	9 (13,0)
Hipocalcemia	8 (5,9)	7 (10,1)
EA relacionado com o tratamento, qualquer grau	45 (33,3)	24 (34,8)
EA Grau 3-5	24 (17,8)	17 (24,6)
EA levando à morte ^c	2 (1,5)	1 (1,4)
EA grave	14 (10,4)	9 (13,0)
EA grave relacionado ao tratamento	4 (3,0)	1 (1,4)
EA que leva à modificação da dose do tratamento	5 (3,7) ^d	3 (4,3) ^e
EA causando descontinuação do tratamento causando descontinuação do tratamento	1 (0,7)	1 (1,4)

^aDuração do tratamento foi calculada como a data da última administração do fármaco em estudo menos a data da primeira administração do fármaco em estudo mais um dia. ^bNão inclui reações no local da injeção, que ocorreram em 5,2% (7/135) dos doentes tratados com crovalimabe e em zero doentes tratados com eculizumabe. ^cOs acontecimentos adversos que levaram à morte foram hemorragia do trato respiratório (n = 1) e infarto do miocárdio (n = 1) no grupo de crovalimabe e acidente vascular cerebral isquêmico (n = 1) no grupo tratado com eculizumabe. ^dNo grupo tratado com crovalimabe, cinco doentes apresentaram, no total, quatro EAs (dois acontecimentos de COVID- 19 e um acontecimento de pancitopenia e reação relacionada com a perfusão) que levaram à interrupção da dosagem, um EA (náuseas) que levou à redução da dose e dois EAs (um acontecimento de sensação de frio e arrefecimento periférico) que levaram ao aumento da dosagem. ^eNo grupo tratado com eculizumabe, três doentes apresentaram, no total, três EAs (sépsis, colecistite crônica e COVID- 19) que levaram à interrupção da dose.

Legenda: EA: Evento adverso.

Adaptado de Röth A et al, 2024 (89).

Foi realizada uma análise exploratória para avaliar a preferência dos pacientes pelo crovalimabe em comparação com o eculizumabe. Esta análise incluiu pacientes que foram inicialmente randomizados para o grupo de eculizumabe e que, após o período de avaliação, trocaram o tratamento para o crovalimabe. Após 17 semanas de tratamento com crovalimabe 84,2% (n= 32/38) dos pacientes preferiram crovalimabe, 10,5% (n= 4/38) preferiram eculizumabe e dois indicaram não ter preferência por um dos tratamentos. Dentre os motivos apontados para a preferência por crovalimabe, os pacientes destacaram “a via de administração ser mais fácil”, “o fato de realizar menos visitas hospitalares para realizar o tratamento” e “tempo para administrar o tratamento ser mais rápido”.

Com relação à autoadministração de crovalimabe, na semana nove, 17,1% dos pacientes ou cuidadores realizavam as aplicações subcutâneas. Esta proporção aumentou para quase o dobro (31,0%) na semana 25. Após a mesma, as administrações pelo paciente ou cuidador aumentaram, com um aumento geral de aplicações fora do ambiente ambulatorial. Não houve erros de medicação especificamente devido à autoadministração durante o estudo.

O estudo COMMODORE 2 demonstrou que o crovalimabe é não-inferior ao eculizumabe nos desfechos coprimários e secundários, sendo considerado seguro e eficaz para pacientes que não realizaram tratamento prévio com inibidores de C5. O estudo também apontou a preferência dos

pacientes pelo crovalimabe dada a facilidade de aplicação e menor tempo de administração, além de permitir a autoaplicação, que ocorreu sem erros durante o estudo.

Scheinberg P et al., 2024 (81)

O COMMODORE 1 (81) é um ensaio clínico controlado fase 3, em andamento, aberto, randomizado na proporção 1:1 e multicêntrico que incluiu 70 centros de 25 países para avaliar a segurança, farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia exploratória do crovalimabe em pacientes com HPN (≥ 18 anos, com peso corporal ≥ 40 kg) que apresentavam controle adequado da hemólise intravascular com o uso de eculizumabe. Os pacientes incluídos recebiam 900mg de eculizumabe a cada duas semanas por pelo menos 24 semanas, antes da administração de crovalimabe e apresentavam LDH $\geq 1,5 \times$ ULN, no momento da triagem. O Brasil foi um dos países no qual este estudo foi conduzido, contemplando 23 pacientes em 9 centros de pesquisa.

O estudo COMMODORE 1 foi inicialmente projetado para incluir aproximadamente 200 pacientes com HPN nos braços randomizados para avaliar a eficácia do crovalimabe *versus* eculizumabe e aproximadamente 50 pacientes com HPN no braço não randomizado. No entanto, devido à evolução do cenário do tratamento e ao fato do estudo ter sido desenvolvido durante a pandemia de COVID-19, a randomização foi encerrada em 2022. Assim, os desfechos de eficácia tornaram-se exploratórios e a segurança o objetivo principal do estudo. O tamanho da amostra para esse braço não randomizado foi aumentado e os pacientes seguem em acompanhamento.

O estudo teve um período de triagem de 4 semanas, seguido do período de tratamento de 24 semanas de tratamento com crovalimabe ou eculizumabe, conforme randomização. O estudo foi seguido por um período de extensão, durante o qual os pacientes randomizados para crovalimabe puderam continuar com este medicamento e aqueles randomizados para eculizumabe puderam optar pela utilização do crovalimabe.

Os desfechos avaliados foram:

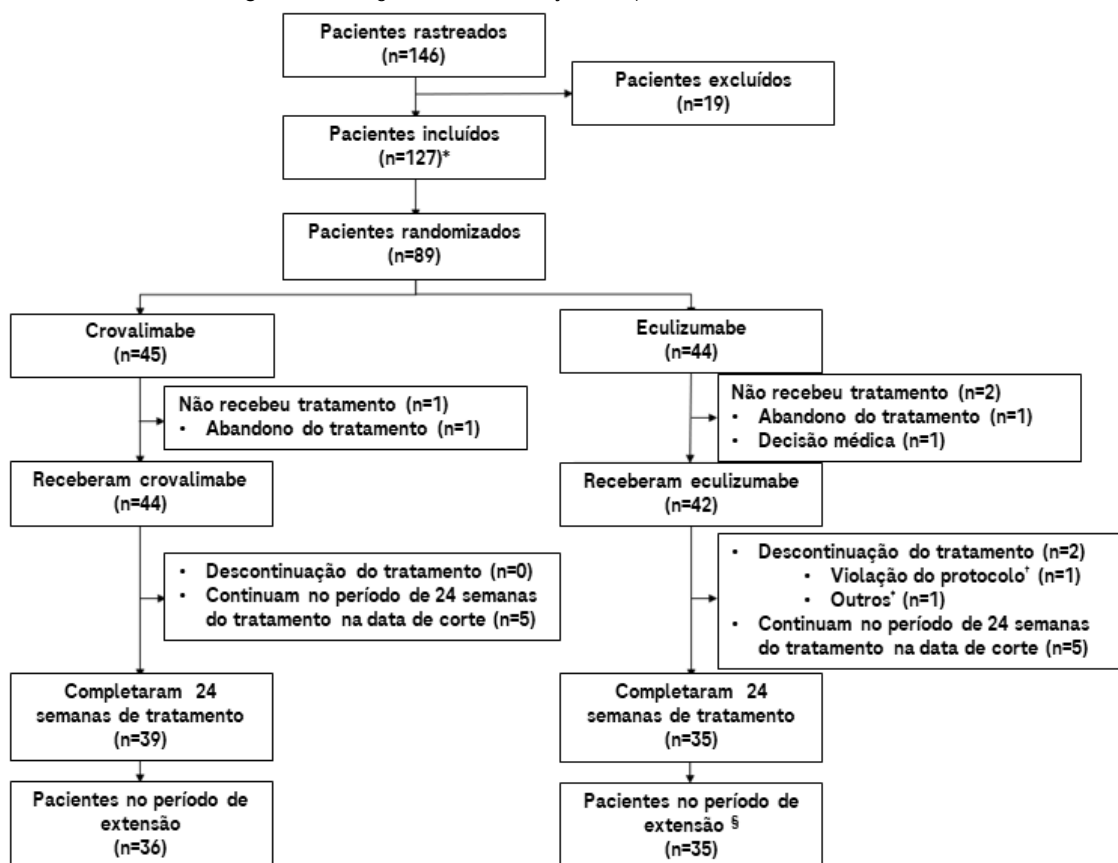
- Desfechos primários:
 - Segurança;
 - Incidência e severidade de eventos adversos;
 - Incidência e severidade de reações decorrentes da administração;
 - Incidência e severidade das manifestações clínicas da formação transitória da reação de complexos de medicamento-alvo;

- Tolerabilidade.
- Desfechos exploratórios, avaliados desde o início do tratamento até a semana 24:
 - Proporção de pacientes sem hemólise de escape;
 - Proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada;
 - Mudança significativa da fadiga;
 - Proporção de pacientes que tiveram transfusões evitadas.

Além destes desfechos, foram avaliados desfechos de farmacocinética, farmacodinâmica e preferência do paciente.

Foram incluídos 89 pacientes, 45 receberam tratamento com crovalimabe e 44 com eculizumabe. Destes, 83,2% (n=74) completaram as 24 semanas de tratamento e ingressaram no período de extensão do estudo, onde os pacientes poderiam escolher, junto ao médico, continuar o tratamento ou mudar para o tratamento com crovalimabe (Figura 8).

Figura 8. Fluxograma de distribuição dos pacientes do COMMODORE 1



Dos 127 pacientes inscritos, 38 pacientes entraram no grupo não randomizado na data limite clínica. Como a inscrição neste grupo não randomizado está em andamento, a disposição do paciente para este grupo não é mostrada aqui. *Após a primeira dose de eculizumabe. §Esses pacientes foram trocados de eculizumabe para crovalimabe e receberam crovalimabe durante o período de extensão.

Adaptado de Scheinberg et al., 2024 (81).

As características basais dos pacientes incluídos na análise estão descritas na tabela abaixo (Tabela 9).

Tabela 9. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 1

Características	Crovalimabe (n=45)	Eculizumabe (n=44)
Idade média (intervalo), anos	42,0 (21 - 81)	49,0 (22 - 85)
18-64 anos, n (%)	40 (89)	37 (84)
≥65 anos, n (%)	5 (11)	7 (16)
Masculino, n (%)	21 (47)	22 (50)
Etnia ou raça, n (%)		
Asiático	9 (20)	7 (16)
Afrodescendente	2 (4)	1 (2)
Branco	34 (76)	32 (73)
Desconhecido	0	4 (9)
Peso médio (intervalo), kg	80,0 (45,2 - 120,0)	75,1 (47,2 - 126,4)
40 a < 100 kg, n (%)	41 (93)	38 (91)
≥100 kg, n (%)	3 (7)	4 (10)
Perdido	1 (2)	2 (5)
LDH Central, media (DP), x ULN*	1,06 (0,28)	1,00 (0,24)
Hemoglobina, mediana (intervalo), g/L	112,5 (72,0 - 153,0)	106,5 (68,0 - 144,0)
Tempo do diagnóstico de HPN a inscrição no estudo, mediana (intervalo), anos	6 (0 - 27)	10 (1 - 28)
Tamanho do clone de HPN, mediana (intervalo), %		
Eritrócitos	44,6 (2,6 - 100)	54,2 (1,3 - 100)
Granulócitos	88,1 (5,2 - 100,2)	95,7 (7,9 - 99,9)
Monócitos	88,6 (13,8 - 100)	96,4 (7,6 - 99,9)
Bolsas de transfusões ≤12 anos antes da seleção do estudo, média (DP)	1,6 (3,7)	2,3 (5,4)
0 unidades, n (%)	34 (77)	33 (75)
>0 a <4 unidades, n (%)	4 (9)	3 (7)
≥4 a <14 unidades, n (%)	4 (9)	5 (11)
≥14 unidades, n (%)	2 (5)	3 (7)
Perdidos	1 (2)	0
História de condições relevantes de HPN antes do estudo, n (%)		
Anemia Aplásica	15 (33)	16 (36)
Eventos vasculares graves	10 (22)	10 (23)
Síndrome mielodisplásica	0	0
Medicamentos do início do estudo†, n (%)		
Anticoagulantes	12 (27)	10 (23)
Corticóides sistêmicos	5 (11)	3 (7)
Terapia imunossupressora	19 (42)	12 (27)

Apenas pacientes com dados disponíveis foram incluídos nos cálculos dos percentuais.

*Um paciente no grupo tratado com crovalimabe e dois no grupo tratado com eculizumabe apresentavam dados faltantes. †Os pacientes que receberam medicamentos que foram iniciados antes da primeira dose do tratamento do estudo e que foram interrompidos antes da primeira dose do tratamento do estudo ou ainda estavam em uso, ou onde a data/hora de início da medicação estava faltando, foram incluídos nesta tabela. Esses dados incluem, de forma conservadora, quatro pacientes para os quais falta a data/hora de início da medicação.

Legenda: DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase.

Adaptado de Scheinberg et al., 2024 (81).

Na avaliação do desfecho primário, crovalimabe se mostrou seguro para pacientes com HPN, sendo que 77% (34) pacientes tratados com crovalimabe e 67% (28) pacientes tratados com

eculizumabe apresentaram pelo menos um EA e nenhum levou a descontinuação do estudo. Dos EAs apresentados, os mais comuns ($\geq 5\%$) foram pirexia, COVID-19 e eventos relacionados a forma de administração. Apenas 14 % (6) pacientes no grupo crovalimabe e 2% (1) pacientes no grupo eculizumabe apresentaram EAs graves. Nenhum paciente apresentou infecção meningocócica (Tabela 10).

Tabela 10. Resultados de segurança do COMMODORE 1

	Crovalimabe (n= 44)	Eculizumabe (n= 42)
Duração média do tratamento, semanas (intervalo) ^a	20,1 (2,1 - 22,3)	22,1 (0,1 - 26,1)
Número médio de doses recebidas, (intervalo)	10,0 (4,0 - 11,0)	12,0 (1,0 - 14,0)
Pacientes com ≥ 1 AE, n (%)		
Qualquer EA	34 (77)	28 (67)
EA grau 3/4	8 (18)	1 (2)
EA que levou a morte	0	0
EA que levou à descontinuação do estudo	0	0
EA graves	6 (14) ^b	1 (2) ^c
EA que levaram a modificação/interrupção do tratamento	1 (2) ^d	0
Pacientes com ≥ 1 AE relacionado ao tratamento, n (%)		
Qualquer EA	14 (32)	0
EA que levou à descontinuação do estudo	0	
EA graves	0	0

^aA duração do tratamento é calculada como a data da última administração do medicamento durante o estudo (Semana 21 para crovalimabe e Semana 23 para eculizumabe) menos a data da primeira administração do medicamento durante o estudo (Semana 1) somando mais 1 dia. ^bSeis pacientes relataram oito eventos (infecções [n = 3], neutropenia [n = 1], pirexia [n = 1], hiperbilirrubinemia [n = 1], laceração da pele [n = 1] e displasia cervical [n = 1]). ^cUm paciente relatou três eventos (infecções [n = 2] e ataque isquêmico transitório [n = 1]). ^dPneumonia; não relacionado ao tratamento.

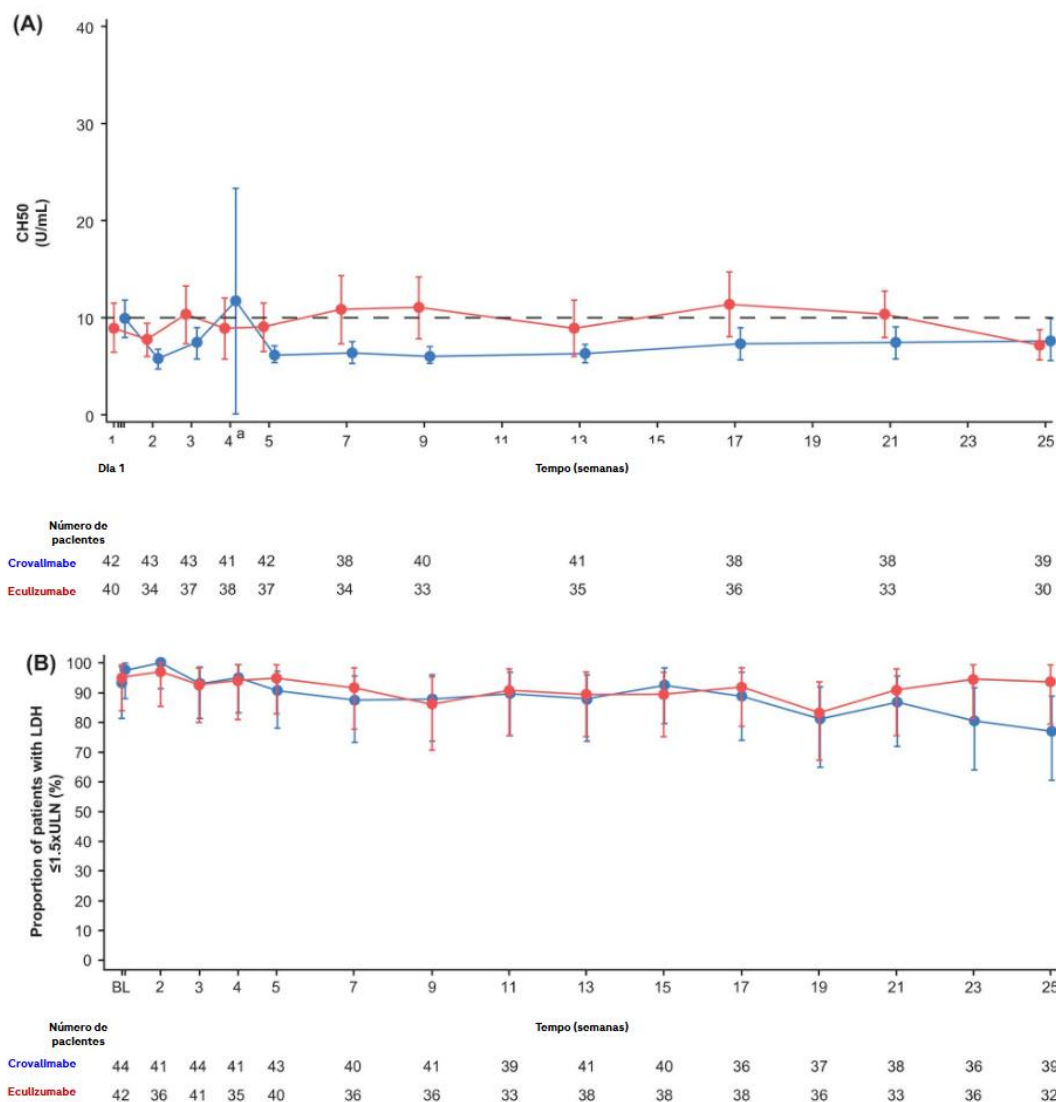
Legenda:EA: eventos adversos.

Adaptado de Scheinberg et al., 2024 (81).

Reações transitórias de complexos medicamento-alvo-medicamento aconteceram em sete pacientes (16%) tratados com crovalimabe quando mudaram o tratamento de eculizumabe para crovalimabe. Estas reações aconteceram entre os dias 9 e 15 após o início do tratamento com crovalimabe e foram consideradas transitórias e leves ou moderadas e apenas um paciente apresentou um evento grave. Os EAs mais comuns dessa reação foram artralgia (n= 3) e rash cutâneo (n= 3), sem evidência de comprometimento renal.

Com relação à farmacocinética e farmacodinâmica, o limite para inibição completa do complemento terminal (concentrações de crovalimabe maiores de $\sim 100\mu\text{g/ml}$) foi alcançado desde a primeira infusão intravenosa em 93% dos pacientes. Já os níveis de exposição ao crovalimabe alcançaram o platô na semana 9 e se mantiveram estáveis até a semana 25 (Figura 9). Os dados médios de C5 livre foram consistentes com os resultados de CH50, mostrando inibição sustentada da atividade do complemento terminal dos pacientes em tratamento com crovalimabe.

Figura 9. Evolução temporal do CH50 (medida por LIA) e proporção de pacientes com LDH central $\leq 1,5 \times$ ULN por visita nos braços crovalimabe e eculizumabe da linha de base até a semana 25



(A) Evolução temporal do CH50 mostrando a atividade terminal média do complemento. A linha pontilhada representa o LLOQ para o ensaio CH50 (10 U/mL). Concentrações de CH50 < 10 U/mL foram definidas como 5 U/mL (LLOQ/2) para fins de análise. (B)

Proporção de pacientes com LDH central $\leq 1,5 \times$ ULN por visita da linha de base até a semana 25. As linhas representam os valores médios e as barras mostram os ICs de 95%. Os números de pacientes representam o número de pacientes com dados disponíveis de CH50 ou LDH em cada visita. A grande barra de erro no gráfico CH50 para crovalimabe na semana 4 foi devido a um valor atípico de CH50 que não é considerado clinicamente relevante.

Adaptado de Scheinberg et al., 2024 (81).

Na análise exploratória dos desfechos de eficácia foram incluídos 76 pacientes, sendo 39 do grupo crovalimabe e 37 do grupo eculizumabe. Com relação ao consumo de unidades de hemácias transfundidas desde o início do tratamento até a semana 25, vale destacar que este consumo foi menor nos pacientes tratados com crovalimabe, sendo necessárias 4,75 unidades (intervalo de confiança [IC] 95% 2,53 - 6,97) nos oito pacientes que necessitaram de transfusão, já para os sete pacientes

transfundidos no grupo tratado com eculizumabe foram necessárias 10 unidades (IC 95% 7,80 - 12,20) (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados de eficácia do COMMODORE 1*

	Crovalimabe (n=39)	Eculizumabe (n=37)
Pacientes que atingiram estabilização de controle de hemólise, média, % (IC 95%) ^a	92,9 (86,6 - 96,4)	93,7 (87,3 - 97,0)
Razão de probabilidade (IC 95%) ^b	0,88 (0,28 - 2,77)	
Proporção de pacientes com evento, n (%) [IC 95%] ^c		
Transfusões evitadas ^d	31 (79,5) [63,1 - 90,1]	29 (78,4) [61,3 - 89,6]
Diferença ponderada, % (IC 95%)	1,8 (-16,7 - 19,9)	
Hemólise de escape ^e	4 (10,3) [3,3 - 25,2]	5 (13,5) [5,1 - 29,6]
Diferença ponderada, % (IC 95%)	-3,5 (-19,2 - 11,7)	
Estabilização da hemoglobina ^f	23 (59,0) [42,2 - 74,0]	26 (70,3) [52,8 - 83,6]
Diferença ponderada, % (IC 95%)	-10,8 (-30,8 - 10,4)	
Mudança média ajustada no FACIT-Fadiga (IC 95%) ^g	1,1 (-1,5 - 3,7)	-2,6 (-5,4 - 0,1)
Diferença ponderada, % (IC 95%)	3,7 (0,1 - 7,4)	

*Foi adicionado apenas pacientes randomizados com ≥ 24 semanas antes da data de corte. (a) LDH central $\leq 1,5$ x ULN. (b) Razão de probabilidade > 1 favorece crovalimabe. (c) Diferenças ponderadas nas proporções de pacientes que evitaram transfusões, hemólise disruptiva e estabilização da hemoglobina foram calculadas usando pesos de Mantel-Haenszel, e os ICs de 95% foram estimados usando o método estratificado de Newcombe. (d) Um paciente no grupo tratado com eculizumabe interrompeu o tratamento antes da semana 25 sem transfusão e foi considerado conservadoramente como tendo recebido uma transfusão. (e) Dois pacientes no grupo tratado com eculizumabe sem um evento de hemólise disruptiva descontinuaram o tratamento antes da semana 25 e, portanto, foram considerados conservadoramente como tendo um evento de hemólise disruptiva. (f) Um paciente no grupo tratado com eculizumabe interrompeu o tratamento antes da semana 25 e foi considerado conservadoramente como não tendo hemoglobina estabilizada. A alteração média foi calculada como Semana 25 versus linha de base.

Legenda: IC: intervalo de confiança.

Adaptado de Scheinberg et al., 2024 (81).

Quando considerada a perspectiva do paciente, 33 dos 39 (85%) dos pacientes do braço crovalimabe preferiram o tratamento com crovalimabe quando comparado ao eculizumabe, sendo o principal motivo a via de administração, o tempo menor da administração do medicamento e o menor número de visitas ao hospital para realizar o tratamento. A autoadministração também foi monitorada, nas semanas 9 e 25. A porcentagem de pacientes que autoadministravam o medicamento ou o recebiam do seu cuidador primário variou entre 11,6% e 15,8%. Após a semana 25 foi observado aumento progressivo da administração pelo paciente ou cuidador. Vale ressaltar que nenhum erro referente à autoadministração foi relatado durante o estudo.

Hui L et al., 2023 (90)

O estudo COMMODORE 3 (90) é um ensaio clínico de fase III, aberto e multicêntrico, de braço único de crovalimabe em pacientes com HPN que não realizaram tratamento prévio com inibidores do complemento, em cinco centros na China.

Para este estudo, foram incluídos pacientes com HPN que tinham idade superior a 12 anos, pesavam no mínimo 40 kg e tinham um nível de LDH duas vezes superior ao ULN no momento da inscrição e pelo menos quatro transfusões de concentrados de hemácias durante os 12 meses anteriores à triagem.

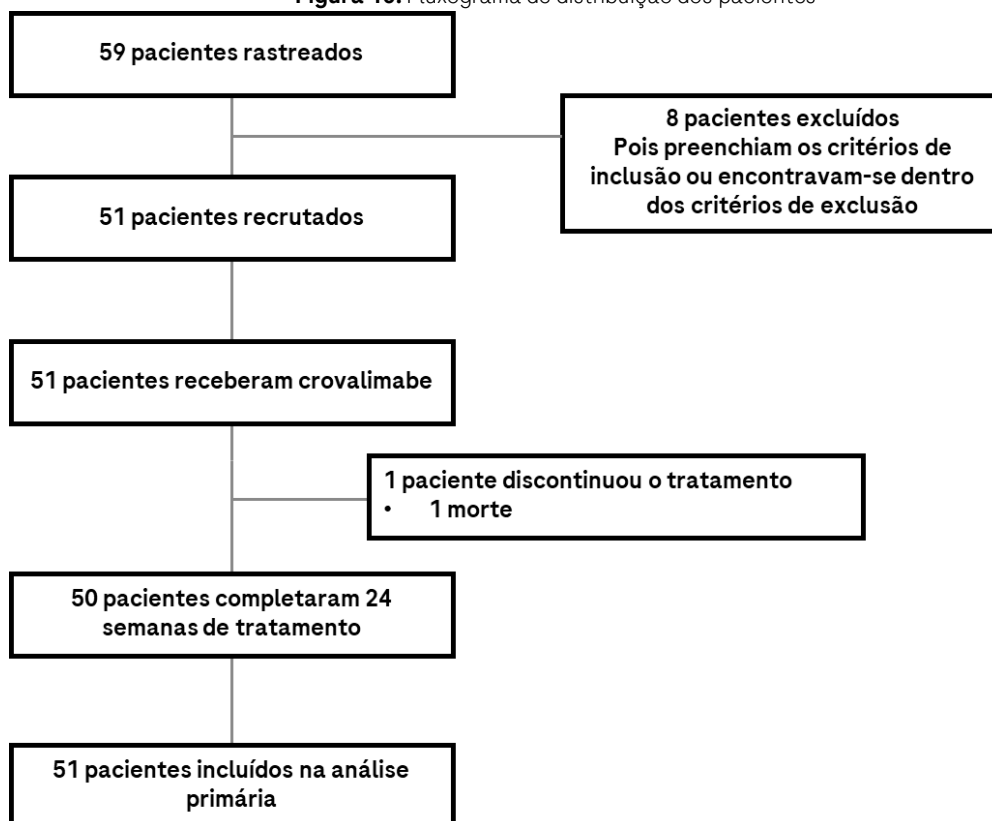
Os desfechos avaliados foram:

- Desfechos coprimários:
 - Proporção de pacientes com hemólise controlada comprovada mediante resultados de LDH $<1,5 \times \text{ULN}$;
 - Diferença na proporção de pacientes que não necessitaram de transfusões sanguíneas desde o início do tratamento até a semana 25, quando comparado às 24 semanas anteriores ao recrutamento.
- Desfechos secundários, avaliados desde o início do tratamento até a semana 25:
 - Proporção de pacientes sem hemólise de escape (um ou mais sintomas ou sinais novos ou agravados de hemólise intravascular na presença de LDH elevado $\geq 2 \times \text{ULN}$ após redução prévia de LDH para $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ no tratamento);
 - Proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada (evitar redução de $\geq 2 \text{ g/dL}$ no nível de hemoglobina desde o início, na ausência de transfusão);
 - Mudança significativa da fadiga em adultos ≥ 18 anos.

Além destes desfechos, foram avaliados desfechos de segurança, farmacocinética, farmacodinâmica.

Foram incluídos 51 pacientes, destes 50 (98%) completaram 24 semanas de tratamento. A idade média foi 31 anos (variando de 15 a 58 anos) e três pacientes eram adolescentes (entre 12 e <18 anos) participaram do estudo. Um paciente interrompeu o estudo devido à morte não relacionada ao tratamento na semana 22. O tempo médio do diagnóstico da doença foi de 7,1 anos (variando de 0,7 a 18,2) (Figura 10).

Figura 10. Fluxograma de distribuição dos pacientes



Adaptado de Hui L et al., 2023 (90).

As características basais dos pacientes incluídos na análise estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 12. Características basais do estudo e dos pacientes incluídos no estudo COMMODORE 3

Características	Crovalimabe (n=51)
Anemia aplástica	19 (37%)
Idade, anos ^a	31 (15 - 58)
12 a < 18 anos	3 (6%)
Sexo feminino	29 (57%)
Peso, kg ^a	60,0 (48,9 - 96,0)
Tempo desde o diagnóstico de HPN até o ingresso no estudo, anos ^a	7,1 (0,7 - 18,2)
Histórico de condições relevantes para HPN ^b	
Síndrome mielodisplásica	1 (2%)
Insuficiência renal	2 (4%)
Principais eventos vasculares	5 (10%)
Medicamentos na linha de base ^d	
Anticoagulantes	6 (12%)
Esteróides/terapia imunossupressora	26 (51%)
Hemoglobina, g/dL	8,4 (1,0)
LDH x ULN ^e	9,3 (2,8)
>4 x ULN	50 (98%)
pRBCs transfundidos <12 meses antes da triagem, unidades ^a	16 (8,0 - 50,5)
Tamanho do clone de granulócitos HPN, % ^{f,g}	88,9 (13,7)
Contagem de reticulócitos x 10 ⁹ /L ^g	217,9 (81,3)
Contagem de plaquetas x 10 ⁹ /L ^g	143,9 (80,7)
Contagem de neutrófilos x 10 ⁹ /L ^g	2,7 (1,64)

Os dados são n (%), a menos que especificado de outra forma. [a] Os dados são medianos (intervalo); [b] Antes da inscrição ou da administração da primeira dose; [c] Taxa de filtração glomerular estimada de <60 mL/min; [d] Inclui medicamentos que foram interrompidos e medicamentos que estavam em uso no início do estudo; [e] O LDH basal foi definido como a média de todos os valores de LDH obtidos durante a triagem e na Semana 1, Dia 1, antes da primeira dose de crovalimabe; o ULN foi de 234 U/L para pacientes adultos e 230 U/L para pacientes adolescentes; [f] Dentro de 3 meses antes da triagem; [g] Os dados são média (DP).

Legenda: LDH, lactato desidrogenase; HPN, hemoglobinúria paroxística noturna; pRBC, concentrado de hemácias; DP, desvio padrão; ULN, limite superior do normal.

Adaptado de Hui L et al., 2023 (90).

Este estudo demonstrou que o crovalimabe foi eficaz no controle da hemólise em 78,7% dos pacientes (IC 95% 67,8 - 86,6), em que 72% destes alcançaram níveis de LDH <1,5 x ULN na semana 5 e permaneceu entre 70 e 85% até a semana 25, indicando o início rápido e a boa manutenção do controle da hemólise após o início do uso de crovalimabe. Estes resultados permitiram que 51% dos pacientes (36,8 - 65,1) não precisassem realizar transfusões sanguíneas (Tabela 13).

Tabela 13. Resultados de eficácia do COMMODORE 3

	Crovalimabe (n =51) (IC 95%)
Proporção de pacientes com controle de hemólise, % ^{a,b}	78,7 (67,8 - 86,6)
Transfusões evitadas	
Antes da triagem ^c	0 (0,0 - 8,7)
Pós-linha de base ^d	26 (51,0%) (36,8 - 65,1)
Diferença em proporções, %	51,0 (34,3 - 65,1)
p-valor ^e	<0,0001 ^f
Unidades de pRBC transfundidas por paciente ^g	
Em todos os pacientes (n = 51)	
Antes da triagem ^c	10,8 (6,6)
Pós-linha de base ^d	4,6 (6,7)
Em pacientes que não conseguiram evitar a transfusão (n = 25) ^h	
Antes da triagem ^c	13,4 (6,5)
Pós-linha de base ^d	9,4 (6,8)
Hemólise de escape ^d	2 (3,9%) (0,7 - 14,6) ⁱ
Hemoglobina estabilizada ^d	26 (51,0%) (36,8 - 65,1)

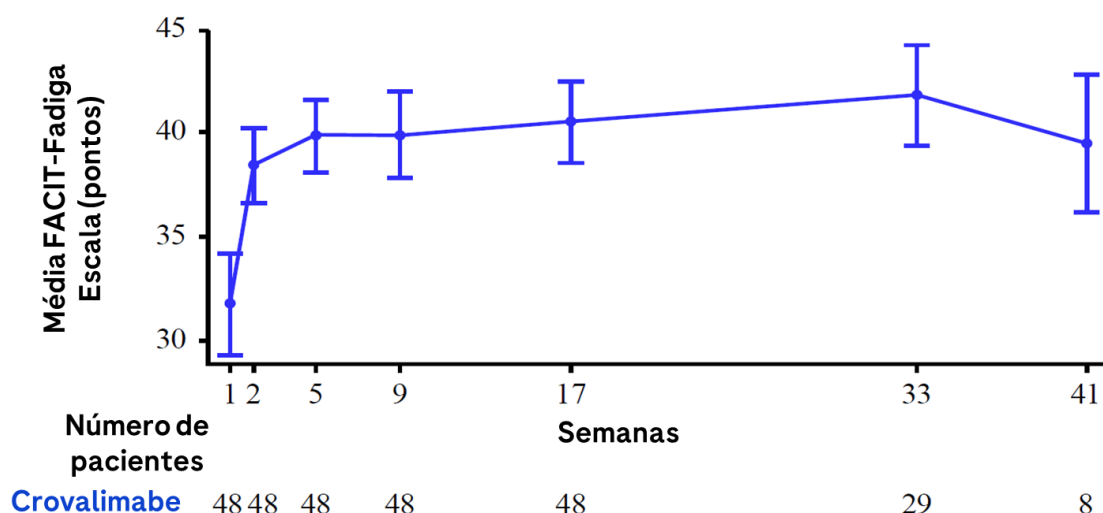
Os dados são n (%) (IC 95%), salvo indicação em contrário. [a] Os dados são médios (IC 95%). A proporção média e seu IC 95% foram estimados usando equações de estimativa generalizadas; [b] LDH $\leq 1,5 \times$ ULN; das semanas 5 a 25; [c] Dentro de 24 semanas antes da triagem; [d] Da linha de base até a semana 25; [e] Teste de McNemar pareado; [f] Estatisticamente significativo no nível de erro tipo I bilateral de 0,05; [g] Os dados são média (DP); [h] Análise de subgrupo post-hoc; [i] Um evento de hemólise de escape foi observado; um paciente adicional interrompeu o estudo antes da Semana 25 devido à morte associada a hematoma subdural após uma queda (não relacionada ao tratamento) e foi considerado conservadoramente como portador de hemólise de escape.

Legenda: IC, intervalo de confiança; LDH, lactato desidrogenase; ULN, limite superior do normal.

Adaptado de Hui L et al., 2023 (90).

Com relação às pontuações médias do FACIT-Fadiga foi observada uma rápida melhora na semana 2, com 58% dos pacientes adultos apresentando uma melhora >5 pontos, indicando o benefício clínico do tratamento. Esta melhora foi observada até a semana 17 e mantida ao longo do tempo com uma média na escala 8,8 pontos (IC 95%: 6,0–11,6), e 71% dos pacientes apresentando uma melhora >5 pontos (Figura 11).

Figura 11. Média escala FACIT-Fadiga considerando o baseline e avaliação na semana 17 e após a mesma



Nota. Em pacientes >18 anos ($n = 48$). Semana 1 corresponde aos dados de baseline. Não foram recolhidos dados relativos aos resultados notificados pelos doentes na Semana 25. A melhoria de ≥ 5 pontos é considerada clinicamente significativa. As barras representam ICs de 95%. **Legenda:** IC, intervalo de confiança; FACIT, Avaliação Funcional da Terapêutica de Doença Crônica.

Adaptado de Hui L et al., 2023 (90).

Os pacientes receberam crovalimabe em média durante 32 semanas (intervalo 20,1 - 44,1). Durante este período, nenhum apresentou infecção meningocócica ou apresentou algum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento. Um paciente apresentou uma hemorragia subdural fatal após uma queda, não estando relacionada ao tratamento (Tabela 14).

Tabela 14. Resumo de segurança

Pacientes com ≥ 1 EA	Crovalimabe (n = 51)
EA de todos os graus, qualquer causa	50 (98%)
EA de todos os graus relacionado ao tratamento	39 (76%)
Grau 3/4 EA ^a	12 (24%)
EA grave	4 (8%)
EA grave relacionado ao tratamento	1 (2%) ^b
EA grau 5	1 (2%) ^a
EA que leva à modificação da dose do tratamento do estudo	1 (2%) ^d
EA que levou à descontinuação do tratamento do estudo	0

Os dados são n (%). [a] A maioria está relacionada com o laboratório (24 eventos laboratoriais de 27 eventos clínicos). [b] Bacteremia de grau 3; não foi notificado qualquer caso de meningite meningocócica. [c] Hematoma subdural após queda, sem relação com o tratamento. [d] Relacionado com o tratamento; dose reduzida após notificação de anomalias de Grau 1 função hepática (sem evidência de trombose da veia hepática).

Legenda: AE, evento adverso.

Adaptado de Hui L et al., 2023 (90).

No início do estudo, um paciente (2%) apresentou anticorpos anti-droga (ADA) positivo. Durante o estudo, 16 pacientes (31%) desenvolveram ADAs induzidos pelo tratamento. Os ADAs foram

transitórios em um paciente e persistentes nos outros 15, mas sem efeito aparente na eficácia ou segurança do tratamento. Vale ressaltar que nenhum dos pacientes ADA-positivos desenvolveu ADAs neutralizantes e que o tempo médio para o início do ADA foi de 12,1 semanas (intervalo de 1,1 a 16,1).

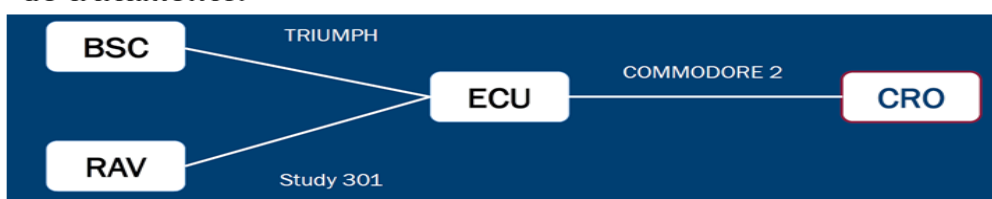
A autoadministração ou administração por um cuidador de crovalimabe após treinamento por um profissional de saúde foi permitida a partir da semana 9. Entre as semanas 9 e 25, a proporção de administrações aumentou de 3,9% para 38% e atingiu >90% nas semanas 29, 37 e 45, quando os pacientes não precisavam ter visitas de estudo no momento da administração do medicamento. Não foram relatados erros de medicação que levaram à modificação da dose, assim como reações no local da injeção não foram relatadas para administrações por pacientes ou cuidadores, demonstrando a viabilidade da autoadministração de crovalimabe por via subcutânea.

Evidências complementares - Network meta análise em rede (91)

Uma revisão sistemática (RS) foi conduzida para informar a Meta-Análise de Rede Bayesiana (NMA) e avaliar a eficácia de crovalimabe em comparação à eculizumabe, ravulizumabe e cuidado de suporte em pacientes com HPN para os desfechos hemólise de escape, transfusões evitadas e fadiga. Foram identificados 2.363 estudos e após triagem e aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados cinco estudos para compor a metanálise, três para avaliar os estudos em pacientes virgens de tratamento e dois para avaliar os pacientes previamente tratados (Figura 12) (63, 68, 69, 81, 89).

Figura 12. Rede conectando os estudos clínicos avaliados na metanálise

A. Rede conectando os estudos clínicos para pacientes virgens de tratamento.



B. Rede conectando os estudos clínicos para pacientes previamente tratados

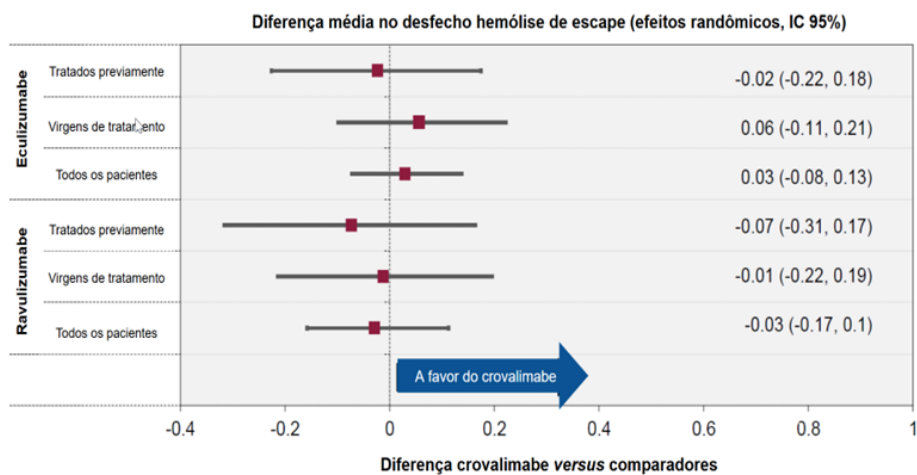


Legenda: BSC: Tratamento de suporte, do inglês *best support care*; RAV: ravulizumabe; ECU: eculizumabe; CRO: crovalimabe.

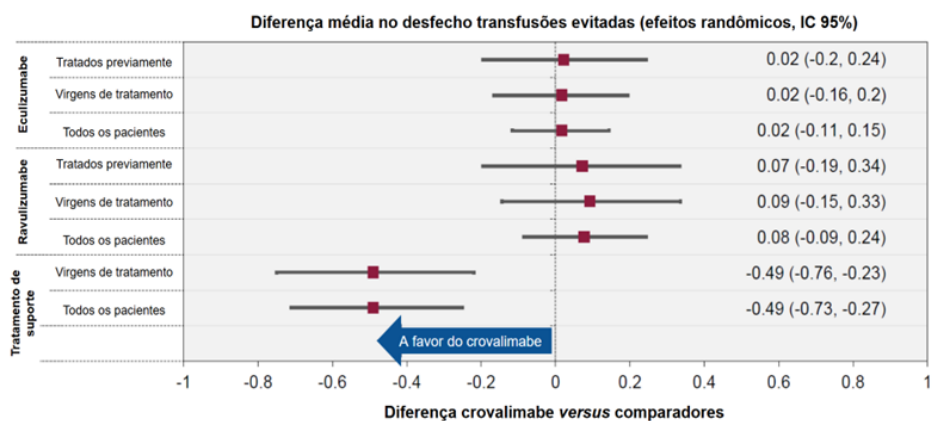
Os resultados da NMA por desfecho são apresentados nas figuras a seguir (Figura 13).

Figura 13. Resultados da NMA segundo os desfechos avaliados

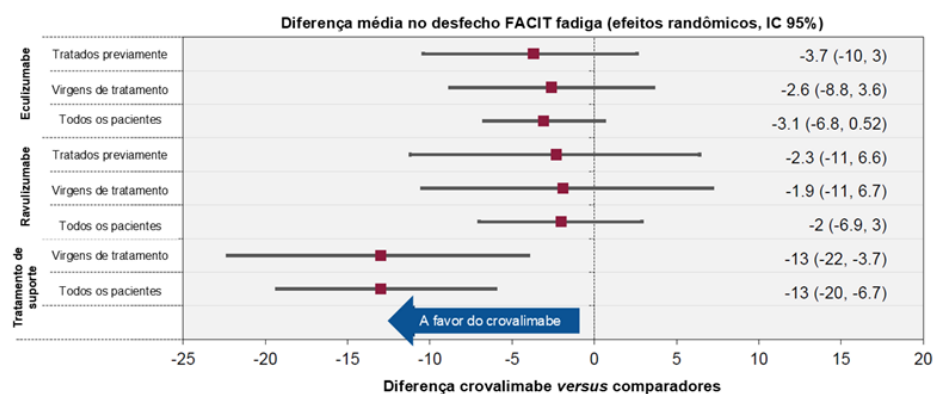
A. Resultado da NMA para o desfecho hemólise de escape



B. Resultado da NMA para o desfecho transfusões evitadas.



C. Resultado da NMA para o desfecho fadiga.



O estudo apontou que o crovalimabe é não-inferior ao eculizumabe e ravulizumabe nos desfechos avaliados.

Evidências sobre o manejo clínico na troca de tratamento entre inibidores de C5

A transição entre os inibidores de C5, eculizumabe ou ravulizumabe, para o crovalimabe, e vice-versa, pode estar associada ao desenvolvimento de Reações Transitórias de Complexo Imune (TICRs), também conhecidas como reações de hipersensibilidade tipo III (92, 93). Essas reações são eventos únicos que ocorrem devido à formação de complexos imunes transitórios no momento da troca de tratamento, uma vez que os inibidores se ligam a diferentes epítomos do C5 (81, 93).

As manifestações mais frequentemente relatadas incluem: artralgia e erupção cutânea (93). Outros sintomas, embora menos comuns, podem incluir mialgia, tontura, dor abdominal superior, náusea, dor no pescoço, *rash* maculopapular, *rash* papular, cefaléia e pirexia (81, 94).

Em uma análise conjunta dos dados de segurança dos estudos COMMODORE de fase 3, as TICRs foram observadas em 19% (39 de 201) dos pacientes que fizeram a transição de eculizumabe para o crovalimabe (93). No braço não-randomizado de pacientes que mudaram de ravulizumabe para crovalimabe no estudo COMMODORE 1, a incidência de TICRs foi de 33% (9 de 27 pacientes) (94).

Noventa e dois por cento (92%) das maioria das TICRs foi de intensidade leve a moderada (Graus 1-2) (81, 93), sendo que os eventos de Grau 3 ocorreram em 8% (16 de 201) dos pacientes que trocaram de outro inibidor de C5 para crovalimabe (93). Apenas um caso levou à descontinuação do tratamento. Além disso, não foram observadas manifestações renais ou eventos graves/fatais (Graus 4-5) associados às TICRs nos estudos avaliados (81, 93, 94).

Estas reações ocorreram em um tempo mediano de 1,6 semanas (0,7 - 4,4 semanas) após a troca de eculizumabe para o crovalimabe, quando considerados os dados de segurança dos estudos COMMODORE 1 e 2 agrupados (93). As reações foram resolvidas em um tempo mediano de 1,7 semanas (0,4-34,1 semanas) (93).

O manejo das TICRs inclui o uso de corticosteroides tópicos ou orais para controlar a resposta inflamatória e limitar a resposta imune exacerbada, anti-histamínicos para controlar sintomas como erupção cutânea, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para o alívio da dor, como a artralgia, e analgésicos para o controle da dor em geral (81, 92, 93).

Estas reações são um risco conhecido e previsível na troca de inibidores de C5 que se ligam a diferentes epítomos, sendo que a experiência clínica demonstra que essas reações são geralmente autolimitadas e bem gerenciadas com tratamento sintomático, sem comprometer a continuidade da

terapia com crovalimabe, sendo que apenas 1 paciente descontinuou o tratamento devido a TCR (81, 93).

5.4. Avaliação do risco de viés

Foi conduzida avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática seguindo as recomendações da Cochrane utilizando a ferramenta RoB 2.0 (87).

O domínio 1 do RoB 2 não pode ser avaliado para o estudo COMMODORE 3 uma vez que se trata de um estudo de braço único. Já o domínio 2 apresentou para todos os desfechos avaliados algumas preocupações relativas ao desenho de estudo (estudo aberto - COMMODORE 1 e 2) e ausência de grupo controle (COMMODORE 3) (81, 89, 90).

Na avaliação geral para todos os desfechos avaliados o risco de viés para os estudos COMMODORE 1 e 2 apresenta algumas preocupações e para o estudo COMMODORE 3 um risco de viés alto, pelos motivos supracitados (81, 89, 90).

A seguir o quadro com o resumo da avaliação por estudo (Quadro 3).

Quadro 3. Avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta RoB 2.0 para os estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
COMMODORE-1	Controle de hemólise						
COMMODORE-2	Controle de hemólise						
COMMODORE-3	Controle de hemólise	-					
COMMODORE-1	Transfusões evitadas						
COMMODORE-2	Transfusões evitadas						
COMMODORE-3	Transfusões evitadas	-					
COMMODORE-1	Hemólise de escape						
COMMODORE-2	Hemólise de escape						
COMMODORE-3	Hemólise de escape	-					
COMMODORE-1	Estabilização de hemoglobina						
COMMODORE-2	Estabilização de hemoglobina						
COMMODORE-3	Estabilização de hemoglobina	-					
COMMODORE-1	Score de fadiga (FACIT)						
COMMODORE-2	Score de fadiga (FACIT)						
COMMODORE-3	Score de fadiga (FACIT)	-					
COMMODORE-1	Eventos adversos graves						
COMMODORE-2	Eventos adversos graves						
COMMODORE-3	Eventos adversos graves	-					
COMMODORE-1	Eventos adversos gerais						
COMMODORE-2	Eventos adversos gerais						
COMMODORE-3	Eventos adversos gerais	-					

D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado.

Baixo risco de viés; Algumas preocupações; Alto risco de viés; [-] Não aplicável.

Fonte: Elaboração própria.

5.5. Qualidade geral da evidência

Para a avaliação da certeza global da evidência, foi utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE, sendo conduzida para os seguintes desfechos na comparação de crovalimabe com eculizumabe: controle de hemólise, transfusões evitadas, hemólise de escape, estabilização da hemoglobina, escore de fadiga, eventos adversos gerais e graves. Foram realizadas duas avaliações, uma para o perfil de pacientes sem

tratamento prévio com iC5 (Quadro 4) e outra para os pacientes previamente tratados com iC5 (Quadro 5).

Nesta análise não foi considerado o estudo COMMODORE 3 (90) por se tratar de estudo de braço único o que poderia enviesar a avaliação. Todavia, os resultados deste estudo corroboram os achados do COMMODORE 2 (89), confirmando que o crovalimabe é não- inferior ao eculizumabe.

A avaliação da certeza global da evidência foi moderada para ambas as populações.



Quadro 4. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre crovalimabe versus eculizumabe para pacientes com HPN previamente tratados com iC5

Avaliação da certeza						Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Controle de hemólise (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Transfusão evitada (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Hemólise de escape (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Estabilização da hemoglobina (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Fadiga (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
EA gerais (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
EA graves (pacientes tratados previamente)							
1	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Explicação: a. Intervalo de confiança amplo.



Quadro 5. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre crovalimabe versus eculizumabe para pacientes com HPN virgens de tratamento com iC5

Avaliação da certeza						Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Controle de hemólise (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Transfusão evitada (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Hemólise de escape (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Estabilização da hemoglobina (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Fadiga (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
EA gerais (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
EA graves (pacientes virgens de tratamento)							
1	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Explicação: a. Intervalo de confiança amplo; b. Mais 14% de pacientes com EAs gerais; c. Mais 12% de pacientes com EAs graves.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1. Análise de custo-minimização

As evidências científicas demonstram que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe possuem eficácia e segurança semelhantes, mediante estudos de não-inferioridade e comparação indireta ((63, 68, 81, 89, 91, 93, 94). Neste sentido e conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (95), foi elaborada uma análise de custo-minimização para estimar o custo incremental da incorporação de crovalimabe no SUS. No Quadro 6, são apresentados os principais parâmetros e resultados desta análise, posteriormente detalhados individualmente.

Quadro 6. Resumo dos principais parâmetros de custo-minimização

Parâmetro	Especificação
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-minimização
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Horizonte Temporal	<i>Lifetime</i>
Taxa de desconto	5% ao ano para custos
População	Pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40kg com HPN, virgens de tratamento ou que já receberam tratamento prévio com inibidores de C5.
Comparadores	Eculizumabe e ravulizumabe
Tratamento	Crovalimabe
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Pressupostos do modelo	Assumiu-se que a eficácia e segurança dos medicamentos são equivalentes.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade probabilística e determinística.

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

População

Pacientes com HPN adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso \geq 40kg, virgens de tratamento ou que já receberam tratamento prévio com inibidores de C5.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Comparadores

Foram utilizados como comparadores o eculizumabe, conforme descrito no PCDT (12) e ravulizumabe, incorporado em 2024 (51).

Horizonte temporal

Foi utilizado o horizonte temporal *lifetime*, para o qual assumiu-se a expectativa de vida da população brasileira (96) de 78 anos, sendo este o limite da análise temporal. Adicionalmente, a idade de entrada considerada no modelo foi de 36 anos, conforme a mediana de idade de diagnóstico da doença (30), descrita na literatura e observada nos estudos COMMODE (81, 89, 90).

Taxa de desconto

Foram aplicadas taxas de desconto anuais de 5% sobre todos os custos dos parâmetros analisados no modelo, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (95).

Desfechos

Por se tratar de uma análise de custo-minimização, os desfechos avaliados são os custos dos medicamentos, expressos na unidade monetária real brasileiro (R\$).

Custos assumidos

Os custos assumidos na análise foram: custos de aquisição de medicamentos, custo de administração endovenosa e custos de vacinação meningocócica profilática. Os regimes posológicos utilizados foram aqueles recomendados nas bulas dos medicamentos.

Para eculizumabe, considerou-se o preço definido no contrato N° 98/2025 de R\$15.081,70 (97). Para ravulizumabe, considerou-se a proposta de preço de R\$14.778,40, apresentada pela empresa Alexion na consulta pública de avaliação da incorporação do medicamento (51).

Para o crovalimabe, foi considerado o preço proposto de R\$36.700,00, conforme exposto na Seção 4, o que representa um desconto de 53,58% com relação ao preço PF 18% definido pela CMED em 09 de maio de 2025 (78) (Quadro 7).

Quadro 7. Preço dos medicamentos

Medicamento	Preço	Fonte
Eculizumabe (Soliris® 300mg)	R\$15.081,70	Contrato Governo Federal (97)
Ravulizumabe (Ultomiris® 300mg)	R\$14.778,40	Relatório de recomendação da Conitec (51)
Crovalimabe (Piasky® 340mg)	R\$36.700,00	Proposto pela Roche

O custo de administração por infusão utilizado foi R\$0,63, obtido por busca no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (código 03.01.10.001-2) (98).

De acordo com as recomendações preconizadas no PCDT de HPN, antes do início da terapia medicamentosa com inibidores do complemento em C5 os pacientes devem ser vacinados profilaticamente contra *Neisseria meningitidis*. A vacinação meningocócica conjugada tetravalente (sorotipos ACWY) deve ser procedida no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento e a cada 5 anos deve ser realizado o reforço de dose. Desta forma, consultou-se o Painel de Preços de compras do governo federal para o imunizante conjugado ACWY, contemplando compras de 2023, obtendo-se a média ponderada no valor de R\$58,03 por vacina (99).

As premissas para cálculo dos custos de aquisição dos medicamentos são apresentadas na Tabela 15.

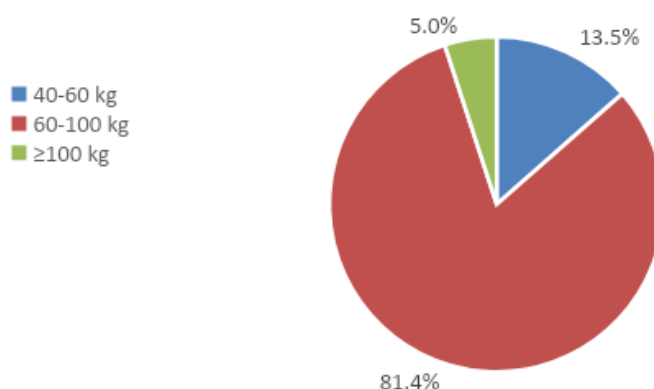
Tabela 15. Premissas para cálculo de custo dos medicamentos

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço
Crovalimabe	<p>Dose de ataque:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dia 1 (administração IV): 1000 mg para pacientes com 40 a 100 kg; 1500 mg para pacientes com 100 kg ou mais. Dias 2, 8, 15, 22 (administração subcutânea): 340 mg. <p>Dose de manutenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dia 29 e a cada 4 semanas: 680 mg para pacientes com 40 a 100 kg; 1020 mg para pacientes com 100 kg ou mais. <p>No modelo foram consideradas: Ano 1: Cinco doses de ataque e 13 doses de manutenção; Anos subsequentes: 13 doses de manutenção.</p>	Frasco ampola de 340 mg	R\$36.700,00
Eculizumabe	<p>Dose de ataque:</p> <ul style="list-style-type: none"> 600 mg a cada semana por 4 semanas; <p>Dose de manutenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> 900 mg na quinta semana e a cada 2 semanas. <p>No modelo foram consideradas: Ano 1: quatro doses de ataque e 29 doses de manutenção; Anos subsequentes: 26 doses de manutenção.</p>	Frasco-ampola de 300 mg	R\$15.081,70
Ravulizumabe	<p>Dose de ataque:</p> <ul style="list-style-type: none"> 40-60kg: 2400 mg 60-100kg: 2700 mg 100 kg ou mais: 3000 mg <p>Dose de manutenção (2 semanas após dose de ataque):</p> <ul style="list-style-type: none"> 40-60kg: 3000 mg a cada 8 semanas 60-100kg: 3300 mg a cada 8 semanas 100 kg ou mais: 3600 mg a cada 8 semanas <p>No modelo foram consideradas: Ano 1: uma dose de ataque e 7 doses de manutenção; Anos subsequentes: 6,5 doses de manutenção (considerando a variação entre 6 e 7 doses entre anos consecutivos).</p>	Frasco de 300 mg	R\$14.778,40

Para o cálculo do custo de tratamento com crovalimabe nas doses de ataque em pacientes com 60 a 100kg, adotou-se uma abordagem conservadora assumindo o desperdício do volume não utilizado, não considerando o compartilhamento de doses. Adicionalmente, considerando a população-alvo desta submissão e indicação de crovalimabe para pacientes com 40 kg ou mais, não foram considerados os regimes posológicos de ravulizumabe ou eculizumabe para pacientes com pesos inferiores.

A distribuição de peso foi obtida por meio de extração da base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do DataSUS (SIA-DATASUS), no período de janeiro à dezembro de 2023, considerando o CID 10 D59.5 para os pacientes em tratamento com eculizumabe no SUS. Observou-se que pacientes de 40-60 kg representam 14% do total, 60-100 kg representam 81% do total e 5% dos pacientes pesam 100 kg ou mais (Figura 14).

Figura 14. Distribuição de peso dos pacientes com HPN com mais de 40 kg



Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e univariada para avaliar o impacto dos seguintes parâmetros do modelo. As fontes de incerteza são as seguintes variáveis: preço dos medicamentos, custo de infusão, custo da vacina meningocócica, distribuição de peso e idade de início de tratamento.

Todas as variáveis de custo foram variadas em 20%. Para a distribuição da população em relação às faixas de peso de 40 a 60 kg e >100kg, considerou-se o limite inferior como 0% para ambas faixas de peso e o limite superior como 25% e 10%, respectivamente, considerados suficientemente amplos para lidar com a incerteza. Por sua vez, para a variável de idade de início de tratamento, foram considerados o limite inferior e superior do estudo COMMODORE 2 (89).

A Tabela 16 apresenta os valores base, assim como os limites inferiores e superiores utilizados para cada parâmetro considerado nas análises de sensibilidade, além da respectiva distribuição considerada para análise probabilística.

Tabela 16. Distribuição dos parâmetros considerados nas análises de sensibilidade

Parâmetro	Base	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição
Preço de eculizumabe 300 mg (R\$)	15.081,70	12.065,36	18.098,04	Gama
Preço de ravulizumabe 300 mg (R\$)	14.778,40	11.822,72	17.734,08	Gama
Custo da infusão (R\$)	0,63	0,50	0,76	Gama
Custo da vacina meningocócica (R\$)	58,03	46,42	69,64	Gama
% Peso 40-60 kg	14%	0%	25%	Dirichlet
% Peso >100 kg	5%	0%	10%	Dirichlet
Idade média de início de tratamento	36	18	76	Lognormal

Resultados

A análise de custo-minimização demonstrou que o tratamento com crovalimabe é menos custoso que os comparadores desde o primeiro ano de tratamento e ao longo de todo o horizonte do modelo (Tabela 17). O custo de tratamento com crovalimabe é 1% menor que o de eculizumabe e 2% menor que o de ravulizumabe no primeiro ano, atingindo 17% de redução em comparação à eculizumabe e 7% em comparação à ravulizumabe no custo acumulado ao longo do horizonte de tempo do modelo (Tabela 18).

O número de infusões endovenosas necessárias para a administração de crovalimabe, eculizumabe e ravulizumabe no primeiro ano de tratamento é de 1, 29 e 8, respectivamente; nos demais anos este quantitativo é de 0, 26 e 6,5 (considerando o tratamento com ravulizumabe requerirá 6 infusões em um ano e no seguinte 7 infusões), respectivamente.

Tabela 17. Custos de tratamento anuais por paciente, por medicamento (R\$)

	Ano 1	Demais anos	Diferença Ano 1	Diferença Demais anos
Crovalimabe	1.236.748,54	978.205,03	-	-
Eculizumabe	1.251.799,37	1.176.388,98	-15.050,83	-198.183,95
Ravulizumabe	1.260.909,28	1.048.503,69	-24.160,74	-70.298,66

Tabela 18. Percentuais da diferença do custo acumulado entre os tratamentos ao longo do tempo

Ano	1	2	3	4	5	10	15	Lifetime
Diferença vs eculizumabe (%)	-1%	-9%	-11%	-13%	-14%	-15%	-16	-17
Diferença vs ravulizumabe (%)	-2%	-4%	-5%	-5%	-6%	-6%	-6	-7

O resultado da análise de sensibilidade univariada considerando a diferença de custo entre as alternativas terapêuticas acumulada ao longo de todo o horizonte de tempo do modelo encontra-se nos gráficos de tornado abaixo (Figura 15 e Figura 16), demonstrando que os valores com maior capacidade de alterar o resultado da análise são os preços de eculizumabe e ravulizumabe. No entanto, apenas um dos cenários avaliados altera o resultado de custo-minimização observado no caso base.

Figura 15. Análise de sensibilidade univariada *versus* eculizumabe (R\$ milhão)

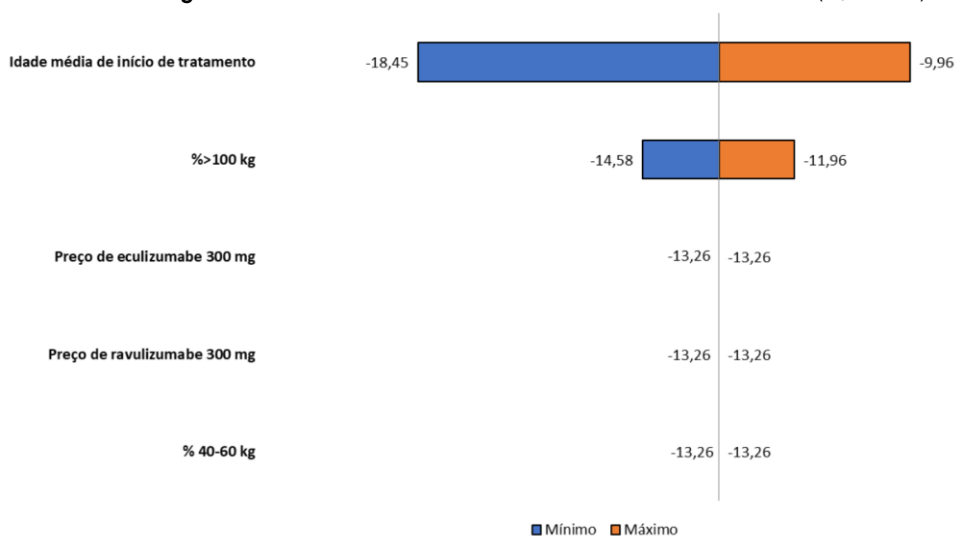
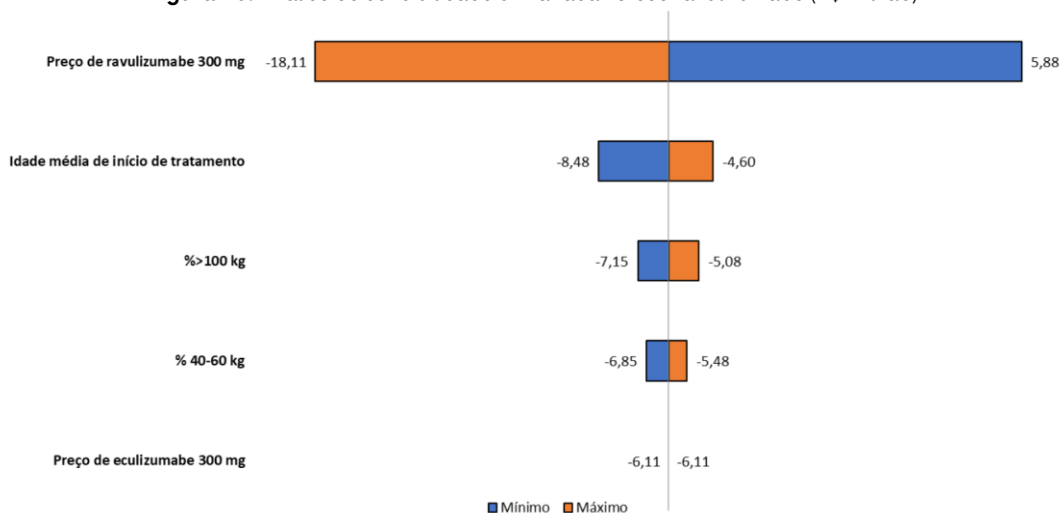


Figura 16. Análise de sensibilidade univariada *versus* ravulizumabe (R\$ milhão)



Por sua vez, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou que crovalimabe se mostrou menos custoso do que eculizumabe em 100% das simulações e menos custoso que ravulizumabe em 71% das simulações.

6.2. Análise De Impacto Orçamentário

Definições gerais

Conforme Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, o horizonte de tempo da análise de impacto orçamentário foi de cinco anos, e não foram aplicadas taxas de desconto (100).

Custos assumidos

Conforme as referidas diretrizes, os custos considerados são os custos diretamente relacionados ao tratamento, ou seja, os custos de aquisição e administração dos medicamentos. Desta forma, foram considerados os mesmos custos da análise de custo-minimização, descritos na seção 6.1.

Parâmetros populacionais

Considerando a recente avaliação e recomendação de incorporação de ravulizumabe pela Conitec (51), foram adotadas as mesmas premissas para a análise de impacto orçamentário apresentadas pela empresa AstraZeneca e validadas por esta Comissão. Foram apresentadas duas metodologias, baseadas em dados de epidemiologia e em demanda aferida, para obtenção do número de pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso para HPN entre os anos de 2023 e 2027. Desta forma, para o cálculo do impacto orçamentário na presente análise, foi calculada a taxa de crescimento observada entre os anos de 2023 a 2027 para projeção do número de pacientes elegíveis até 2030.

Conforme Relatório de Recomendação nº 875, para a demanda epidemiológica, foi considerada a população projetada pelo IBGE para o ano de 2023, de 216.284.269 indivíduos e aplicada a prevalência de HPN em 15 anos de 0,00159%. Em linha com o PCDT da doença, somente pacientes com HPN que tenham atividade hemolítica verificada foram considerados candidatos a terapia com inibidores de complemento, correspondendo a 30% dos pacientes com HPN. Assumiu-se que 100% dos pacientes HPN são diagnosticados e efetivamente tratados de acordo com sua elegibilidade, não havendo descontinuação da terapia, obtendo-se o número inicial de pacientes foi de 1.032 pacientes em 2023 (51). Adicionalmente, na presente análise, assume-se que todos os pacientes têm peso ≥ 40 kg e idade ≥ 13 anos.

Da mesma forma, para a demanda aferida, partiu-se da população apresentada na avaliação anterior e aplicou-se a taxa de crescimento para obtenção do número de pacientes elegíveis até 2030.

A população de pacientes elegíveis resultante em cada cenário e considerada na presente avaliação encontra-se na Tabela 19.

Tabela 19. Número de pacientes para análise de impacto orçamentário

	Número de pacientes apresentado previamente (51)					Projeção		
	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Demanda Epidemiológica								
Pacientes atualmente em tratamento	1032	1032	1117	1202	1288	1346	1407	1471
Novos pacientes	0	85	85	86	86	86	87	87
Total de pacientes elegíveis ano a ano	1032	1117	1202	1288	1374	1433	1494	1558
Demanda Aferida								
Pacientes atualmente em tratamento		691	777	863	949	1027	1112	1204
Novos pacientes		85	85	86	86	86	87	87
Total de pacientes elegíveis ano a ano		776	862	949	1035	1114	1199	1291

Dinâmica populacional: participação de mercado de cada tecnologia

Para as estimativas de *market share*, consideram-se dois cenários: cenário referência e cenário proposto. O cenário referência representa os tratamentos atualmente disponíveis no SUS, e portanto, não considera o crovalimabe. Neste cenário, assumiu-se o mesmo *market share* considerado para decisão de incorporação de ravulizumabe (101).

Já o cenário proposto reflete a inclusão de crovalimabe como alternativa de tratamento, além dos medicamentos atualmente disponíveis. Neste cenário, tendo em vista a aprovação de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de eculizumabe (Portaria GM/MS Nº 7.004, 29/05/2025) (102) mantém-se a participação de mercado deste medicamento ao longo do tempo conforme cenário referência, de forma que as novas terapias (ravulizumabe e crovalimabe) dividem o *market share* restante. Considerando os benefícios proporcionados pelo crovalimabe em relação à comodidade posológica e custo de tratamento, assume-se uma participação de mercado crescente para este tratamento.

Tabela 20. *Market share* considerados na análise de impacto orçamentário

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dinâmica da distribuição no cenário sem crovalimabe - Cenário referência					
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Dinâmica da distribuição no cenário com crovalimabe - Cenário proposto					
Crovalimabe	15%	25%	35%	45%	55%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Ravulizumabe	15%	15%	15%	15%	15%

O *market share* apresentado acima é referente ao número final de pacientes em cada ano, considerando novos pacientes e pacientes que permutam entre os tratamentos. Considerando essas premissas, o número de pacientes em tratamento com cada alternativa terapêutica, em cada cenário são apresentados na Tabela 21 e Tabela 22.

Tabela 21. Número de pacientes tratados em cada cenário, de acordo com a demanda epidemiológica

Número de pacientes - Cenário referência		2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Eculizumabe	60	52	43	35	26
	Ravulizumabe	26	34	43	52	61
Pacientes em tratamento	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Eculizumabe	841	773	673	563	441
	Ravulizumabe	361	515	673	844	1030
Número de pacientes - Cenário proposto						
Novos pacientes	Crovalimabe	13	22	30	39	48
	Eculizumabe	60	52	43	35	26
	Ravulizumabe	13	13	13	13	13
Pacientes em tratamento	Crovalimabe	18	322	471	633	809
	Eculizumabe	841	773	673	563	441
	Ravulizumabe	180	193	202	211	221

Tabela 22. Número de pacientes tratados em cada cenário, de acordo com a demanda aferida

Número de pacientes - Cenário referência		2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Eculizumabe	60	52	43	35	26
	Ravulizumabe	26	34	43	52	61
Em tratamento	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Eculizumabe	604	569	514	445	361
	Ravulizumabe	259	380	514	667	843
Número de pacientes - Cenário proposto						
Novos pacientes	Crovalimabe	13	22	30	39	48
	Eculizumabe	60	52	43	35	26
	Ravulizumabe	13	13	13	13	13
Em tratamento	Crovalimabe	129	237	360	500	662
	Eculizumabe	604	569	514	445	361
	Ravulizumabe	129	142	154	167	181

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade avaliando uma situação hipotética na qual 100% dos novos pacientes e aqueles em tratamento utilizariam crovalimabe. A Tabela 23 apresenta o número de pacientes tratados com cada alternativa terapêutica neste cenário.

Tabela 23. Número de pacientes em tratamento para análise de sensibilidade

Demanda epidemiológica		2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	Crovalimabe	86	86	86	87	87
	Eculizumabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	0	0	0	0	0
Em tratamento	Crovalimabe	1202	1288	1346	1407	1471
	Eculizumabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	0	0	0	0	0
Demanda aferida						
Novos pacientes	Crovalimabe	86	86	86	87	87
	Eculizumabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	0	0	0	0	0
Em tratamento	Crovalimabe	863	949	1027	1112	1204
	Eculizumabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	0	0	0	0	0

Resultados

De acordo com a análise de impacto orçamentário realizada, considerando a demanda epidemiológica, a incorporação de crovalimabe para o tratamento de pacientes com HPN resultaria em uma economia acumulada em cinco anos de aproximadamente R\$149 milhões, variando entre R\$12.986.522, no primeiro ano e R\$51.718.192, no quinto ano (Tabela 24).

Considerando a demanda aferida, a incorporação de crovalimabe pode gerar economias na magnitude de aproximadamente R\$116 milhões em cinco anos, variando entre R\$9.411.835, no primeiro ano e R\$42.037.785, no quinto ano (Tabela 25).

Tabela 24. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe, considerando a demanda epidemiológica

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário referência	1.475.793.900	1.584.628.472	1.632.372.357	1.683.604.454	1.736.457.907	8.112.857.090
Cenário proposto	1.462.807.378	1.567.415.412	1.604.409.395	1.644.228.182	1.684.739.714	7.963.600.081
Impacto orçamentário	-12.986.522	-17.213.061	-27.962.962	-39.376.272	-51.718.192	-149.257.010

Tabela 25. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe, considerando a demanda aferida

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário referência	1.090.003.970	1.195.973.304	1.272.391.225	1.355.203.563	1.443.937.410	6.357.509.471
Cenário proposto	1.080.592.135	1.183.153.979	1.251.036.236	1.324.188.931	1.401.899.625	6.240.870.906
Impacto orçamentário	-9.411.835	-12.819.325	-21.354.989	-31.014.632	-42.037.785	-116.638.566

Análise de sensibilidade

No cenário hipotético avaliado considerando que 100% dos pacientes seriam tratados com crovalimabe, a economia acumulada em cinco anos pode chegar a aproximadamente R\$1 bilhão na demanda epidemiológica e, aproximadamente a R\$780 milhões na demanda aferida (Tabela 26).

Tabela 26. Impacto orçamentário com a incorporação de crovalimabe para 100% dos pacientes com HPN

	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Demanda epidemiológica						
Cenário referência	1.475.793.900	1.584.628.472	1.632.372.357	1.683.604.454	1.736.457.907	8.112.857.090
Cenário proposto	1.282.162.822	1.366.288.455	1.423.693.704	1.483.687.076	1.546.385.816	7.102.217.873
Impacto orçamentário	-193.631.078	-218.340.017	-208.678.653	-199.917.378	-190.072.091	-1.010.639.217
Demanda aferida						
Cenário referência	1.090.003.970	1.195.973.304	1.272.391.225	1.355.203.563	1.443.937.410	6.357.509.471
Cenário proposto	950.551.317	1.034.676.949	1.111.618.800	1.194.887.227	1.285.004.399	5.576.738.692
Impacto orçamentário	-139.452.653	-161.296.354	-160.772.425	-160.316.336	-158.933.010	-780.770.779

8. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Piasky® (crovalimabe) foi recomendado em novembro de 2024 pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido para o tratamento de pacientes com HPN \geq 12 anos e peso \geq 40 kg que apresentam sintomas clínicos de hemólise, indicando alta atividade da doença ou, pacientes que estão clinicamente estáveis após o uso de outro inibidor de C5 por pelo menos 6 meses (103).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o crovalimabe em janeiro de 2025, assim como o *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA) e o *Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG) para pacientes com HPN, seguindo os mesmos critérios do NICE (104–106).

Até a data da submissão deste dossiê, crovalimabe encontra-se em avaliação pela *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) da Itália e o *Canada's Drug Agency* (CAD)(107, 108).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HPN é uma doença hematológica ultrarrara adquirida, em que mutações no gene PIG-A, levam à ativação exacerbada da via terminal do complemento e com isso à hemólise intravascular. Esta doença acomete 1,3 casos a cada 100 mil indivíduos e pode ser fatal se deixada sem tratamento (1, 109). Os principais sintomas são a fadiga, anemia, dor abdominal, dificuldade respiratória, hemoglobinúria, trombose e insuficiência da medula óssea (3, 15, 110, 111).

Antes da introdução do eculizumabe, a HPN era fatal em cerca de 35% dos pacientes em 5 anos após o diagnóstico (3, 19, 23). Este cenário foi modificado com o uso de terapias inibidoras de complemento, proporcionando uma redução substancial na taxa de mortalidade e melhora na qualidade de vida dos pacientes com HPN (1).

No entanto, apesar da comprovada eficácia do eculizumabe no controle da hemólise intravascular e na redução de eventos trombóticos em pacientes com HPN, entre 10 a 43% (112) dos pacientes necessitam de ajustes de dose durante o tratamento devido à hemólise de escape decorrente da inibição incompleta do C5 pelo eculizumabe, um problema que surge quando a inibição da proteína C5 é insuficiente devido à farmacocinética variável do medicamento em cada indivíduo. Nesse contexto, ravulizumabe surgiu como uma evolução terapêutica que possibilita uma inibição sustentada do complemento e elimina a necessidade de ajustes frequentes de dose. Contudo, apesar desses avanços, ravulizumabe ainda requer administração intravenosa em ambiente hospitalar (48), o que impõe visitas frequentes ao centro de infusão, impactando não apenas a vida do indivíduo quanto os sistemas de saúde que precisam disponibilizar profissionais capacitados, infraestrutura adequada (como cadeiras de infusão), insumos necessários para a administração e monitoramento do tratamento.

Crovalimabe é um anticorpo monoclonal anti-C5, desenvolvido com a tecnologia inovadora de autorreciclagem SMART-Ig, que permite inibição sustentada do complemento aliada a uma via de administração conveniente. Sua formulação possibilita injeções subcutâneas de baixo volume (2ml), que podem ser autoadministradas, aplicadas por um cuidador ou profissional de saúde em apenas alguns minutos a cada 4 semanas (76, 77). Esta ação prolongada com maior comodidade para o paciente torna este tratamento uma alternativa promissora em relação às terapias infusionais.

O esquema posológico simplificado de crovalimabe pode reduzir pela metade (13 *versus* 26) o número de administrações em 52 semanas na fase de manutenção do tratamento em comparação ao eculizumabe, além de evitar a necessidade de deslocamento do paciente até um centro de infusão, necessária para administração de eculizumabe ou ravulizumabe (48–50).

As evidências incluídas nesta revisão, provenientes de estudos primários, demonstraram que o tratamento terapêutico de pacientes com HPN com crovalimabe é eficaz em termos de evitar transfusões, controlar a hemólise, prevenir hemólise de escape e estabilizar a hemoglobina. Além disso, o tratamento é seguro e bem tolerado, considerando a ocorrência de eventos adversos gerais e graves, bem como a melhora na fadiga e a preferência dos pacientes pela comodidade da via de administração.

Os estudos apresentados confirmam a não-inferioridade de crovalimabe em comparação ao eculizumabe, que demonstraram que a eficácia e segurança de crovalimabe são semelhantes tanto em pacientes sem tratamentos prévios com inibidores de C5 (COMMODORE 2) quanto naqueles previamente tratados (COMMODORE 1) (81, 89).

O ensaio COMMODORE 1 (81) demonstrou que o crovalimabe mantém a inibição do C5 em pacientes que trocaram de terapia, com 93% dos pacientes avaliados mantendo os níveis plasmáticos de crovalimabe desde a primeira semana. Estes resultados também foram confirmados em pacientes que nunca haviam recebido tratamento com inibidores de C5 no estudo COMMODORE 2, no qual 95% dos pacientes atingiram os níveis plasmáticos dentro da faixa terapêutica de crovalimabe desde a primeira infusão e mantiveram-se estáveis da 1ª até a 25ª semana (89).

A eficácia de crovalimabe também foi observada em pacientes que receberam tratamento prévio com eculizumabe, em que 78,7% dos pacientes apresentaram controle da hemólise e 72% alcançaram níveis de LDH $<1,5 \times \text{ULN}$ na semana 5, resultado que permaneceu entre 70 e 85% até a semana 25, indicando o início rápido e a boa manutenção do controle da hemólise após o início do uso de crovalimabe (81, 89).

Com relação aos desfechos de segurança, os estudos indicaram que não houve EAs graves relacionados ao tratamento com crovalimabe. Os EAs reportados relacionados ao tratamento com crovalimabe foram manejáveis e relacionados principalmente à formação transitória da reação de complexos de medicamento-alvo-medicamento, que gerou reações imunes do tipo III, no geral leves a moderadas e autolimitadas (81, 89).

A não-inferioridade de crovalimabe também foi avaliada em comparação ao ravulizumabe para os desfechos transfusões evitadas, HE, estabilização de hemoglobina, número de bolsas de sangue transfundidas e a mudança no escore FACIT-Fadiga mediante NMA. O estudo mostrou que o crovalimabe é não-inferior ao ravulizumabe, sem diferença estatística entre os tratamentos. Este resultado sugere que a classe terapêutica inibidores de C5 hoje composta por eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe são não-inferiores entre eles (91).

Diante das evidências apresentadas, o crovalimabe configura-se como uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da HPN. Por meio de um programa clínico robusto que avaliou mais de 400 pacientes, incluindo pacientes e centros de pesquisa brasileiros, com mediana de tratamento de dois anos e um estudo de comparação indireta, crovalimabe demonstrou não-inferioridade quando comparado ao eculizumabe e ravulizumabe, tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles previamente tratados com inibidores de C5.

Desta forma, crovalimabe representa um avanço significativo nas opções terapêuticas disponíveis para esses pacientes, especialmente num contexto de uma doença crônica, por ser uma tecnologia que permite uma posologia simplificada, administração subcutânea de baixo volume, possibilidade de autoadministração e permanência de até 7 dias em temperatura ambiente (até 30°C) (50). Neste contexto, crovalimabe demonstra um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e para o sistema de saúde, uma vez que permite uma cadeia de cuidado menos complexa em comparação às terapias infusionais.

Do ponto de vista econômico, o crovalimabe se apresenta como uma terapia dominante na avaliação econômica, com custo de tratamento inferior às demais opções terapêuticas disponíveis no SUS. Esta análise demonstrou que o tratamento com crovalimabe é menos custoso que os comparadores desde o primeiro ano de tratamento, com redução de 17% em comparação à eculizumabe e 7% em comparação à ravulizumabe no custo acumulado ao longo do horizonte de tempo do modelo.

Da mesma forma, a análise de impacto orçamentário demonstrou uma economia acumulada em cinco anos de aproximadamente R\$149 milhões no cenário proposto conforme demanda epidemiológica, podendo chegar a R\$1 bilhão considerando os resultados da análise de sensibilidade.

Além da economia proporcionada estritamente considerando os custos com medicamentos, vale ressaltar ganhos adicionais ao sistema de saúde em termos de eficiência logística e de armazenamento proporcionados por crovalimabe, com redução expressiva no volume total de medicamento transportado anualmente por paciente (redução de 344% quando comparado ao ravulizumabe e 4.000% quando comparado ao eculizumabe), e o menor número de frascos utilizados por paciente ao ano (redução de 196% em relação ao ravulizumabe e 300% em relação ao eculizumabe) (83). Essas características reduzem a demanda por infraestrutura hospitalar e por profissionais de saúde dedicados à administração intravenosa, assim como com o transporte de pacientes, otimizando os recursos, ampliando a capacidade assistencial no SUS e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com HPN.

Diante do exposto, crovalimabe se apresenta como uma alternativa eficaz e segura que endereça as necessidades não atendidas com base nos tratamentos atuais em relação à frequência, necessidade de deslocamento para infusões intravenosas, impacto na vida dos pacientes, economia indireta (logística, armazenamento) e direta com a aquisição do medicamento para ao sistema de saúde.

10. REFERÊNCIAS

1. Hill, Anita; DeZern, Amy E.; Kinoshita, Taroh; Brodsky, Robert A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:17028. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201728>
2. Devalet, Bérangère; Mullier, François; Chatelain, Bernard; Dogné, Jean-Michel; Chatelain, Christian. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015;95:190–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12543>
3. Parker, C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005;106:3699–709. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-04-1717>
4. Gulbis*, Beatrice; Eleftheriou*, Androulla; Angastiniotis, Michael; Ball, Sarah; Surrallés, Jordi; Castella, María; et al. Epidemiology of Rare Anaemias in Europe. 2010. p. 375–96. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_22
5. Ruiz-Delgado, Guillermo J.; Vázquez-Garza, Eduardo; Méndez-Ramírez, Nereida; Gómez-Almaguer, David. Abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* [Internet]. 2009;14:33–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/102453309X385089>
6. Brodsky, Robert A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2021;137:1304–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/137/10/1304/475031/How-I-treat-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
7. DeZern, Amy E.; Brodsky, Robert A. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29:479–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858815000064>
8. Arruda, Martha Mariana de Almeida Santos; Rodrigues, Celso Arrais; Yamamoto, Mihoko; Figueiredo, Maria Stella. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2010;56:214–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200022&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
9. Brodsky, Robert A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2014;124:2804–11. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/18/2804/33385/Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
10. Liu, Hui; Wang, Wei; Zeng, Lijie; Liu, Zhaoyun; Li, Liyan; Shao, Zonghong; et al. P764: DIFFERENTIAL ERYTHROPOIESIS IN BONE MARROW OF PNH PATIENTS WERE REVEALED BY SINGLE-CELL SEQUENCING. *HemaSphere* [Internet]. 2023;7:e0126247. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/01.HS9.0000969960.01262.47>
11. Szlendak, Urszula; Budziszewska, Bożena; Spsychalska, Justyna; Drozd-Sokolowska, Joanna; Patkowska, Elżbieta; Nowak, Jacek. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16271>
12. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. 2019. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/pcdt__hpn.pdf
13. Cançado, Rodolfo D.; Araújo, Aderson da Silva; Sandes, Alex Freire; Arrais, Celso; Lobo, Clarisse

Lopes de Castro; Figueiredo, Maria Stella; et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021;43:341–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137920300791>

14. Ehlert, Lethicia R.; Silva, Camila Lima da; Grando, Allyne Cristina. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2021;57. Available from: <http://www.jbpml.org.br/detalhes/1689>

15. de Latour, Régis Peffault; Mary, Jean Yves; Salanoubat, Célia; Terriou, Louis; Etienne, Gabriel; Mohty, Mohamad; et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* [Internet]. 2008;112:3099–106. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/112/8/3099/114906/Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-natural>

16. Parker, Charles J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* [Internet]. 2016;2016:208–16. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/208/21101/Update-on-the-diagnosis-and-management-of>

17. Risitano, Antonio. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biol Targets Ther* [Internet]. 2008;205. Available from: <http://www.dovepress.com/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pathophysiology-natural-history-an-peer-reviewed-article-BTT>

18. Schrezenmeier, H.; Muus, P.; Socie, G.; Szer, J.; Urbano-Ispizua, A.; Maciejewski, J. P.; et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* [Internet]. 2014;99:922–9. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.093161>

19. Socié, Gérard; Mary, Jean-Yves; de Gramont, Aimery; Rio, Bernard; Leporrier, Michel; Rose, Christian; et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* [Internet]. 1996;348:573–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673695123601>

20. Hall, Claire; Richards, Stephen; Hillmen, Peter. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* [Internet]. 2003;102:3587–91. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/102/10/3587/16955/Primary-prophylaxis-with-warfarin-prevents>

21. Peacock-Young, Barnaby; Macrae, Fraser L.; Newton, Darren J.; Hill, Anita; Ariëns, Robert A S. The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source. *Haematologica* [Internet]. 2018;103:9–17. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2017.177618>

22. Manivannan, Prabhu; Ahuja, Ankur; Pati, Hara Prasad. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2017;33:453–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12288-017-0868-y>

23. Nishimura, Jun-Ichi; Kanakura, Yuzuru; Ware, Russell E.; Shichishima, Tsutomu; Nakakuma, Hideki; Ninomiya, Haruhiko; et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004;83:193–207. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-200405000-00005>

24. Jang, Jun Ho; Kim, Jin Seok; Yoon, Sung-Soo; Lee, Je-Hwan; Kim, Yeo-Kyeoung; Jo, Deog-Yeon; et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2016;31:214. Available from:

<https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2016.31.2.214>

25. Richards, Stephen J.; Painter, Daniel; Dickinson, Anita J.; Griffin, Morag; Munir, Talha; Arnold, Louise; et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021;107:211–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13640>

26. Hansen, Dennis Lund; Möller, Sören; Andersen, Kjeld; Gaist, David; Frederiksen, Henrik. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980–2016. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;Volume 12:497–508. Available from: <https://www.dovepress.com/increasing-incidence-and-prevalence-of-acquired-hemolytic-anemias-in-d-peer-reviewed-article-CLEP>

27. Jalbert, Jessica J; Chaudhari, Umesh; Zhang, Haixin; Weyne, Jonathan; Shammo, Jamile M. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* [Internet]. 2019;134:3407–3407. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3407/428186/Epidemiology-of-PNH-and-RealWorld-Treatment

28. Yamakawa, Patricia Eiko; Da Fonseca, Ana Rita; Gomes, Iara Baldim Rabelo; de Molla, Vinicius Campos; Pereira, Andre Domingues; Shcolnik Szor, Roberta; et al. Clinical Characteristics of Brazilian Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Changing Prognosis with Eculizumab. *Blood* [Internet]. 2019;134:2222–2222. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2222/422893/Clinical-Characteristics-of-Brazilian-Patients

29. Menosi Gualandro, Sandra Fatima; Salvino, Marco Aurélio; Bassolli de Oliveira Alves, Lucas; Jehá, Thainá. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. Kenmoe S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2023;18:e0288708. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0288708>

30. Schrezenmeier, Hubert; Röth, Alexander; Araten, David J.; Kanakura, Yuzuru; Larratt, Loree; Shammo, Jamile M.; et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99:1505–14. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00277-020-04052-z>

31. Urbano-Ispizua, Álvaro; Muus, Petra; Schrezenmeier, Hubert; Almeida, Antonio M.; Wilson, Amanda; Ware, Russell E. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica* [Internet]. 2017;102:e76–9. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.151852>

32. Meyers, Gabrielle; Weitz, Ilene; Lamy, Thierry; Cahn, Jean-Yves; Kroon, Henk-André; Severino, Beth; et al. Disease-Related Symptoms Reported across a Broad Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2007;110:3683–3683. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/110/11/3683/58093/DiseaseRelated-Symptoms-Reported-across-a-Broad>

33. Schwartz, Carolyn E.; Stark, Roland B.; Borowiec, Katrina; Nolte, Sandra; Myren, Karl-Johan. Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16:389. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02016-8>

34. Höchsmann, Britta; Rojewski, Markus; Schrezenmeier, Hubert. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of

- reticulocytes. *Ann Hematol* [Internet]. 2011;90:887–99. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-011-1177-4>
35. Richards, Stephen J.; Barnett, David. The Role of Flow Cytometry in the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Clinical Laboratory. *Clin Lab Med* [Internet]. 2007;27:577–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271207000571>
36. Bektas, Meryem; Copley-Merriman, Catherine; Khan, Shahnaz; Sarda, Sujata P; Shammo, Jamile M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2020;26:S8–14. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8>
37. Devos, Timothy; Meers, Stef; Boeckx, Nancy; Gothot, Andre; Deeren, Dries; Chatelain, Bernard; et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol* [Internet]. 2018;101:737–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13166>
38. Vallet, Nicolas; de Fontbrune, Flore Sicre; Loschi, Michaël; Desmier, Deborah; Villate, Alban; Barraco, Fiorenza; et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a retrospective study of 21 patients from SFGM-TC centers. *Haematologica* [Internet]. 2018;103:e103–5. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2017.182360>
39. Brasil, Ministério da Saúde. Monitoramento do horizonte tecnológico - Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/20211029_informe_mht_hpn_final.pdf
40. Debureaux, Pierre-Edouard; Cacace, Fabiana; Silva, Bruno G.P.; Barone, Federica; Calado, Rodrigo T; Sicre de Fontbrune, Flore; et al. Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood* [Internet]. 2019;134:3517–3517. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3517/428435/Hematological-Response-to-Eculizumab-in-Paroxysmal
41. de Latour, R. P.; Schrezenmeier, H.; Bacigalupo, A.; Blaise, D.; de Souza, C. A.; Vigouroux, S.; et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* [Internet]. 2012;97:1666–73. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2012.062828>
42. Du, Yali; Han, Bing. Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021;27:301–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666636720300105>
43. Notaro, Rosario; Luzzatto, Lucio. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387:160–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2201664>
44. Oliver, Monika; Patriquin, Christopher. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med* [Internet]. 2023;Volume 14:613–28. Available from: <https://www.dovepress.com/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-current-management-unmet-needs-and-peer-reviewed-fulltext-article-JBM>
45. AstraZeneca. Bula - VOYDEYA® (danicopana) [Internet]. 2025. Available from: https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Voydeya_Bula_Profissinal_da_Saude.pdf
46. Novartis, Novartis Biociências S.A. Bula - FABHALTA® (iptacopana) [Internet]. 2025. Available from: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2025/03/Bula-FABHALTA-Capsula->

Dura-Medico.pdf

47. Pint Pharma. Bula EMPAVELI - pegcetacoplana. Bulário Eletrônico ANVISA [Internet]. 2021;1-13. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cerdelga>
48. Alexion. Ultomiris® ravulizumabe. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2023.
49. Alexion. Soliris® eculizumabe . Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. 2023.
50. Roche, Produtos Roche Farmacêutica e Química. Piasky® (crovalimabe) - Bula. 2025.
51. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em saúde do SUS. Relatório de Recomendação - Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf
52. Haumschild, Ryan; Dingli, David; Koprivnikar, Jamie; Mulherin, Brian P. Managing Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in an Evolving Treatment Landscape. *Suppl Featur Publ* [Internet]. 2024; Available from: <https://www.ajmc.com/view/managing-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-in-an-evolving-treatment-landscape>
53. Fahim, Shahariar Mohammed; Makam, Anil N; Suh, Kangho; Carlson, Josh J; Richardson, Marina; Herce-Hagiwara, Belen; et al. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024;30:618-23.
54. Peffault de Latour, Régis; Röth, Alexander; Kulasekararaj, Austin G.; Han, Bing; Scheinberg, Phillip; Maciejewski, Jaroslaw P.; et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;390:994-1008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2308695>
55. Holt, Matthew; Kelly, Richard J.; Fermont, Jilles M.; Ansari, Soudeh; Dahlke, Marion; Brindel, Isabelle; et al. Effectiveness of Iptacopan Versus C5 Inhibitors in Complement Inhibitor-Naive Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *eJHaem* [Internet]. 2025;6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jha2.70055>
56. Villegas, Ana; Arrizabalaga, Beatriz; Bonanad, Santiago; Colado, Enrique; Gaya, Anna; González, Ataúlfo; et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Internet]. 2024. Available from: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>
57. Morado, Marta; Subirá, Dolores; López Rubio, Montserrat. Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2010;134.
58. AGDHP, Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2023.
59. SAH, Sociedade Argentina de Hematologia. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. 2023. Available from: https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Guia_SAH_2023.pdf
60. Ibrahim, Ibrahim; Bat, Taha. Hemoglobinúria paroxística noturna [Internet]. 2017. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/894>
61. Schubert, Jörg; Panse, Jens; Bettelheim, Peter; Brümmendorf, Tim Henrik; Burmester, Pascale Olivia; Göbel, Ulrike; et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) guideline: recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. *Onkopedia*. 2024;
62. Services, PHN Nacional. Indications for Treatment with Complement Inhibitor [Internet]. 2025. Available from: <https://pnhserviceuk.co.uk/healthcare-professionals/indications-for-treatment-with-eculizumab-ravulizumab-and-pegcetacoplan/>
63. Brodsky, Robert A.; Young, Neal S.; Antonioli, Elisabetta; Risitano, Antonio M.; Schrezenmeier, Hubert;

Schubert, Jörg; et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2008;111:1840–7. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/111/4/1840/133267/Multicenter-phase-3-study-of-the-complement>

64. Tomazos, Ioannis; Sierra, J. Rafael; Johnston, Karissa M.; Cheung, Antoinette; Brodsky, Robert A.; Weitz, Ilene C. Cost burden of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ravulizumab versus eculizumab. *Hematology* [Internet]. 2020;25:327–34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2020.1807226>

65. Griffin, Morag; Gandhi, Shreyans; Hicks, Eden; Jain, Deepak; Kelly, Richard; Munir, Talha; et al. Terminal Complement Inhibition and Control of Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Following Switching from High-Dose Eculizumab to Ravulizumab: An Interim Analysis. *Blood* [Internet]. 2022;140:2928–30. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/2928/492720/Terminal-Complement-Inhibition-and-Control-of

66. Hillmen, Peter; Muus, Petra; Röth, Alexander; Elebute, Modupe O.; Risitano, Antonio M.; Schrezenmeier, Hubert; et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* [Internet]. 2013;162:62–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12347>

67. Peffault de Latour, Régis; Fremeaux-Bacchi, Véronique; Porcher, Raphaël; Xhaard, Aliéonor; Rosain, Jérémie; Castaneda, Diana Cadena; et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* [Internet]. 2015;125:775–83. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/125/5/775/34068/Assessing-complement-blockade-in-patients-with>

68. Lee, Jong Wook; Sicre de Fontbrune, Flore; Wong Lee Lee, Lily; Pessoa, Viviani; Gualandro, Sandra; Füreder, Wolfgang; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* [Internet]. 2019;133:530–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/6/530/260550/Ravulizumab-ALXN1210-vs-eculizumab-in-adult>

69. Kulasekararaj, Austin G.; Hill, Anita; Rottinghaus, Scott T.; Langemeijer, Saskia; Wells, Richard; Gonzalez-Fernandez, F. Ataulfo; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* [Internet]. 2019;133:540–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/6/540/260562/Ravulizumab-ALXN1210-vs-eculizumab-in>

70. Assessing the Burden of C5 Inhibitor Treatment in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Eur J Haematol* [Internet]. 2023;111:322–322. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13988>

71. Levy, Adrian R; Dysart, Laura; Patel, Yogesh; Briggs, Andrew; Schneider, John; Myren, Karl-Johan; et al. Comparison of Lost Productivity Due to Eculizumab and Ravulizumab Treatments for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in France, Germany, Italy, Russia, Spain, the United Kingdom, and the United States. *Blood* [Internet]. 2019;134:4803–4803. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/4803/428734/Comparison-of-Lost-Productivity-Due-to-Eculizumab

72. Hirth, W; Nacazume, J; Mendonça, M; Branco, L; Mata, V. Challenges in Treating PNH Patients in Brazil's Public Healthcare System Due to the Frequency of Eculizumab Administration and Patients' Distance from Infusion Centers [Internet]. ISPOR; 2024. Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2024-4014/145090>

73. Branco, L; Cordeiro, F; Mata, V. EE163 The Impact in Time and Productivity of Available Treatments in Brazil for Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Value Heal.* 2024;27:S86.
74. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Em 2023, massa de rendimentos e rendimento domiciliar per capita atingem recorde [Internet]. 2023. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/39809-em-2023-massa-de-rendimentos-e-rendimento-domiciliar-per-capita-atingem-recorde>
75. Kaiser, Karen; Yount, Susan E; Martens, Christa E; Webster, Kimberly A; Shaunfield, Sara; Sparling, Amy; et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ®). *Patient Preference Adherence* [Internet]. 2020;Volume 14:705–15. Available from: <https://www.dovepress.com/assessing-preferences-for-rare-disease-treatment-qualitative-developme-peer-reviewed-article-PPA>
76. Röth, Alexander; Nishimura, Jun-ichi; Nagy, Zsolt; Gaál-Weisinger, Julia; Panse, Jens; Yoon, Sung-Soo; et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2020;135:912–20. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/135/12/912/440744/The-complement-C5-inhibitor-crovalimab-in>
77. Sostelly, Alexandre; Soubret, Antoine; Bucher, Christoph; Buatois, Simon; Charoin, Jean-Eric; Jordan, Gregor; et al. Characterizing C5 Inhibition with the SMART-Ig Anti-hC5 Antibody Crovalimab in PNH Patients Using Free Available Paratopes. *Blood* [Internet]. 2019;134:1227–1227. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1227/426680/Characterizing-C5-Inhibition-with-the-SMARTIg
78. CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2025. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
79. Buatois, Simon; Benkali, Khaled; Henrich, Andrea; Jaminion, Félix; Zhang, Yuchen; Sostelly, Alexandre. Pharmacokinetic Characterization and Exposure-Response Relationship of Crovalimab in the COMPOSER and COMMODORE 3 Trials of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* [Internet]. 2022;140:2918–20. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/2918/491910/Pharmacokinetic-Characterization-and-Exposure
80. Fukuzawa, Taku; Sampei, Zenjiro; Haraya, Kenta; Ruike, Yoshinao; Shida-Kawazoe, Meiri; Shimizu, Yuichiro; et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7:1080. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-01087-7>
81. Scheinberg, Phillip; Clé, Diego Villa; Kim, Jin Seok; Nur, Erfan; Yenerel, Mustafa N.; Barcellini, Wilma; et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* [Internet]. 2024;99:1757–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27413>
82. Röth, Alexander; He, Guangsheng; Tong, Hongyan; Lin, Zenghua; Wang, Xiaoqin; Chai-Adisaksopha, Chatree; et al. Phase 3 randomized <sc>COMMODORE</sc> 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with <sc>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</sc> naive to complement inhibition. *Am J Hematol* [Internet]. 2024;99:1768–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27412>
83. Mata, V; Branco, L; Cordeiro, F. Analysis of the logistics and time impact of different treatments available for PNH in Brazil. Apresentado no HTAi 2025. 2025;
84. Jpt, Higgins. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. <http://www.cochrane-handbook.org>. 2008;
85. Page, Matthew J; McKenzie, Joanne E; Bossuyt, Patrick M; Boutron, Isabelle; Hoffmann, Tammy C;

- Mulrow, Cynthia D; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
86. Ouzzani, Mourad; Hammady, Hossam; Fedorowicz, Zbys; Elmagarmid, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5:210. Available from: <http://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
87. Sterne, Jonathan A C; Savović, Jelena; Page, Matthew J; Elbers, Roy G; Blencowe, Natalie S; Boutron, Isabelle; et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
88. Piggott, Thomas; Morgan, Rebecca L.; Cuello-Garcia, Carlos A.; Santesso, Nancy; Mustafa, Reem A.; Meerpohl, Joerg J.; et al. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE’s terminology for rating down by three levels. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020;120:116–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435619305797>
89. Röth, Alexander; He, Guangsheng; Tong, Hongyan; Lin, Zenghua; Wang, Xiaoqin; Chai-Adisaksopha, Chatree; et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol* [Internet]. 2024;99:1768–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.27412>
90. Liu, Hui; Xia, Linghui; Weng, Jianyu; Zhang, Fengkui; He, Chuan; Gao, Sujun; et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naive patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol* [Internet]. 2023;98:1407–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26998>
91. Bühner, Christian; Frick, Elsbeth; Katz, Pablo; Studera, Xenia; Yin, Lori. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Crovalimab Compared With Eculizumab, Ravulizumab and Best Supportive Care in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Apresentado na ISPOR Eur 2025. 2025;
92. Nishimura, Jun-ichi; Soubret, Antoine; Arase, Noriko; Buatois, Simon; Hotta, Masaki; Charoin, Jean-Eric; et al. Mitigating Drug–Target–Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023;113:904–15. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2851>
93. Röth, Alexander; Fu, Rong; He, Guangsheng; Alzahrani, Hazzaa; Chou, Sheng-Chieh; Hicheri, Yosr; et al. Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (<sc>PNH</sc>): Pooled Results From the Phase 3 <sc>COMMODORE</sc> Studies. *Eur J Haematol* [Internet]. 2025;114:373–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.14339>
94. Scheinberg, Phillip; Cle, Diego Villa; Devalet, Berangere; Giai, Valentina; Barrenetxea Lekue, Cristina; Lin, Hsuan-Yu; et al. Phase III Randomized COMMODORE 1 Trial: 2-Year Safety and Efficacy of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Eculizumab. *Blood* [Internet]. 2024;144:1313–1313. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement_1/1313/532328/Phase-III-Randomized-COMMODORE-1-Trial-2-Year
95. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas. Diretriz de Avaliação Econômica, 2a Edição [Internet]. 2014. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
96. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabuas completas de mortalidade [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
97. Brasil, Ministério da Saúde. 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. [Internet]. 2025. p. 1–11. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-098-2025-processo-no-25000-197393-2024-71/contrato-no-098-2025.pdf>
98. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. [Internet]. 2023. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
99. Brasil, Ministério da Saúde. Painel de Preços em Saúde [Internet]. 2025. Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
100. Ferreira-Da-Silva, Andre Luis; Ribeiro, Rodrigo Antonini; Santos, Vânia Cristina Canuto; Elias, Flávia Tavares Silva; d'Oliveira, Alexandre Lemgruber Portugal; Polanczyk, Carisi Anne. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2012;28:1223–38.
101. AstraZeneca. Pedido de inclusão de ravulizumabe no SUS para Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2023/dossie_ultomiris_hpn_vf.pdf
102. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/ms Nº 7.004, DE 29 DE MAIO DE 2025 [Internet]. 2025. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-7.004-de-29-de-maio-de-2025-632849287>
103. NICE, The National Institute for Health and Care Excellence. Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019/chapter/1-Recommendations>
104. SMC, Scottish Medicines Consortium. Crovalimab (Piasky) [Internet]. 2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11278/2025-03-06_AM-RL-XII_Crovalimab_D-1102_TrG_EN.pdf
105. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crovalimab (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) Benefit assessment according to §35a SGB V1 [Internet]. 2024. Available from: https://www.iqwig.de/download/a24-94_crovalimab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
106. G-BA, Gemeinsame Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Crovalimab (paroxysmal [Internet]. 2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11278/2025-03-06_AM-RL-XII_Crovalimab_D-1102_TrG_EN.pdf
107. AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco. CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 [Internet]. 2025. Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2591732/DETERMINA_PRES-662-2024_PIASKY.pdf
108. CAD, Canada's Drug Agency. Crovalimab [Internet]. 2025. Available from: <https://www.cda-amc.ca/crovalimab>
109. Rapido, Francesca. The potential adverse effects of haemolysis. *Blood Transfus* [Internet]. 2017;15:218–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28518048>
110. Cançado, Rodolfo D; Araújo, Aderson da Silva; Sandes, Alex Freire; Arrais, Celso; Lobo, Clarisse Lopes de Castro; Figueiredo, Maria Stella; et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43.
111. Parker, Charles J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016.

112. Broderick, Kelly C.; Burke, James P.; Fishman, Jesse; Gleason, Patrick P. Descriptive, real-world treatment patterns, resource use, and total cost of care among eculizumab- and ravulizumab-treated members with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2023;29:941–51. Available from: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2023.29.8.941>