



# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Junho/2021

## Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Brasília – DF

2021



2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.**

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010



## Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.....	11
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de seleção dos estudos .....	17
<b>Figura 3.</b> Avaliação do risco de viés do estudo TRIUMPH 2006 pela ferramenta RoB.2.....	18
<b>Figura 4.</b> Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais pela ferramenta ROBINS-I.....	18
<b>Figura 5.</b> Forest plot de independência de transfusão .....	22
<b>Figura 6.</b> Forest plot da taxa de transfusão .....	23
<b>Figura 7.</b> Forest plot da alteração da lactato desidrogenase desde a linha de base. ....	24
<b>Figura 8.</b> Forest plot da alteração da hemoglobina desde a linha de base.....	25
<b>Figura 9.</b> Forest plot qualidade de vida (EORTC QLQ-C30) .....	26
<b>Figura 10.</b> Forest plot avaliação da fadiga (FACT-Fatigue).....	26
<b>Figura 11.</b> Forest plot do efeito do eculizumabe na hemólise em HPN.....	27
<b>Figura 12.</b> Forest plot da avaliação por eventos adversos graves.....	28
<b>Figura 13.</b> Forest plot do efeito do eculizumabe em eventos trombóticos.....	29

## Quadros

<b>Quadro 1.</b> Classificação da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).....	10
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	12
<b>Quadro 3.</b> Posologia do eculizumabe para tratamento de HPN.....	13
<b>Quadro 4.</b> Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	15
<b>Quadro 5.</b> Perguntas de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO .....	16
<b>Quadro 6.</b> Características e resultados dos estudos incluídos nas análises de evidência. ....	20
<b>Quadro 7.</b> Avaliação da qualidade da evidência.....	29
<b>Quadro 8.</b> Posologia e custo anual de tratamento apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018 (7). .....	33

## Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Custo anual de tratamento. ....	13
<b>Tabela 2.</b> Market Share dos três cenários propostos. ....	31
<b>Tabela 3.</b> Custos do tratamento convencional disponível no SUS.....	32
<b>Tabela 4.</b> Posologia e custo anual de tratamento. ....	33
<b>Tabela 5.</b> Estimativa da população a ser tratada.....	33
<b>Tabela 6.</b> Impacto orçamentário market-share 100%.....	34
<b>Tabela 7.</b> Impacto orçamentário market Share 30%-70%.....	34
<b>Tabela 8.</b> Impacto orçamentário market Share 50%-90% .....	34
<b>Tabela 9.</b> Impacto orçamentário baseado na estimativa a partir da quantidade de comprimidos adquiridos por órgãos públicos de 20017-2018.....	35

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	7
2. CONFLITO DE INTERESSES .....	7
3. RESUMO EXECUTIVO.....	8
4. INTRODUÇÃO .....	10
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	10
4.2 Tratamento recomendado .....	11
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	12
6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO .....	14
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	15
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	18
Desfecho 1: Independência e taxa de transfusão .....	22
Desfecho 2: Alterações nos níveis de lactato desidrogenase (LDH) .....	23
Desfecho 3: Níveis de hemoglobina (Hb) .....	25
Desfecho 4: Qualidade de vida.....	25
Desfecho 4: Efeito protetor (hemólise) .....	27
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	27
Desfecho 1: Eventos adversos graves.....	27
Desfecho 2: Eventos trombóticos .....	29
6.4 Certeza geral das evidências (GRADE) .....	29
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	30
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	31
8.1 Impacto orçamentário .....	31
8.1.1 Perspectiva.....	31
8.1.2 Horizonte temporal .....	32
8.1.3 Preço da tecnologia avaliada .....	32
8.1.4 Custos das intervenções .....	32
8.1.5 População .....	33
RESULTADOS.....	34
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	36
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	38
12. REFERÊNCIAS.....	39
Anexo I .....	43



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da exclusão do eculizumabe para o Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), NUP 25000.095022/2020-22, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do eculizumabe, para verificar sua viabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** eculizumabe.

**Indicação:** Tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

**Introdução:** A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara das células-tronco hematopoiéticas, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. A HPN é causada por mutações somáticas do gene fosfatidilinositolglicana classe-A, que resultam na deficiência parcial ou completa das proteínas ligadas ao GPI na superfície das células afetadas. A falta destas proteínas leva a um aumento da suscetibilidade dos eritrócitos ao complemento ativado e à destruição pelo complexo de ataque à membrana. Como resultado, o paciente apresenta anemia hemolítica intravascular crônica, tromboembolismo e insuficiência da medula óssea. O único tratamento curativo da HPN ainda é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. O tratamento varia de acordo com as manifestações da doença, e há vários que podem reduzir as complicações: corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e eculizumabe. O eculizumabe foi incorporado no SUS em 2018 pela Portaria nº 77, de 14 de dezembro de 2018 do Ministério da Saúde (MS), condicionado à: Protocolo de uso do estabelecido pelo MS; atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica; registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS; reavaliação em 3 anos; laudo próprio para dispensação do medicamento; fornecimento aos respectivos hospitais e negociação para redução significante de preço. No entanto, após extensivas negociações com a empresa, foi concluído que não foi cumprido um dos quesitos da Portaria 77 de 2018, visto que o desconto final oferecido pela empresa fabricante foi de apenas 1%, ou seja, sem redução significante.

**Pergunta:** O objetivo do presente relatório é atualizar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento eculizumabe para o tratamento da HPN para avaliar sua viabilidade no sistema de saúde brasileiro.

**Evidências clínicas:** Em uma atualização da busca por evidências, foram incluídos cinco estudos nas análises, sendo três revisões sistemáticas com meta-análises e duas coortes. Na revisão sistemática de Martí-Carvajal et al., 2014 que incluiu dados do ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 - TRIUMPH 2006, a independência de transfusão foi estatisticamente significativa ao eculizumabe comparado ao grupo de placebo (RR 46,02, IC de 95% 2,88 a 735,53; P = 0,007). Dados de seis estudos de extensão mostraram que o tratamento com eculizumabe reduziu significativamente os níveis de LDH em todos os subgrupos (12 e 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses de tratamento; P <0,05). A alteração nos níveis de hemoglobina apresentada por meta-análise foi favorável estatisticamente ao eculizumabe em comparação ao controle (DM 1,53; IC95% 0,55 a 2,51; P = 0,002). Os dados do estudo TRIUMPH 2006 mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global no grupo eculizumabe em comparação com placebo (DM 19,4; IC95% 8,25 a 30,55; P = 0,0007) e redução significativa estatística e clínica na fadiga (MD 10,4, IC 95% 9,97 a 10,83; P = 0,00001). O medicamento apresentou baixa taxa de efeitos adversos graves que resultaram em uma diferença estatística não significativa comparado ao placebo (RR 0,45, IC 95% 0,15 a 1,37; P = 0,16). Também apresentou um efeito positivo em eventos trombóticos em HPN (OR 0,07; IC95% 0,03 a 0,19) quando avaliado dados de vida real. A certeza da evidência foi avaliada como baixa a muito baixa. Os estudos apresentaram alto risco de viés.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise consistiu em uma atualização do impacto apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018, considerando o último preço proposto do medicamento pela empresa fabricante durante negociações de compra. Foram considerados três cenários de *market-share*, um no qual todos os pacientes com HPN utilizariam o eculizumabe, e os outros com um crescimento anual de 10%; 30-80% e 50-90% de difusão. Considerando um cenário de 100% de difusão do eculizumabe já no primeiro ano, o impacto incremental total em cinco anos seria de R\$ 4,5 bilhões. No cenário 2, com um *market-share* de 30% a 70%, no primeiro ano, o custo para tratamento dos pacientes com HPN, considerando que 30% fariam uso de eculizumabe, o impacto incremental seria de R\$ 247.498.327,93. Já com uma difusão de 50%, no primeiro ano, o incremental seria de R\$ 412.497.213,21. Em relação ao preço praticado em compras públicas apresentado do Relatório de Recomendação da Conitec, de R\$ 12.899,25, a economia seria de R\$ 5.988.818,03 em cinco anos comparado ao último preço oferecido pela empresa fabricante. A partir dos dados de compras públicas de 2007-2018, foram estiados o número de frascos que seriam adquiridos nos anos de 2022-2026. Considerando o preço proposto pela empresa e uma difusão de 100%, no primeiro ano o impacto seria de R\$ 525.225.468,99 a R\$702.005.600,59 no quinto ano. Já para uma difusão de 30% a 50%, no primeiro ano o impacto seria

de R\$151.018.896,70 a R\$470.980.447,29 no quinto ano. Os dados epidemiológicos preveem uma quantidade de 27.224 frascos de eculizumabe 10 mg/mL solução injetável enquanto esta estimativa a partir de compras de órgãos governamentais estimam um total de 12.304 frascos, considerando uma difusão de 30% no primeiro ano. Cabe destacar que este valor pode estar superestimado visto que a quantidade estimada seria para todas as indicações do medicamento.

**Recomendações internacionais:** A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), avaliou o uso de eculizumabe para tratamento da HPN em 2009 e não recomendou que fosse listado no sistema canadense pois o custo do tratamento é excepcionalmente alto e não seria considerado custo-efetivo sem uma redução substancial no preço. Agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também não recomendou o eculizumabe para uso no NHS Scotland pois entendeu-se que o custo do tratamento não justificaria os benefícios clínicos obtidos com o medicamento.

**Considerações finais:** O eculizumabe proporcionou independência de transfusão a maioria dos pacientes tratados, reduziu significativamente os níveis de LDH e aumentou significativamente os níveis de Hb. Os dados de qualidade de vida mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global e uma redução significativa estatística e clínica na fadiga. Em relação à segurança, o uso de eculizumabe não foi estatisticamente diferente do placebo na ocorrência de eventos adversos (graves ou não graves). Os estudos observacionais incluíram outros tipos de HPN e diferentes grupos etários, no entanto, os resultados não foram analisados de maneira estratificada, inviabilizando a conclusão de que grupos mais se beneficiariam do tratamento. Os estudos observacionais apresentavam de moderado a crítico risco de viés. Alguns apresentaram amostras pequenas comprometendo a validade externa dos resultados encontrados. A falta de cegamento nas avaliações da qualidade de vida e fadiga reduzem a certeza das evidências. Estima-se que a manutenção da incorporação da tecnologia com o último preço proposto pelo fabricante gerará um impacto incremental considerável. Ressalta-se que o medicamento foi incorporado mediante redução significativa de preço, no entanto, até a presente data, um desconto de apenas 1% foi oferecido ao Ministério da Saúde. Assim, entende-se que a sustentabilidade do SUS pode ser prejudicada. Ressalta-se que foram acrescentados estudos adicionais ao Relatório de recomendação da Conitec que avaliou o eculizumabe, mas o conjunto das evidências não mudaram os resultados apresentados anteriormente, onde apenas desfechos substitutivos foram avaliados.

**Recomendação Preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Considerou-se, entre outros fatores, que o eculizumabe vem sendo judicializado no Brasil há vários anos e tem fornecido 100% da provisão pública e que, com o valor oferecido pela empresa de R\$ 12.806,33 poderia haver uma redução de custos. Os membros do Plenário também pontuaram que irão revisar os condicionantes de incorporação anteriormente descritos para oferta do medicamento.



## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara das células-tronco hematopoiéticas, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Há pouca informação epidemiológica sobre esta doença, não apenas pela raridade, mas também dificuldade de diagnóstico (1). A HPN é causada por mutações somáticas do gene fosfatidilinositolglicana classe-A (*phosphatidylinositol glycan-class A*, PIG-A), que resultam na deficiência parcial ou completa das proteínas ligadas ao GPI na superfície das células afetadas. A falta destas proteínas levam a um aumento da suscetibilidade dos eritrócitos ao complemento ativado e à destruição pelo complexo de ataque à membrana. Como resultado o paciente apresenta anemia hemolítica intravascular crônica, tromboembolismo e insuficiência da medula óssea (2–4).

A hemólise intravascular é uma característica da HPN e é a consequência da ausência da proteína reguladora do complemento ligada ao GPI CD59 - *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL). A CD59 bloqueia a formação do complexo de ataque à membrana na superfície celular, evitando assim a lise dos eritrócitos e a ativação plaquetária in vitro (5).

HPN tem três características clínicas distintas que variam de paciente para paciente e curso da doença. Primeiro, há hemólise mediada por complemento e intravascular que dá origem às manifestações clínicas da doença, incluindo: disfagia, letargia, disfunção erétil, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar, anemia e hemoglobinúria. Segundo, há uma tendência trombótica característica que pode ser fatal e ocorre nas extremidades e em outros locais como portal hepático, veias esplênicas ou mesentéricas. Terceiro, há insuficiência da medula óssea subjacente, que ocorre em algum grau em todos os pacientes e, em sua forma mais extrema, se apresenta como anemia aplástica severa imunomedida (6).

A HPN pode ser classificada em três subtipos, conforme a celularidade da medula óssea e presença de hemólise: a HPN clássica, a HPN na presença de Síndromes de Falência Medular (SFM) e a HPN-subclínica na presença de SFM (Quadro 1).

**Quadro 1.** Classificação da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

HPN Clássica	HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea	HPN subclínica
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidência de clones HPN na ausência de outro distúrbio de falha da medula óssea.</li> <li>Comumente apresenta-se grande número de clones de leucócitos no momento do diagnóstico.</li> <li>Geralmente manifesta hemólise intensa, evidenciada por alta LDH e presença de reticulócitos no plasma.</li> <li>Tende a ter uma contagem de plaquetas e neutrófilos próximos dos níveis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comumente associada à anemia aplástica e mielodisplasia.</li> <li>Pessoas com anemia aplástica podem ter pequenas populações subclínicas de HPN por muitos anos, mas a expansão de clones frequentemente ocorre na fase de recaída da doença.</li> <li>É importante monitorar o percentual de clones nessa população, visto que o mesmo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com poucos clones de HPN e sem evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou de trombose.</li> </ul>



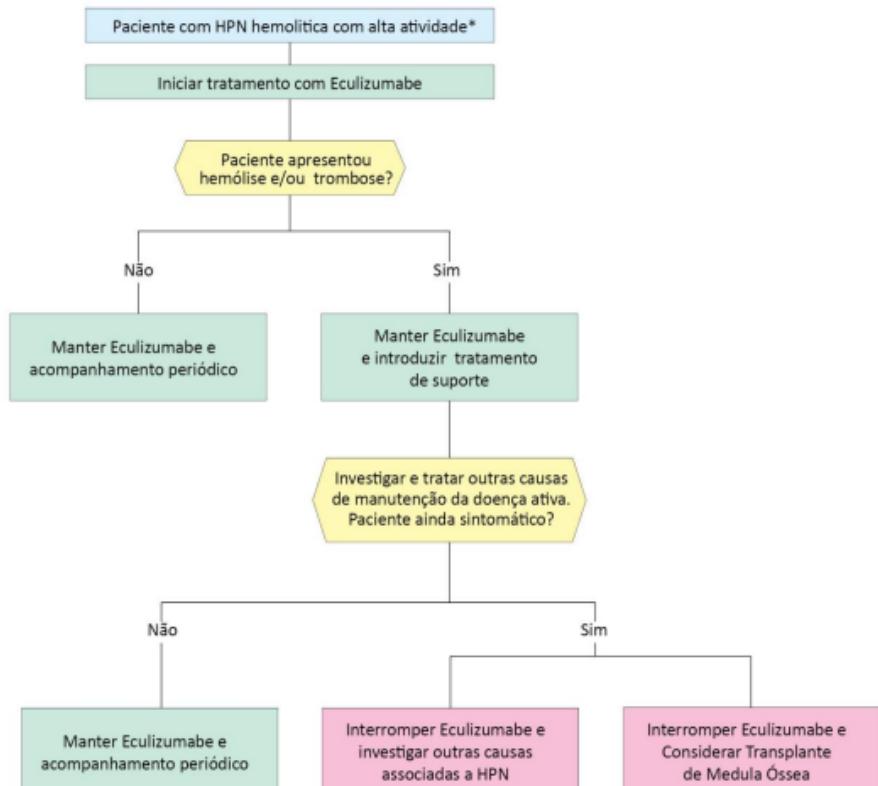
fisiológicos e níveis normais de células na medula óssea.	pode permanecer estável, aumentar, reduzir ou desaparecer. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com anemia aplásica e HPN são citopênicos, tendem a ter medula óssea hipocelular, contagem de reticulócitos relativamente baixa e menor número de granulócitos HPN.</li> </ul>	
---	--	--

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (7).

## 4.2 Tratamento recomendado

O único tratamento curativo da HPN ainda é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL). O tratamento varia de acordo com as manifestações clínicas da doença, e há várias alternativas terapêuticas, que podem reduzir as complicações: corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e eculizumabe. Transfusão de hemocomponentes e reposição de ácido fólico e ferro são frequentemente necessárias (7).

O tratamento da HPN, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna encontra-se resumido na Figura 1 (7).



\* LDH ≥ 1,5 vezes o limite superior

**Figura 1.** Fluxograma de tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna  
Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (7).



O tratamento não medicamentoso mais usado é a transfusão de sangue que, além de aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal (7).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento com alta afinidade, inibindo assim, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo de ataque da membrana (C5b-9). O medicamento preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunes. Em pacientes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento (7).

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	eculizumabe
<b>Nome comercial</b>	Soliris®
<b>Apresentação</b>	300 mg (10 mg/mL): embalagem com um frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.
<b>Detentor do registro</b>	Alexion Pharmaceuticals
<b>Fabricante</b>	Alexion Pharma Internacional Operations Unlimited Company, Athlone, Irlanda
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Soliris® (eculizumabe) é indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com: - Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico de Soliris® (eculizumabe) foi demonstrada no tratamento de pacientes com hemólise e sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões. - Síndrome hemolítico urêmica atípica (SHUa).
<b>Indicação proposta</b>	Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
<b>Patente</b>	Não está mais sob patente.

**Fonte:** Bula do medicamento.

**Posologia:** O regime posológico na HPN para pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida por uma fase de manutenção:

• Fase inicial: 600 mg administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.

• Fase de manutenção: 900 mg administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 900 mg administrado por infusão intravenosa com a duração de 25 a 45 minutos, a cada  $14 \pm 2$  dias.

Em pacientes pediátricos com peso corporal  $\geq 40$  kg são tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos. Nos pacientes pediátricos com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico consiste em:

**Quadro 3.** Posologia do eculizumabe para tratamento de HPN.

Peso corporal do paciente	Fase inicial	Fase de manutenção
30 kg a <40 kg	600 mg por semana x 2	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 kg a <30 kg	600 mg por semana x 2	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 kg a <20 kg	600 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 kg a <10 kg	300 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

**Contraindicações:** Não deve ser utilizado por pessoas com hipersensibilidade ao eculizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. Além disso, a terapêutica com Soliris® (eculizumabe) não deve ser iniciada em pacientes:

- com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida.
- que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis* (a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação).

**Cuidados e Precauções:** Não se prevê que eculizumabe afete o componente aplásico da anemia em pacientes com HPN associada à anemia aplásica.

**Eventos adversos:** em todos os estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos em HPN, a reação adversa mais grave foi a septicemia meningocócica. Foram detectados anticorpos antidroga em 2% dos pacientes com HPN utilizando um ensaio ELISA. Foram notificados casos de hemólise no contexto de falha ou atraso na administração de eculizumabe em ensaios clínicos em HPN. Em crianças e adolescentes com HPN (com idade entre 11 e 18 anos) incluídos no estudo pediátrico em HPN M07-005, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em pacientes adultos com HPN. A reação adversa mais frequente notificada em pacientes pediátricos foi cefaleia.

**Tabela 1.** Custo anual de tratamento.

Fases	Custo por ampola	Posologia	Nº de frascos/ano	Custo anual/paciente
<b>Total por paciente no 1º ano de tratamento</b>	R\$ 12.806,33	600 mg 1 x/semana nas primeiras 4 semanas; 900 mg na 5ª semana, seguida de 900 mg a cada $14 \pm 2$ dias.	83	R\$1.062.925,39
<b>Paciente em manutenção 2º ano</b>	R\$ 12.806,33	900 mg a cada 2 semanas	78	R\$998.893,74



## 6. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO

O eculizumabe foi incorporado no SUS em 2018 pela Portaria nº 77, de 14 de dezembro de 2018 do Ministério da Saúde. No entanto, a incorporação foi condicionada à (8):

- 1 - Protocolo de uso do eculizumabe estabelecido pelo Ministério da Saúde;
- 2 - atendimento e tratamento restritos a hospitais que integrem a Rede Nacional de Pesquisa Clínica;
- 3 - registro dos dados clínicos e farmacêuticos em sistema nacional informático do SUS;
- 4 - uso *ad experimentum* (reavaliação em 3 anos);
- 5 - laudo próprio para dispensação do medicamento;
- 6 - fornecimento aos respectivos hospitais; e
- 7- negociação para redução significante de preço.

Após sua incorporação e pontuação no elenco do grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, a Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF/DAF/SCTIE/MS) iniciou a instrução processual para aquisição do medicamento.

Na consulta pública nº 63, disponibilizada de 16/10 a 05/11 de 2018, a “Alexion, indústria fabricante do medicamento, enviou uma contribuição acerca da restrição de indicação do eculizumabe para HPN. Seriam elegíveis ao tratamento os pacientes que, além da presença do clone, apresentassem sinais e sintomas de alta atividade da doença (LDH  $\geq$  1,5x normal, associado a sinais e sintomas clínicos típicos da HPN hemolítica), o que corresponde a cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com a doença (Almeida et al., 2017).” O Relatório de Recomendação nº 413 prevê que, “como atualmente não existem alternativas terapêuticas curativas para o tratamento da HPN além dos cuidados convencionais para melhoria da qualidade de vida, foram considerados três cenários, um no qual todos os pacientes com HPN utilizarão o eculizumabe, e os outros com market share variando de 30 a 50% e 50 a 70%” (8). Assim, foi adotado para o primeiro ano de disponibilidade da tecnologia no SUS o *market share* de 30%.

Para o cálculo do quantitativo de unidades farmacêuticas necessário para o atendimento dos pacientes por 12 meses, a CGCEAF utilizou as informações de prevalência da doença, constantes no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018 (páginas 71 e 72):

Prevalência de HPN: 1,6/100.000 indivíduos;

Incidência de HPN: 1,3/1.000.000 de indivíduos por ano;

População brasileira estimada para 2020: 212.077.375 indivíduos;

População elegível para tratamento em 2020: 3.647.

A partir destas informações, foi estimado que no primeiro ano de disponibilização do medicamento no SUS, 328 pacientes seriam atendidos. Considerando a posologia preconizada, cada paciente utilizaria em média 83 frascos/ano obtendo um quantitativo total para a primeira aquisição de 27.224 frascos de eculizumabe 10 mg/mL solução injetável.

Em uma primeira negociação, a empresa Multicare Pharmaceuticals Ltda encaminhou sua oferta de preço para o medicamento de R\$ 12.817,56 por frasco, ou seja, 0,6% de desconto sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) utilizado no Relatório de Recomendação (R\$ 12.899,25). Com isso foi solicitado pelo MS uma nova proposta comercial com maior desconto sobre o preço regulado do produto para atender à determinação do relatório de recomendação para incorporação.

Em reposta, a empresa fabricante atestou já ter concedido desconto acumulado de 60% no valor em dólar desde a primeira aquisição do medicamento, em 2015, e que o preço nacional é o menor custo mundial. Justificou também que não existe expectativa de ganho de escala, uma vez que a doença é ultrarrara, não havendo grande número de pacientes a ser detectado a partir da incorporação do item no SUS.

Posteriormente, a empresa Multicare Pharmaceuticals Ltda encaminhou nova proposta em que ofertava o medicamento pelo preço de R\$ 12.806,33, não havendo mais negociações.

De acordo com a CGCEAF, na Lei Orçamentária Anual (LOA) para o ano de 2021, foi considerado o valor unitário de R\$ 12.274,08 para o medicamento. Portanto, tanto a previsão orçamentária para o ano de 2020, quanto a LOA para o ano de 2021 se configuraram insuficientes para garantir o atendimento de todos os pacientes estimados.

A negociação para redução significante do preço foi uma das condicionantes da Portaria SCTIE/MS nº 77, de 14 de dezembro de 2018. Contudo, a redução de preço ofertada pela empresa foi inferior a 1%, não cumprindo a condicionante de redução significante do preço. Diante do exposto, como não houve o cumprimento de uma das condicionantes de sua incorporação, solicitou-se a exclusão do medicamento eculizumabe no âmbito do SUS.

Ressalta-se que, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna foi aprovado pela Portaria Conjunta nº 18, de 20 de novembro de 2019 e incluiu critérios de inclusão e exclusão para o tratamento com eculizumabe (7).

## 7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Uma busca na literatura foi realizada para atualizar as evidências apresentadas no relatório de recomendação nº 413 (8). A busca foi realizada utilizando as bases de dados Embase, Pubmed (via Medline), *Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em 15 março de 2021. O PICO está descrito no Quadro 4. As estratégias utilizadas em cada base estão apresentadas no Quadro 5.

**Quadro 4.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).



População	Pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna
Intervenção (tecnologia)	eculizumabe
Comparador	Qualquer comparador
Desfechos (Outcomes)	sobrevivência, eventos tromboembólicos, independência transfusional qualidade de vida, diminuição do número de transfusões, redução da hemólise e aumento do nível de hemoglobina.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos, estudos de coorte, revisões sistemáticas

**Pergunta:** O objetivo do presente relatório é atualizar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento eculizumabe para o tratamento da HPN para avaliar sua viabilidade no sistema de saúde brasileiro.

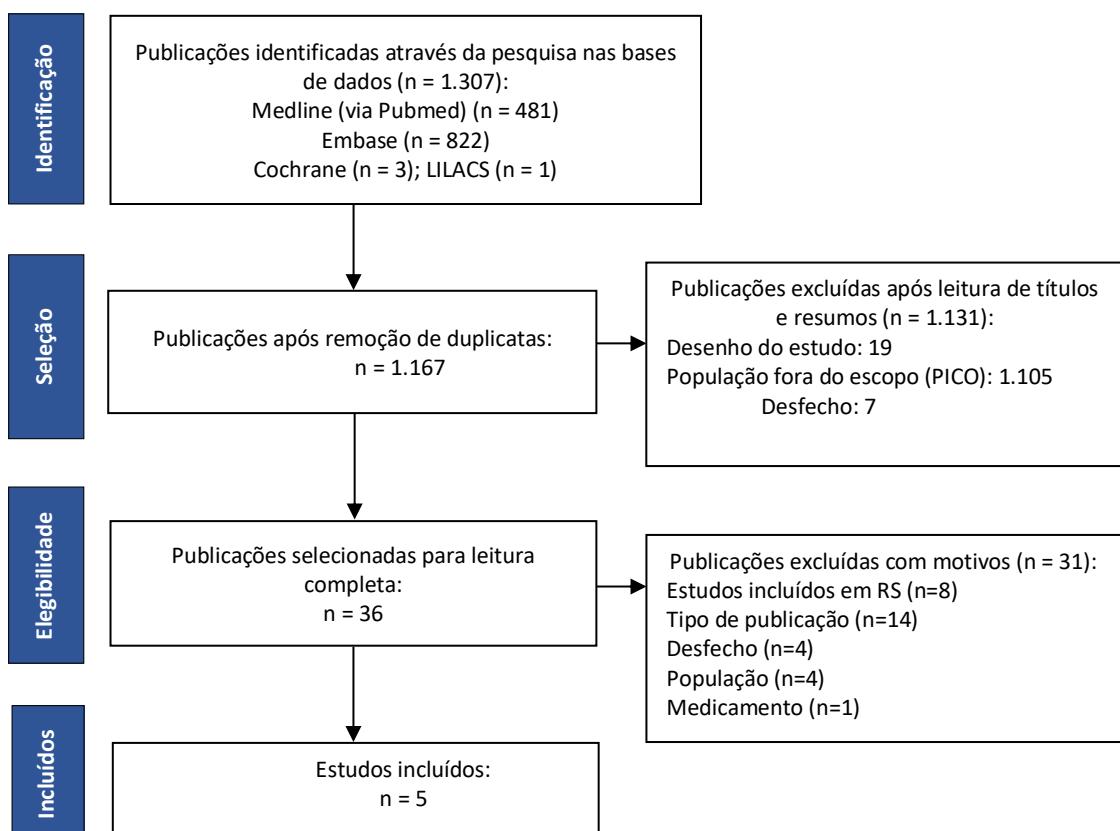
**Quadro 5.** Perguntas de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Base	Estratégia de Busca	Resultado
Medline	(((((Hemoglobinuria, Paroxysmal[MeSH Terms]) OR ("paroxysmal hemoglobinuria"[Text Word])) OR ("paroxysmal cold hemoglobinuria"[Text Word])) OR ("cold paroxysmal hemoglobinuria"[Text Word])) OR ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[Text Word])) OR ("marchiafava micheli syndrome"[Text Word])) OR ("nocturnal paroxysmal hemoglobinuria"[Text Word])) AND (((eculizumab[Supplementary Concept]) OR ("eculizumab"[Text Word])) OR ("alexion"[Text Word])) OR ("soliris"[Text Word]))	481
Embase	('paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'pnh' OR 'marchiafava micheli syndrome' OR 'nocturnal haemoglobinuria' OR 'nocturnal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria') AND ('eculizumab'/exp OR 'eculizumab' OR 'soliris')	822
	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #2 'Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal' #3 'Paroxysmal Nocturnal' #4 'Marchiafava Micheli Syndrome' #5 'Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria' #6 'Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria' #7 'Cold Paroxysmal Hemoglobinuria' #8 'Paroxysmal Hemoglobinuria' #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 #10 Eculizumab #11 Soliris #12 #10 or #11 #13 #9 AND #12	3 revisões sistemáticas
Lilacs	Hemoglobinúria Paroxística [Palavras] and eculizumabe [Palavras]	1

Na seleção dos estudos os critérios de inclusão estabelecidos foram: ensaio clínico randomizado (ECR) de fase II e III, revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análise, avaliando o uso de eculizumabe e coortes prospectivas ou retrospectivas. Os critérios de exclusão foram: outros tipos de estudo (revisões narrativas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos pré-clínicos) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população e desfechos de interesse. Não foram feitas restrições quanto a data de publicação.

Foram recuperadas 1.307 referências. Após a retirada de duplicatas e triagem por título e resumo, foram selecionadas 36 referências para leitura de texto completo. O fluxo de busca é apresentado na Figura 2. Este processo foi

realizado por meio do Rayyan, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).



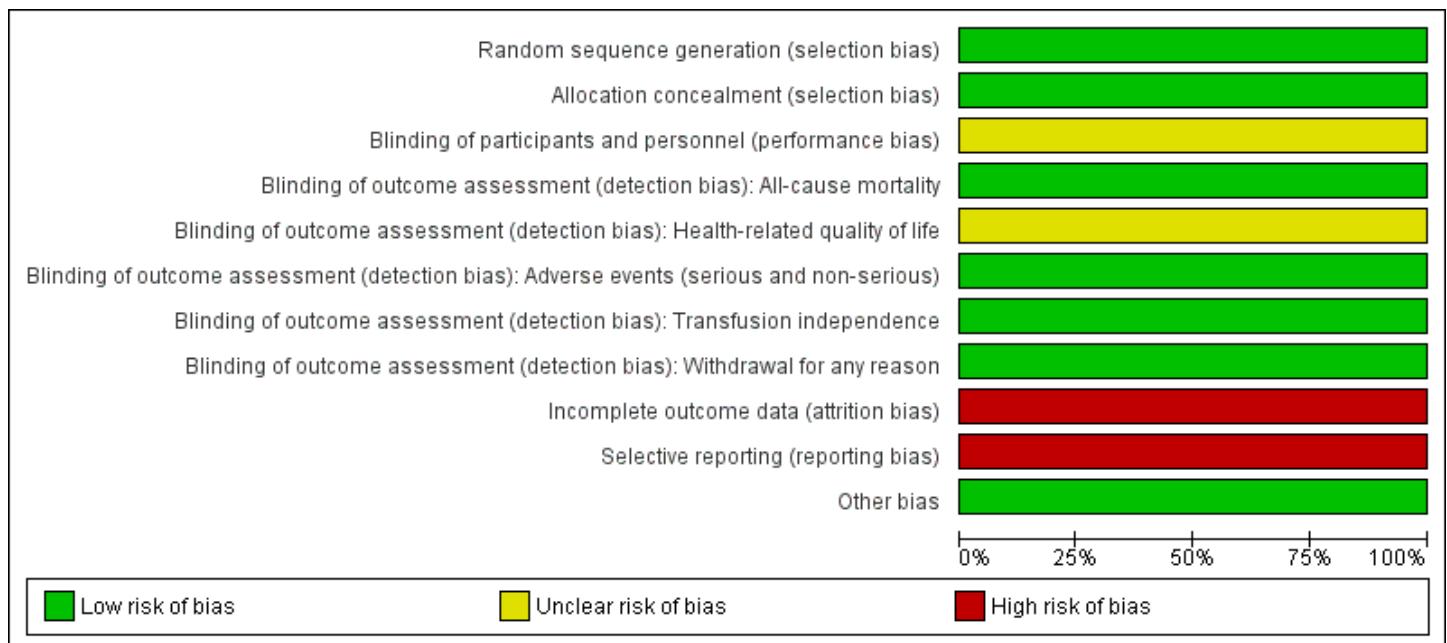
**Figura 2.** Fluxograma de seleção dos estudos.

Após a leitura completa dos estudos, cinco foram incluídos nas análises, sendo três revisões sistemáticas com meta-análises e duas coortes. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* (9). Avaliação do risco de viés do ECR foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2.0) e ROBINS-I para estudos observacionais (10,11).

As revisões sistemáticas incluídas nas análises foram consideradas de moderadas (12,13) a baixa certeza da evidência (14). Alguns pontos que rebaixaram a qualidade delas foram: não apresentação de listas de estudos excluídos, descrição detalhada dos estudos incluídos e falta de análises e discussão da heterogeneidade (Anexo I).

O eculizumabe foi avaliado em um único ECR, controlado por placebo, de fase 3 (TRIUMPH 2006). A administração do medicamento foi conforme bula: 600 mg a cada semana durante quatro semanas, seguido uma semana depois por 900 mg e, em seguida, por uma dose de manutenção de 900 mg a cada duas semanas. Este ensaio incluiu 87 pacientes com idade média de 41 anos (variação: 20 a 85). Foi conduzido com um acompanhamento de 26 semanas (15). O estudo

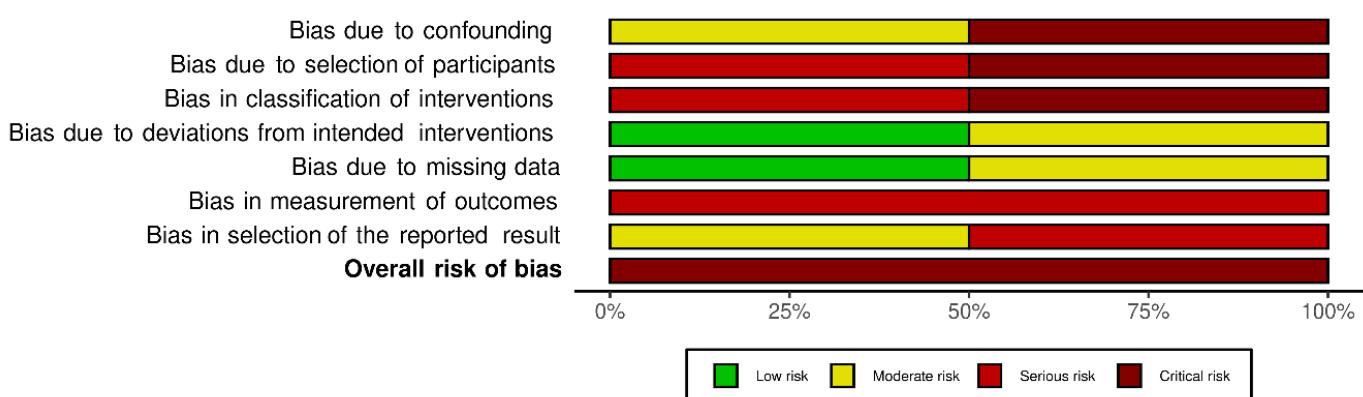
apresentou viés não claro no cegamento, pois não foi descrito para garantir um mascaramento adequado. A classificação para dados incompletos foi de alto risco de viés devido a perda de participantes ao longo do estudo (Figura 3).



**Figura 3.** Avaliação do risco de viés do estudo TRIUMPH 2006 pela ferramenta RoB.2.

Fonte: Martí-Carvajal, et al., 2014 (13)

Os estudos conduzidos por Ueda et al., 2018 e Almeida, et al., 2017, apresentaram alto risco de viés (Figura 4).



**Figura 4.** Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais pela ferramenta ROBINS-I.

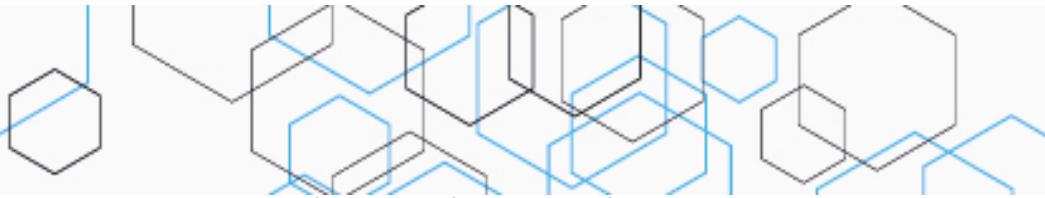
## 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Para avaliação dos efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia avaliada, foram incluídos cinco estudos que avaliaram: independência e taxa de transfusão; alterações nos níveis de lactato desidrogenase (DHL); níveis de hemoglobina (Hb); qualidade de vida, efeito protetor (hemólise), eventos adversos graves e eventos trombóticos. As



evidências de revisões sistemáticas disponíveis contaram com publicações do ensaio clínico TRIUMPH 2006. Este estudo de fase III, incluiu pacientes adultos com HPN tipo III e contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , lactato desidrogenase (LDH) níveis  $\geq 1,5$  vezes o limite superior do normal e que receberam  $\geq 4$  transfusões nos últimos 12 meses. Os pacientes podiam receber doses estáveis de epoetina, imunossupressores, corticosteroides, cumarinas, heparinas de baixo peso molecular, suplementos de ferro e ácido fólico. Os desfechos primários foram: estabilização da hemoglobina e número médio de unidades de hemácias transfundidas. Após 26 semanas de tratamento, a estabilização da hemoglobina foi alcançada significativamente em pacientes tratados com eculizumabe comparado ao placebo ( $p < 0,001$ ). O número médio de unidades de hemácias transfundidas foi significativamente reduzido com uso de eculizumabe. Os desfechos secundários incluíram independência de transfusão, hemólise (área sob a curva de LDH da linha de base). O nível médio de LDH aumentou em 26 semanas de tratamento no grupo eculizumabe. As alterações na avaliação funcional da pontuação da fadiga da terapia de doenças crônicas (FACIT-fatigue) melhoraram significativamente no grupo de eculizumabe em comparação com o placebo (15).

A eficácia do eculizumabe também foi avaliada em revisões sistemáticas com meta-análises que incluíram o estudo randomizado e estudos observacionais. Os dados detalhados dos estudos incluídos estão apresentados na Quadro 6.



Quadro 6. Características e resultados dos estudos incluídos nas análises de evidência.

Autor, ano	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Martí-Carvajal, 2014	RS Cochrane sem meta-análise com 1 ECR	Pacientes com HPN que receberam pelo menos 4 transfusões durante os 12 meses anteriores.  1. Eculizumabe: 43 2. Placebo: 44	Eculizumabe: 600 mg/semana por 4 semanas, seguido por 1 semana depois de 900 mg e, em seguida, por uma dose de manutenção de 900 mg/2 semanas  Placebo	1. Mortalidade por todas as causas. 2. Qualquer evento trombótico. 3. Eventos adversos. 4. Independência da transfusão. 5. Retirada por qualquer motivo. 6. Qualidade de vida	- Nenhum paciente morreu durante o estudo. - Qualidade de vida: (diferença média (MD) 19,4, IC 95% (IC) 8,25 a 30,55; P = 0,0007 ). - 1 episódio de trombose no placebo - Eventos adversos graves (RR 0,45, IC 95% 0,15 a 1,37; P = 0,16,87). - Independência de transfusão (RR 46,02, IC de 95% 2,88 a 735,53; P = 0,007). - Retirada por qualquer motivo (RR 0,20, IC 95% 0,05 a 0,88; P = 0,03)
Zhou, 2021	RS com meta-análise com 6 estudos randomizados ou não.	Pacientes com diagnóstico de HPN (n = 235)	Eculizumabe	1. Alterações nos níveis de lactato desidrogenase (LDH), 2. Níveis de hemoglobina (Hb) e 3. Taxas de transfusão em 12, 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses.	- Níveis de LDH, diminuíram significativamente (P < 0,05) e teve maior redução em 12 meses (ES: -1930,99 IU/L; IC95%: -2048,49 a -1813,49 IU / L; P = 0,000). - Níveis de Hb aumentaram significativamente, exceto aos 15 meses (P = 0,135). - Taxas de transfusão diminuíram significativamente após 12 semanas
Bernuy-Guevara, 2020	RS com meta-análises em pares e rede de ensaios clínicos e estudos de vida real	Indivíduos adultos e pediátricos com HPN, SHUA, síndrome hemolítico-urêmica atípica, gMG miastenia gravis generalizada refratária, episódios de aAMR rejeição aguda mediada por anticorpos ou DGF função retardada do enxerto.	Inibidores C5 comerciais, incluindo eculizumabe	1. Hemólise 2. Eventos trombóticos 3. Ocorrência/progressão de doença renal crônica	Hemólise: OR 0,03 CrI95%: 0,00 a 0,21, 0,13 SUCRA: eculizumabe (0,637); ravulizumabe (0,860); estados de pré-tratamento/sem tratamento ou placebo (0,002). Eventos trombóticos OR IC95% em ensaio clínico (0,07; 0,03 a 0,19) e vida real (0,24; 0,17 a 0,33) Ocorrência / progressão de doença renal crônica (DRC) (ensaio clínico 0,31; IC95% 0,10 a 0,97; vida real IC95% 0,66; IC95% 0,44 a 0,98).
Almeida, 2017	Coorte de vida real de dados coletados da vigilância pós-comercialização no Japão.	Pacientes sem histórico de transfusão.  1- não tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão	Eculizumabe	1. diferença média de LDH 2. FACIT-Fadiga 3. EORTC-QLQ-C30 4. Eventos adversos	- Média de LDH nos grupos 1, 2 e 3, com diferenças médias -39,4, -1.318,8 e -1.722,2 U/L. Mudanças médias absolutas foram significativamente maiores no grupo 2 vs grupo 1.



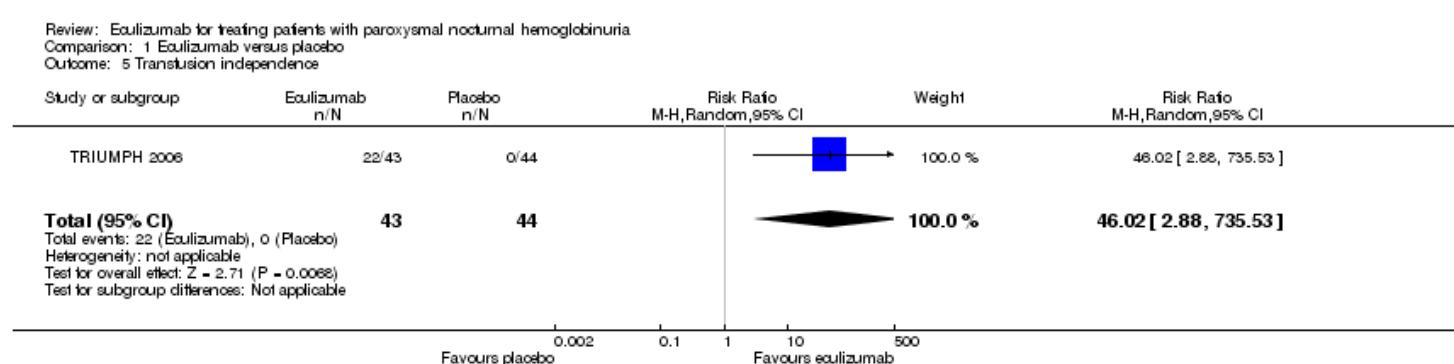
		(144 pacientes); 2- tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão (45 pacientes); 3- tratados com eculizumabe e transfusão sanguínea recente (105 pacientes).			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escore FACIT-Fadiga grupo 2 apresentou melhorias no escore maiores que o grupo 1 (10,5 versus 0,1, <math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>- Escore EORTC-Fadiga (<math>p &lt;0,006</math>) melhora média do escore, de -1,5 e -22,8 pontos, em pacientes do grupo 1 e 2, respectivamente.</li> <li>- Eventos adverso: , taxas de infecções maiores no grupo 3 (6,96 a cada 100 pessoas/ano). Reações de infusão foram maiores no grupo 3 (4,64 a cada 100 pessoas/ano). Taxas de eventos tromboembólicos e diminuição da função hepática foram maiores no grupo 2 (1,08 e 2,16 a cada 100 pessoas/ano, respectivamente).</li> </ul>
Ueda, 2018	Estudo pós comercialização (Japão)	491 pacientes	eculizumabe	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Qualidade de vida: FACIT-Fadiga, e EORTC QLQ-C30</li> <li>2. Diferença média de LDH</li> <li>3. Níveis de hemoglobina (Hb)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora significante da LDH, com redução de 1.131,0 U/L (447,0 - 6.082,0 U/L) para 242,0 U/L (148 - 1.045 U/L; <math>p&lt;0,01</math>).</li> <li>- Aumento da hemoglobina de 8,2 g/dL (4,5 - 15,0 g/dL) para 9,4 g/dL (mediana; intervalo 5,1 - 14,3 g/dL; <math>p&lt;0,01</math>).</li> <li>- FACIT-Fadiga, aumentou com eculizumabe (de 30,5 para 39,9; <math>p&lt;0,01</math>).</li> <li>- EORTC QLQ C-30, aumentou de 39,5 para 60,8 após um ano de tratamento (<math>p&lt;0,01</math>).</li> </ul>



## Desfecho 1: Independência e taxa de transfusão

A associação entre hemólise contínua e hematopoese ineficaz pode levar à dependência transfusional. Além de aumentar a concentração de hemoglobina, transfusões podem reduzir hemólise a partir da supressão da eritropoese normal e clonal (16).

Na revisão sistemática de Martí-Carvajal et al., 2014 que incluiu dados do ensaio clínico randomizado de fase 3 TRIUMPH 2006, a independência de transfusão no grupo de eculizumabe ocorreu em 51% (22/43) dos pacientes e nenhuma no grupo de placebo (risco relativo - RR 46,02, IC de 95% 2,88 a 735,53; P = 0,007; Figura 5) (13). Ressalta-se que o intervalo de confiança (95%) é extremamente amplo o que aumenta a imprecisão dos resultados.



**Figura 5.** Forest plot de independência de transfusão.

Fonte: Martí-Carvajal et al., 2014 (13).

Zhou, et al., 2021 avaliaram por meta-análise os desfechos de eficácia do eculizumabe em 12, 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses de tratamento (14). As taxas de transfusão diminuíram significativamente em todos os períodos, no entanto apenas um estudo cada foi analisado em 26 semanas e > 15 meses (Figura 6).

ID

12 weeks

Kanakura 2011(12 week)

Kim 2010(12 weeks)

Hillmen 2013(12 weeks)

Subtotal (I-squared = 92.5%, p = 0.000)



ES (95% CI)	Weight %
-1.23 (-1.35, -1.11)	41.44
-0.67 (-1.71, 0.37)	19.29
-0.50 (-0.75, -0.25)	39.27
-0.84 (-1.46, -0.22)	100.00

26 weeks

Hillmen 2013(26 weeks)

Subtotal (I-squared = .%, p = .)



ES (95% CI)	Weight %
-0.50 (-0.77, -0.23)	100.00
-0.50 (-0.77, -0.23)	100.00

12 months

Hillmen 2013(12 months)

Brodsky 2008(12 months)

Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.846)



ES (95% CI)	Weight %
-0.57 (-0.92, -0.22)	23.58
-0.53 (-0.73, -0.33)	76.42
-0.54 (-0.71, -0.37)	100.00

15 months

Hillmen 2013(15 months)

Hill 2005(15 months)

Subtotal (I-squared = 81.5%, p = 0.020)

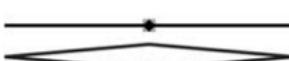


ES (95% CI)	Weight %
-0.83 (-1.14, -0.52)	54.93
-1.60 (-2.17, -1.03)	45.07
-1.18 (-1.93, -0.43)	100.00

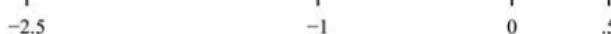
&gt;15 months

Hillmen 2013(&gt;15 months)

Subtotal (I-squared = .%, p = .)



ES (95% CI)	Weight %
-1.20 (-1.94, -0.46)	100.00
-1.20 (-1.94, -0.46)	100.00



**Figura 6.** Forest plot da taxa de transfusão.

CI intervalo de confiança; ES, tamanho do efeito estimado.

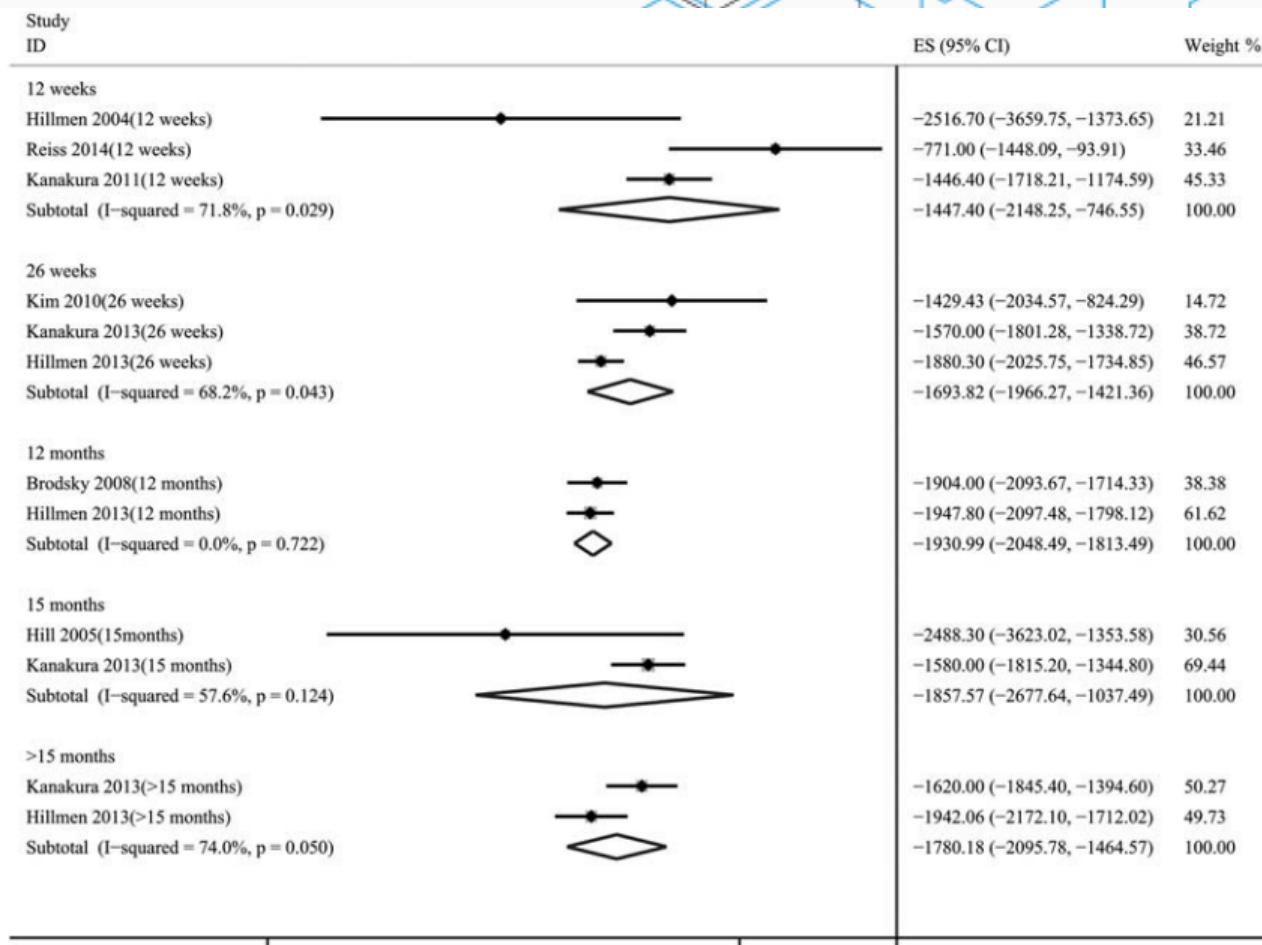
Fonte: Zhou, et al., 2021 (14).

Na meta-análise avaliando a independência transfusional apresentada no relatório de recomendação da Conitec nº 413 (8), foram incluídos os estudos de Höchsmann et al (2011) (17), Roth et al (2011) (18) e Kelly et al (2011) (19). O risco de ser independente de transfusões foi estatisticamente maior no grupo tratado com eculizumabe (RR 2,77; IC95% 1,90 a 4,05).

#### Desfecho 2: Alterações nos níveis de lactato desidrogenase (LDH)

A hemólise pode ser monitorada pelos níveis séricos da enzima desidrogenase láctica (LDH), liberada em situações de destruição de hemácias. Esta enzima está tipicamente aumentada em pacientes com HPN, podendo chegar a até 20 vezes o limite superior da normalidade (16).

Os níveis de LDH foi o desfecho primário avaliado por Zhou e colaboradores (14). Dados de seis estudos de extensão foram incluídos (um ECR e os outros eram estudos não comparativos) e mostrou que o tratamento com eculizumabe reduziu significativamente os níveis de LDH em todos os subgrupos (12 e 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses;  $P < 0,05$ ) e atingiu a maior redução em 12 meses (tamanho do efeito estimado - ES: -1930,99 IU / L; IC de 95%: -2048,49 a -1813,49 IU / L;  $P = 0,000$ ) (Figura 7).



**Figura 7.** Forest plot da alteração da lactato desidrogenase desde a linha de base.

CI indica intervalo de confiança; ES, tamanho do efeito estimado.

Fonte: Zhou, et al., 2021 (14).

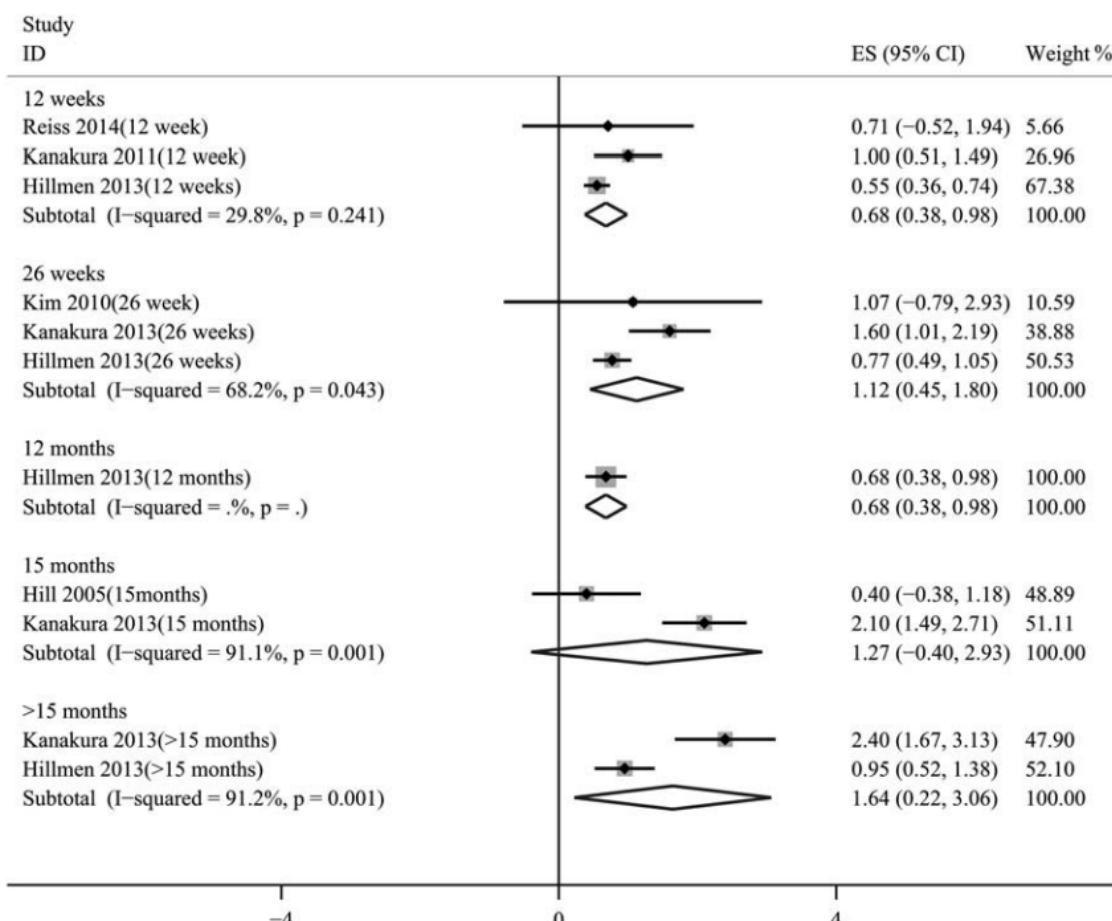
Dados semelhantes foram apresentados no relatório de recomendação da Conitec nº 413, que avaliou por meta-análise, este desfecho (8). A redução dos níveis de LDH apresentada pela meta-análises dos estudos Ueda et al (2018) (20), Höchsmann et al (2011) (17), DeZern et al (2012) (21), Roth et al (2011) (18) e Kelly et al (2011) (19). A meta-análise favoreceu o eculizumabe de maneira estatisticamente significante, em comparação ao controle (diferença de média DM -1298,03; IC95% -1492,03 a -1104,02; P < 0,000001).

Na coorte de vida real de dados coletados da vigilância pós-comercialização no Japão com três grupos de pacientes: 1) não tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão (n=144); 2) tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão (n=45 pacientes) e 3) tratados com eculizumabe e transfusão sanguínea recente (n=105); em comparação com os pacientes não tratados e sem histórico de transfusão, os tratados tiveram maior redução absoluta e percentual na LDH (-1318,8 vs -39,4; P <0,001) e (-69,9 vs -1,6%; P <0,001), respectivamente (22).



#### Desfecho 3: Níveis de hemoglobina (Hb)

Zhou e colaboradores avaliaram a eficácia do eculizumabe nos subgrupos de período de tratamento de 12 e 26 semanas, 12, 15 e > 15 meses. Os níveis de Hb aumentaram significativamente em todos os subgrupos, exceto aos 15 meses ( $P = 0,135$ ; Figura 8).



**Figura 8.** Forest plot da alteração da hemoglobina desde a linha de base.

CI indica intervalo de confiança; ES, tamanho do efeito estimado.

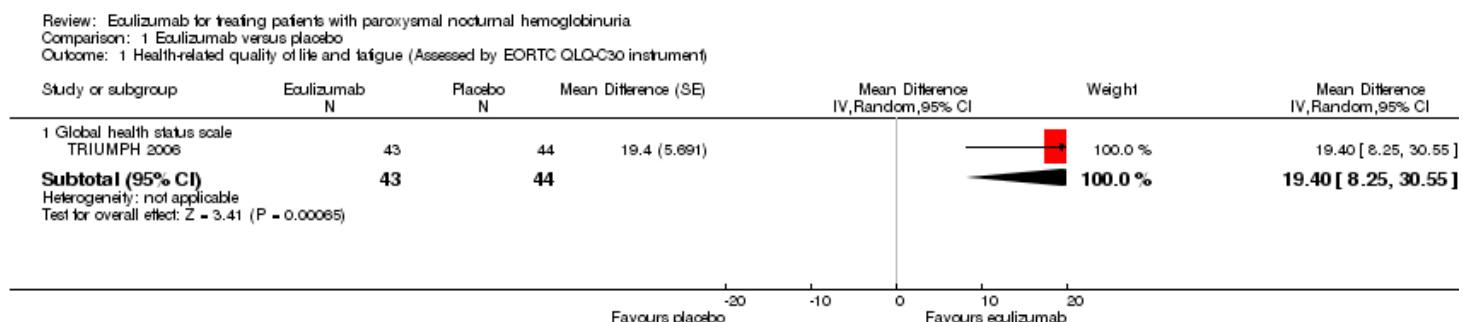
Fonte: Zhou, et al., 2021 (14).

Dados semelhantes foram apresentados no relatório de recomendação da Conitec (8). A alteração nos níveis de hemoglobina apresentada pela meta-análises dos estudos Höchsmann et al (2011) (17), DeZern et al (2012) (21), Roth et al (2011) (18) e Ninomiya et al (2016) (23) foi favorável estatisticamente ao eculizumabe em comparação ao controle (DM 1,53; IC95% 0,55 a 2,51;  $P = 0,002$ ).

#### Desfecho 4: Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde e a avaliação da fadiga foram avaliadas pelo ensaio clínico TRIUMPH 2006 e sintetizada na meta-análise de Martí-Carvajal et al., 2014 (13). Os dados de qualidade de vida foram coletados pelo no Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (do

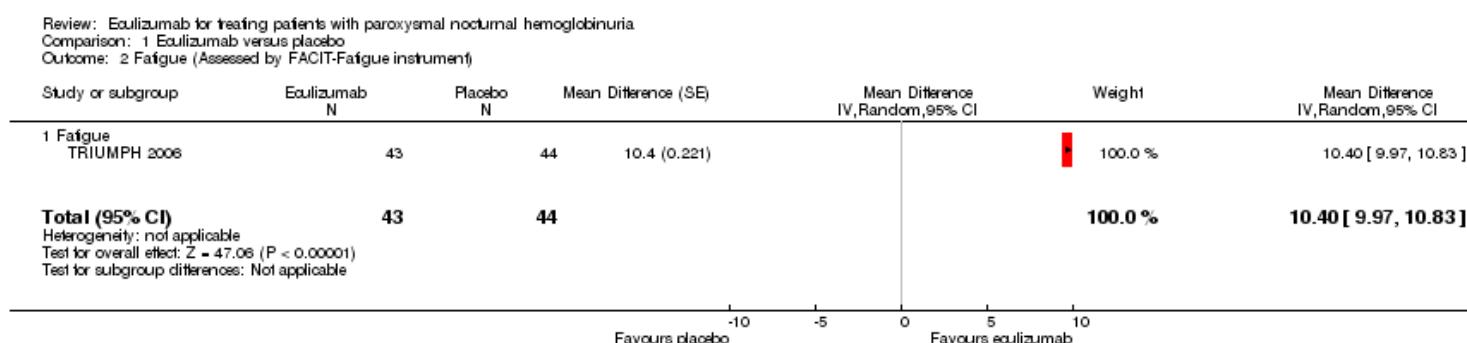
inglês *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 -EORTC QLQ-C30*). Este questionário é composto por 30 itens divididos em cinco escalas funcionais (desempenho físico e funcional, função cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômitos), uma escala de qualidade de vida em geral, cinco termos únicos (dispneia, distúrbio de sono, perda de apetite, constipação e diarreia) e um item que avalia o impacto financeiro (24). Os dados mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global no grupo eculizumabe em comparação com o grupo placebo (DM 19,4; IC95% 8,25 a 30,55; P = 0,0007; Figura 9).



**Figura 9.** Forest plot qualidade de vida (EORTC QLQ-C30).

Fonte: Martí-Carvajal et al., 2014 (13).

A avaliação da fadiga foi baseada em um questionário de autorrelato, o *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-Fatigue). *FACIT Fatigue Scale* é uma ferramenta de 13 itens, que mede o nível de fadiga de um indivíduo durante suas atividades diárias normais durante a semana anterior. O nível de fadiga é medido em uma escala de Likert de quatro pontos (4 = nada cansado a 0 = muito cansado) (25). Os dados mostraram uma redução significativa estatística e clínica na fadiga com o uso de eculizumabe em comparação com placebo (MD 10,4, IC 95% 9,97 a 10,83; P = 0,00001; Figura 10).



**Figura 10.** Forest plot avaliação da fadiga (FACIT-Fatigue).

Fonte: Martí-Carvajal et al., 2014 (13).

Almeida et al., 2017 também avaliaram a qualidade de vida e fadiga em pacientes tratados ou não com eculizumabe. Em comparação com os pacientes não tratados e sem histórico de transfusão, os pacientes tratados tiveram

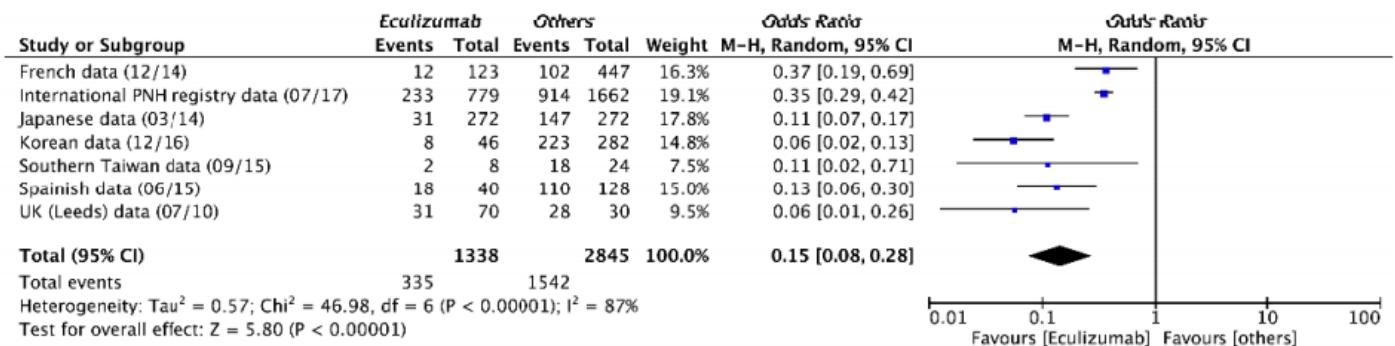
melhora clinicamente significativa no EORTC-QLQ-C30 (84,2 vs 33,3%, respectivamente) e no FACIT-Fatigue (73,7 vs 24,6%, respectivamente) (22).

Dados coletados da vigilância pós-comercialização no Japão sobre qualidade de vida mostraram uma alteração média (desvio padrão; DP) significativa da pontuação FACIT-Fatigue com após um ano de uso do eculizumabe de 9,4 (13,8) ( $P < 0,01$ ). O estado de saúde global médio (DP) do EORTC QLQ C-30 foi de 39,5 (21,8) no início do estudo, 60,8 (22,3) em 1 ano com uma alteração média (DP) significativa de 21,4 (26,2) ( $P < 0,01$ ) (20).

#### Desfecho 4: Efeito protetor (hemólise)

A hemoglobinúria paroxística noturna é um distúrbio das células-tronco hematopoiéticas caracterizado por episódios de hemólise intravascular (destruição dos glóbulos vermelhos) e anemia hemolítica crônica (13).

Meta-análise de estudos não randomizados de vida real incluindo indivíduos com HPN ( $n = 4189$ ) mostrou um efeito protetor evidente do eculizumabe na hemólise na HPN (OR 0,15 IC95% 0,08 a 0,28; Figura 11) (12). A heterogeneidade foi considerável ( $I^2 > 80\%$ ).



**Figura 11.** Forest plot do efeito do eculizumabe na hemólise em HPN.

Fonte: Bernuy-Guevara et al., 2020 (8).

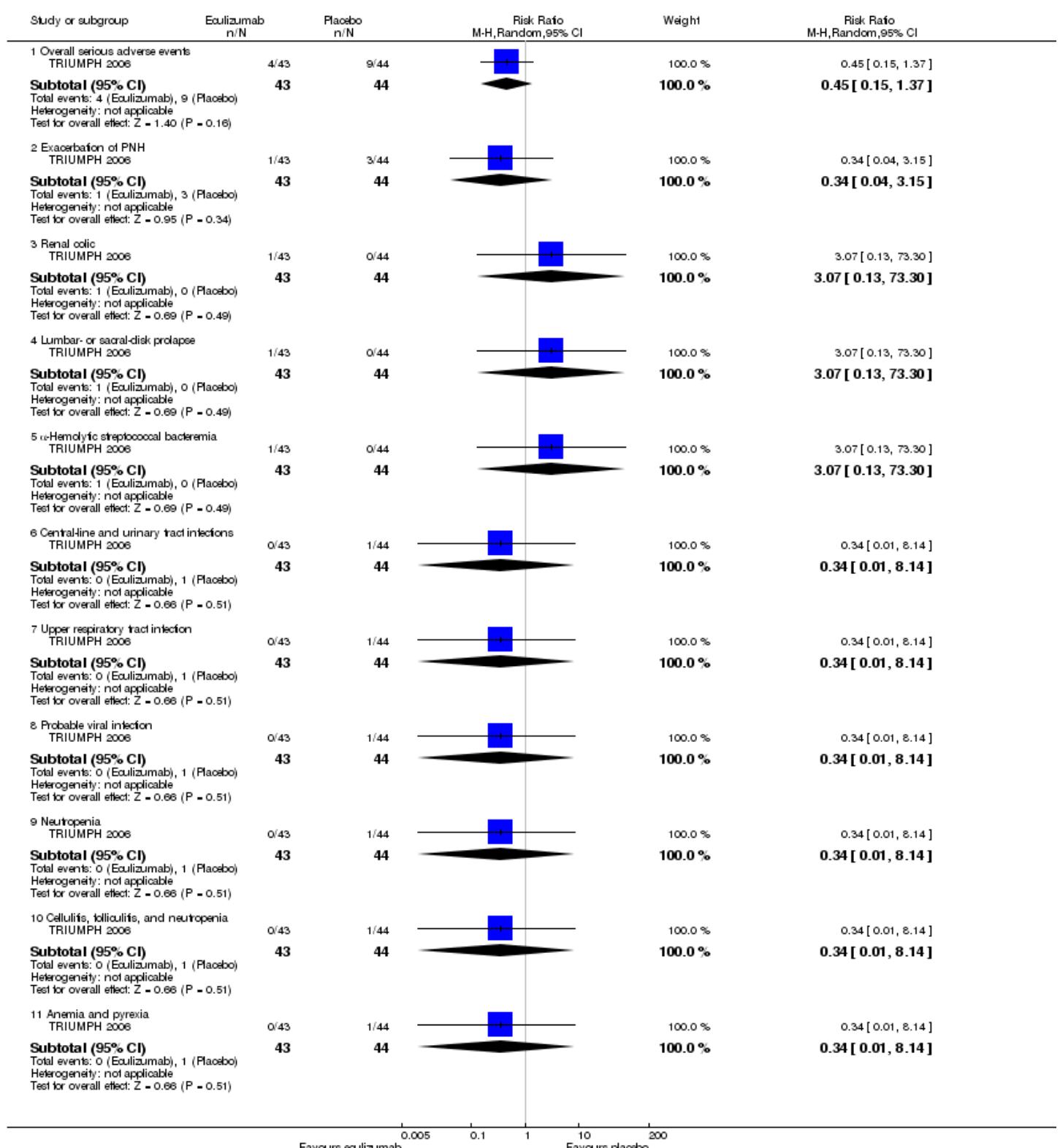
Estimativas resumidas sobre hemólise em HPN demonstram um efeito protetor significativo de eculizumabe (OR 0,03; intervalo de credibilidade de 95% (95% CI): 0,21, 0,13) em comparação com o estado pré/sem tratamento e/ ou placebo (que inclui tratamentos de resgate/manutenção) (12).

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Desfecho 1: Eventos adversos graves

De acordo com Martí-Carvajal, et al., 2014, o eculizumabe apresentou baixa taxa de efeitos adversos graves que resultaram em uma diferença estatística não significativa comparado ao placebo (RR 0,45, IC 95% 0,15 a 1,37;  $P = 0,16$ ). Análise de eventos adversos também não mostraram uma diferença estatística significativa (Figura 12).

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  
 Comparison: 1 Eculizumab versus placebo  
 Outcome: 3 Serious adverse events



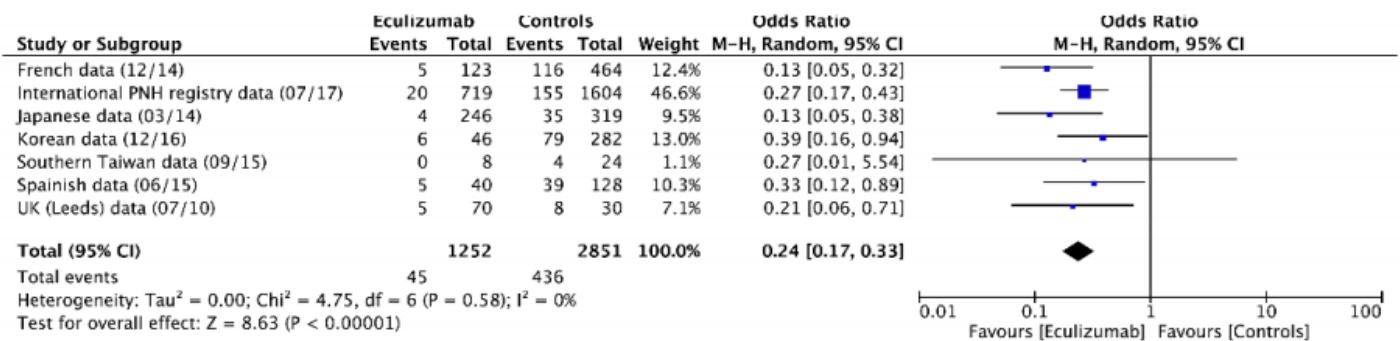
**Figura 12.** Forest plot da avaliação por eventos adversos graves.

Fonte: Martí-Carvajal et al., 2014 (13).

## Desfecho 2: Eventos trombóticos

Ao longo do estudo clínico de fase III TRIUMPH 2006, ocorreu apenas um episódio de trombose no grupo do placebo. Este evento foi considerado uma trombose única (13).

Eculizumabe teve um efeito positivo em eventos trombóticos em HPN (OR 0,07; IC95% 0,03 a 0,19) quando avaliados dados meta-analisados de vida real (Figura 13) (12).



**Figura 13.** Forest plot do efeito do eculizumabe em eventos trombóticos.

Fonte: Bernuy-Guevara et al., 2020 (8).

## 6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Todos os desfechos avaliados receberam qualidade baixa a muito baixa (Quadro 7).

**Quadro 7.** Avaliação da qualidade da evidência.

Certeza da evidência							Sumário de Resultados
Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Efeito relativo (95% CI)

### Independência da transfusão (seguimento: média 26 semanas)

1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>RR 42.60</b> (2.88 para 735.53)
-------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	---------------------------------------

### Redução de LDH

5 estudos observacionais	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	-
--------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	--------------------	---	---------------------	---

### Níveis de hemoglobina (Hb)



Certeza da evidência						Sumário de Resultados	
4 estudos observacionais	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	-
<b>Qualidade de vida</b>							
1 ECR	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	MD <b>19.4 mais alto</b> (8.25 mais alto para 30.55 mais alto)
<b>Efeito protetor (hemólise)</b>							
7 estudos observacionais	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	OR <b>0.15</b> (0.80 para 0.28)
<b>Eventos adversos graves</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	RR <b>0.45</b> (0.15 para 1.37)
<b>Eventos trombóticos</b>							
7 estudos observacionais	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	OR <b>0.24</b> (0.17 para 0.33)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Explicações:

- a. Intervalo de confiança amplo
- b. Risco de viés alto: seleção de participantes, classificação das intervenções e mensuração de resultados
- c. A maioria não tem grupo controle, usando os resultados da linha de base de comparador
- d. Limitações no desenho e execução: A avaliação do resultado foi realizada de forma aberta (para resultados subjetivos).
- e. Imprecisão: Baixo tamanho da amostra (87 participantes), resultando em intervalos de confiança amplo.
- f. Imprecisão: Baixa taxa de eventos adversos (13 no total) resultando em amplos intervalos de confiança; a qualidade das evidências diminuiu em dois níveis devido

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O ensaio clínico avaliando a eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN foi patrocinado por empresa farmacêutica e teve 26 semanas de acompanhamento (TRIUMPH 2006). Revisões sistemáticas avaliaram os benefícios do medicamento incluindo, além do ensaio clínico, estudos de observacionais.

O eculizumabe proporcionou independência de transfusão a maioria dos pacientes tratados, reduziu significativamente os níveis de LDH e aumentou significativamente os níveis de Hb. Os dados de qualidade de vida mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global no grupo eculizumabe em comparação com o grupo placebo e uma redução significativa estatística e clínica na fadiga.

Em relação à segurança, o uso de eculizumabe não foi estatisticamente diferente do placebo na ocorrência de eventos adversos (graves ou não graves).

A qualidade da evidência foi de baixa a muito baixa dependendo dos desfechos e os estudos apresentaram riscos de viés de moderado a crítico.

## 8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 8.1 Impacto orçamentário

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário do eculizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna. A análise consistiu em uma atualização do impacto apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018 (8), considerando o último preço proposto do medicamento pela empresa fabricante durante negociações de compra. O desenho do modelo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde vigente (26).

Para fins de comparação com o impacto estimado para análise de incorporação, foram considerados os mesmos três cenários de *market-share* do Relatório de Recomendação, um no qual todos os pacientes com HPN utilizarão o eculizumabe, e os outros com um crescimento anual de 10%; 30-70% e 50-90% de difusão (Tabela 2).

**Tabela 2.** Market Share dos três cenários propostos.

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Cenário 1</b>	100%	100%	100%		
<b>Cenário 2</b>	30%	40%	50%	70%	700%
<b>Cenário 3</b>	50%	60%	70%	80%	90%

Caetano e colaboradores realizaram um estudo exploratório, de abordagem quantitativa, com foco nas aquisições do eculizumabe realizadas pelos órgãos da administração pública federal durante o período de janeiro de 2007 até dezembro de 2018. O número de compras, quantidades adquiridas, tipo de aquisição, órgão federal responsável pelas compras, fornecedor contratado, preços unitários, valores dos gastos contratados e as justificativas de compra de cada ano do período foram extraídos dos registros do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (Siasg), de responsabilidade do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (30). A Partir destes dados, por função exponencial, estimamos as quantidades que seriam compradas pelo MS nos anos de 2022 a 2026.

O base nestes dados foi estimado um cenário com essas quantidades de frascos com o preço proposto pela empresa e o preço LOAs. Também foi apresentado um cenário de difusão de 30 a 70%

#### 8.1.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS (26).

## 8.1.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026), conforme as Diretrizes do MS (26).

## 8.1.3 Preço da tecnologia avaliada

Para fins de cálculo foram considerados o último preço proposto do medicamento pela Multicare Pharmaceuticals Ltda de R\$ 12.806,33 e uma análise de sensibilidade com o valor unitário de R\$ 12.274,08 por frasco-ampola contendo 30 mL de solução estéril para diluição para infusão intravenosa (300 mg: 10 mg/mL), considerado na Lei Orçamentária Anual (LOA) de 2020, conforme dados fornecidos pela CGCEAF.

## 8.1.4 Custos das intervenções

A estimativa de gastos com o tratamento clínico convencional da HPN foi realizada a partir de dados obtidos no Datasus, pela identificação de pacientes com diagnóstico CID10 D59.5 (Hemoglobinúria paroxística noturna - Marchiafava-Micheli) no ano de 2019, considerando os procedimentos relacionados à transfusão de concentrado de hemácias e tratamento de anemia hemolítica. Para o custo do tratamento da anemia hemolítica foi considerado o custo médio anual de AIH coletados via Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, de janeiro a dezembro de 2019 para este procedimento (Tabela 3).

**Tabela 3.** Custos do tratamento convencional disponível no SUS

Procedimento	Custo por paciente (R\$)
<b>Transfusão ambulatorial</b>	02.12.01.002-6 - exames pre-transfusionais i
	02.12.01.003-4 - exames pre-transfusionais ii
	03.06.02.006-8 transfusão de concentrado de hemácias
<b>Transfusão hospitalar</b>	03.03.02.004-0 - tratamento de anemia hemolítica

Para estimativa do custo do tratamento considerou-se como esquema terapêutico a posologia descrita em bula: fase inicial de 4 semanas (600 mg uma vez na semana), seguida por manutenção (900 mg administrado na quinta semana e depois a cada  $14 \pm 2$  dias). Foram incluídos nas análises apenas pacientes maiores de 18 anos e peso  $\geq 40$  kg, visto que de acordo com uma dados de 1.610 pacientes cadastrados no *International PNH Registry* em 2012, a mediana de idade de todos os pacientes era de 42 anos (27). Dados de uma coorte retrospectiva dos Estados Unidos da América apresentaram que, no diagnóstico, a idade média era de 50 anos (desvio padrão [DP]: 18,6) (28).

Considerando um ano de 52 semanas, e que nas semanas 0, 1, 2 e 3 seriam utilizados 2 frascos por semana (8 frascos), na quinta semana seriam utilizados 3 frascos, e, nas 47 semanas seguintes uma aplicação quinzenal seriam aplicados 3 frascos por semana, o total é de 83 frascos/paciente/ano. Assim, o custo do primeiro ano de tratamento foi estimado em R\$ 1.062.925,39 e no segundo ano: R\$ 998.893,74 (Tabela 4). Ressalta-se que estes valores estão acima dos retratados no impacto orçamentário apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018 (8), no qual os custos no primeiro ano variaram de R\$ 186.081,14 a R\$ 954.544,50 (Quadro 8).



**Tabela 4.** Posologia e custo anual de tratamento.

Fases	Posologia	Nº de frascos/ano	Custo anual/paciente
<b>Fase inicial</b>	600 mg nas primeiras 4 semanas.	8	R\$ 102.450,64
<b>Fase de manutenção</b>	900 mg na quinta semana seguida de 900 mg a cada 2 semanas	75	R\$ 960.474,75
<b>Total por paciente no 1º ano de tratamento</b>		83	R\$ 1.062.925,39
<b>Paciente em manutenção 2º ano</b>	900 mg a cada 2 semanas	78	R\$ 998.893,74

**Quadro 8.** Posologia e custo anual de tratamento apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec nº 413 de dezembro/2018 (7).

Apresentação	Valor base por frasco	Posologia	Custo 1º ano de tratamento (74 frascos)	Custo a partir do 2º ano (72 frascos)
300 mg/30 mL (10 mg/mL) frasco-ampola	R\$ 2.514,61 <sup>(a)</sup>	Fase inicial: 600mg por semana por 1 mês => 8 frascos/mês	R\$ 186.081,14	R\$ 181.051,92
	R\$ 4.387,10 <sup>(b)</sup>	Fase manutenção: 900mg a cada 2 semanas => 6 frascos/mês	R\$ 324.649,84	R\$ 315.875,52
	R\$ 12.899,25 <sup>(c)</sup>		R\$ 954.544,50	R\$ 928.746,00
Notas: Preços sugeridos para aquisição em atacado pelo SUS do frasco de Soliris, considerando o precedente de valores praticados para Gaucher. (a) baseado no custo mediano de 1º ano de tratamento de Gaucher. (b) baseado no custo médio do 1º ano de tratamento de Gaucher. (c) Preço para compra unitária ou individual de cada ampola, PMVG, CMED.				

### 8.1.5 População

A população de indivíduos com HPN foi estimada pelo método epidemiológico, considerado, para o ano de 2022, a prevalência de 1,6/100.000 indivíduos e, para os anos subsequentes, o número de indivíduos no ano anterior acrescido do número de novos casos com base na incidência 1,3/1.000.000 de indivíduos por ano (29). Estes dados foram aplicados nas estimativas da população brasileira segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os pacientes seriam elegíveis ao tratamento se, além da presença do clone, apresentem sinais e sintomas de alta atividade da doença (LDH  $\geq$  1,5x normal, associado a sinais e sintomas clínicos típicos da HPN hemolítica), o que corresponde a cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com a doença (22). A partir destes dados, foi possível estimar, em 5 anos, o número de pacientes que potencialmente podem ser atendidos pelo SUS (Tabela 5).

**Tabela 5.** Estimativa da população a ser tratada.

Ano	População (IBGE)	Novos casos	Total	Elegíveis ao tratamento
2022	161.775.439		2588	777

2023	163.465.276	213	2801	840
2024	165.088.471	215	3.016	905
2025	166.606.553	217	3.232	970
2026	168.071.704	218	3.451	1035

## RESULTADOS

Considerando um cenário de 100% de difusão do eculizumabe já no primeiro ano, o impacto incremental total em cinco anos seria de R\$ 4,5 bilhões (Tabela 6).

**Tabela 6.** Impacto orçamentário market-share 100%.

Tratamento atual		Eculizumabe	
Ano	Impacto	Incremental	
2022	R\$ 1.302.124,04	R\$ 826.296.550,47	R\$ 824.994.426,43
2023	R\$ 1.409.026,73	R\$ 844.412.433,54	R\$ 843.003.406,81
2024	R\$ 1.516.990,96	R\$ 908.841.821,17	R\$ 907.324.830,21
2025	R\$ 1.625.947,98	R\$ 973.860.675,86	R\$ 972.234.727,88
2026	R\$ 1.735.863,18	R\$ 1.038.237.470,48	R\$ 1.036.501.607,30
<b>Total</b>	<b>R\$ 7.589.952,89</b>	<b>R\$ 4.591.648.951,52</b>	<b>R\$ 4.584.058.998,63</b>

No cenário 2, com um *market-share* de 30% a 70%, no primeiro ano o custo para tratamento dos pacientes com HPN, considerando que 30% fariam uso de eculizumabe, o impacto incremental seria de R\$247.498.327,93 (Tabela 7). Já com uma difusão de 50%, no primeiro ano o incremental seria de R\$412.497.213,21 (Tabela 8).

**Tabela 7.** Impacto orçamentário market Share 30%-70%.

Tratamento eculizumabe		
Ano	Impacto	Incremental
2022	R\$ 248.800.451,97	R\$ 247.498.327,93
2023	R\$ 341.059.656,07	R\$ 339.650.629,34
2024	R\$ 457.240.729,07	R\$ 455.723.738,11
2025	R\$ 586.631.007,13	R\$ 585.005.059,15
2026	R\$ 729.394.661,60	R\$ 727.658.798,43
<b>Total</b>	<b>R\$ 2.363.126.505,84</b>	<b>R\$ 2.355.536.552,96</b>

**Tabela 8.** Impacto orçamentário market Share 50%-90%.

Tratamento eculizumabe		
Ano	Impacto	Incremental
2022	R\$ 413.799.337,25	R\$ 412.497.213,21
2023	R\$ 507.690.810,05	R\$ 506.281.783,32
2024	R\$ 637.881.165,91	R\$ 636.364.174,95
2025	R\$ 780.245.841,50	R\$ 778.619.893,52
2026	R\$ 936.097.991,35	R\$ 934.362.128,17
<b>Total</b>	<b>R\$ 3.275.715.146,06</b>	<b>R\$ 3.268.125.193,17</b>

Considerando o preço do frasco de eculizumabe de R\$12.274,08, o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$791.992.327,47 e no quinto ano: R\$995.086.908,20, com um total em cinco anos de: R\$4.400.983.670,08. Esse ajuste de preço traria uma economia ao Sistema de saúde de R\$34.304.223,00 no primeiro ano de difusão, considerando 100% da população com HPN atendida. Em relação ao preço praticado em compras públicas apresentado do Relatório de Recomendação da Conitec, de R\$12.899,25, a economia seria de R\$5.988.818,03 comparado ao último preço ofertado pela empresa fabricante.

A partir dos dados de compras públicas de 2007-2018, foram estimados o número de frascos que seriam adquiridos nos anos de 2022-2026. O número de frascos estimados foram de 41.013 a 44.817 em cinco anos. Considerando o preço proposto pela empresa de R\$12.274,08 e uma difusão de 100%, no primeiro ano o impacto seria de R\$ 525.225.468,99 a R\$702.005.600,59 no quinto ano. Considerando uma difusão de 30% a 50%, no primeiro ano o impacto seria de R\$151.018.896,70 a R\$470.980.447,29 no quinto ano. Os dados epidemiológicos preveem uma quantidade de 27.224 frascos de eculizumabe 10 mg/mL solução injetável enquanto esta estimativa a partir de compras de órgãos governamentais estimam um total de 12.304 frascos, considerando uma difusão de 30% no primeiro ano.

**Tabela 9.** Impacto orçamentário baseado na estimativa a partir da quantidade de comprimidos adquiridos por órgãos públicos de 20017-2018

Ano	Quantidade de frascos	Preço proposto (100%)	Preço LOA (100%)	30 a 50%
<b>2022</b>	41.013	R\$525.225.468,99	R\$503.396.322,32	R\$151.018.896,70
<b>2023</b>	44.464	R\$569.420.501,89	R\$545.754.544,34	R\$218.301.817,74
<b>2024</b>	47.915	R\$613.615.534,79	R\$588.112.766,37	R\$294.056.383,18
<b>2025</b>	51.366	R\$657.810.567,69	R\$630.470.988,39	R\$378.282.593,03
<b>2026</b>	54.817	R\$702.005.600,59	R\$672.829.210,41	R\$470.980.447,29
<b>Total</b>	239.575	R\$3.068.077.673,96	R\$2.940.563.831,83	R\$1.512.640.137,93

Considerando que o eculizumabe é um medicamento bastante judicializado, foi realizado um impacto orçamentário a partir do número de processos judiciais em andamento, conforme dados da Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde (CGJUD/SE/MS). Em 2020/2021 foram encontrados 477 em andamento. Para estimar a população de 2022 a 2026 foram considerados um aumento de 10 pacientes ao ano, ou seja, 487 no primeiro ano a 527 em cinco anos. Assim, considerando uma difusão de mercado de 100% e o último preço proposto, o impacto incremental no primeiro ano seria de R\$ 506.775.451,41 a R\$ 515.335.953,57 no quinto ano.

**Tabela 10.** Impacto orçamentário baseado na estimativa a partir da demanda judicial

Tratamento atual		Eculizumabe		Incremental
Ano	Impacto	Ano		
2022	R\$1.302.124,04	2022	R\$508.077.575,45	R\$506.775.451,41
2023	R\$1.409.026,73	2023	R\$488.265.604,39	R\$486.856.577,66
2024	R\$1.516.990,96	2024	R\$498.357.475,42	R\$496.840.484,46
2025	R\$1.625.947,98	2025	R\$508.450.339,24	R\$506.824.391,26
2026	R\$1.735.863,18	2026	R\$517.071.816,75	R\$515.335.953,57
Total	R\$7.589.952,89		R\$2.520.222.811,25	R\$2.512.632.858,36

Caso fosse considerado o preço de compra efetuado pelo Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva (DLOG/SE/MS), em 2021, de R\$ 12.993,12, em 5 anos haveria um gasto total a mais de R\$36.688.357,85 comparado ao preço oferecido em última comunicação de negociação com a empresa Multicare.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), avaliou o uso de eculizumabe para tratamento da HPN em 2009 e não recomendou que fosse listado no sistema canadense. De acordo com o CADHT, o custo do tratamento é excepcionalmente alto, mais de US\$ 500.000 por ano e não seria considerado custo-efetivo sem uma redução substancial no preço. Foi estimado um custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade de US\$ 2,4 milhões para eculizumabe mais cuidados de suporte em comparação com os cuidados de suporte apenas com base em dados de ensaios de 26 semanas, onde os benefícios de qualidade de vida para essa condição podem não ter sido totalmente capturados (31).

Agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também não recomendou o eculizumabe para uso no NHS Scotland. Na avaliação, pontuaram que a empresa requerente não apresentou uma análise econômica suficientemente robusta e, além disso, sua justificativa do custo do tratamento em relação aos seus benefícios para a saúde não foi suficiente para obter a aceitação pela SMC (32). Não foram encontradas avaliações no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e efetividade do eculizumabe utilizam, em sua maioria, desfechos substitutos, que em algumas vezes podem não ter uma relação direta com desfechos finalísticos relevantes ao prognóstico da doença. Concentrações anormalmente altas de LDH são evidências clínicas de hemólise intravascular no clássico HPN, e este desfecho foi utilizado em todos os estudos, porém sem comprovação da relação entre este desfecho e a efetividade do medicamento no aumento da qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.



O eculizumabe proporcionou maior redução no nível de LDH e de transfusões no grupo de pacientes tratados com eculizumabe em relação ao controle, reduziu significativamente os níveis de LDH e aumentou significativamente os níveis de Hb. Os dados de qualidade de vida mostraram um aumento estatisticamente e clinicamente significativo na escala de estado de saúde global no grupo eculizumabe em comparação com o grupo placebo e uma redução significativa estatística e clínica na fadiga. As evidências demonstraram que, ainda que o eculizumabe reduza a necessidade de transfusão, este não promoveu independência transfusional em todos os casos.

Em relação à segurança, o eculizumabe não apresentou diferença na ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes tratados, em comparação ao grupo controle.

A HPN é classificada em três categorias e o ECR fase III envolveu apenas a HPN clássica (TRIUMPH 2006) e classificado como risco alto ou incerto de viés em muitos domínios. Os estudos observacionais incluíram outros tipos e diferentes grupos etários, no entanto, os resultados não foram analisados de maneira estratificada, inviabilizando a conclusão de que grupos mais se beneficiariam do tratamento.

A certeza da evidência para eculizumabe é baixa a muito baixa devido às limitações no desenho dos estudo e imprecisões em algumas estimativas de efeito.

Os estudos observacionais, de acordo com avaliação dos autores das revisões sistemáticas incluídas, apresentavam de moderado a crítico risco de viés. Ressalta-se que a maioria dos estudos foram realizados em um único centro, e alguns apresentaram amostras pequenas comprometendo a validade externa dos resultados encontrados. Além disso, vários deles foram financiados ou receberam apoio da indústria fabricante do medicamento.

A falta de cegamento nas avaliações da qualidade de vida e fadiga reduzem a confiabilidade das evidências.

Estima-se que a manutenção da incorporação da tecnologia com o último preço proposto pelo fabricante gerará um impacto incremental de R\$ 247.498.327,93 com uma difusão de mercado de 30% e de R\$ 412.497.213,21 com 50%.

Com base em estimativas utilizando dados de compras públicas de 2007-2018, percebeu-se que o impacto seria muito inferior ao estimado por dados epidemiológicos: R\$151.018.896,70 considerando uma difusão de 30% no primeiro ano. Cabe destacar que este valor pode estar superestimado visto que a quantidade estimada seria para todas as indicações do medicamento.

Ressalta-se que o medicamento foi incorporado mediante redução significativa de preço, no entanto, até a presente data, um desconto de apenas 1% foi oferecido ao Ministério da Saúde. Assim, entende-se que a sustentabilidade do SUS pode ser prejudicada. Ressalta-se que foram acrescentados estudos adicionais ao Relatório de recomendação da Conitec que avaliou o eculizumabe, mas o conjunto das evidências não mudaram os resultados apresentados anteriormente, onde apenas desfechos substitutivos foram avaliados.



## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

A Conitec, em sua 98<sup>a</sup> reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Considerou-se, entre outros fatores, que o eculizumabe vem sendo judicializado no Brasil há vários anos e tem fornecido 100% da provisão pública e que, com o valor ofertado pela empresa de R\$ 12.806,33 poderia haver uma redução de custos. Aos membros do Plenário também pontuaram que irão revisar os condicionantes de incorporação anteriormente descritos para oferta do medicamento.



## 12. REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. [Internet]. Brasília; 2019 [cited 2021 May 3]. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
2. Eter P, Illmen H, Ewis SML, Onica B, Essler M, Ucio L, Uzzatto L, et al. NATURAL HISTORY OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA [Internet]. Vol. 333, <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331904>. Massachusetts Medical Society; 1995 Aug [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199511093331904>
3. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura JI, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. Vol. 106, Blood. The American Society of Hematology; 2005 [cited 2021 May 3]. p. 3699–709. Available from: [/pmc/articles/PMC1895106/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895106/)
4. Höchsmann B, Leichtle R, von Zabern I, Kaiser S, Flegel WA, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. Vox Sanguinis [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 May 3];102(2):159–66. Available from: [/pmc/articles/PMC5664937/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664937/)
5. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. New England Journal of Medicine [Internet]. 2006 Sep 21 [cited 2021 May 3];355(12):1233–43. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
6. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry Part B - Clinical Cytometry [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 May 3];78(4):211–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.20525>
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. PORTARIA CONJUNTA N° 18, DE 20 DE NOVEMBRO DE 2019. [Internet]. 2019 [cited 2021 May 15]. p. 1–34. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_\\_HPN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT__HPN.pdf)
8. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Eculizumabe para tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_Eculizumabe\\_HemoglobinuriaParoxisticaNoturna\\_CP63\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Eculizumabe_HemoglobinuriaParoxisticaNoturna_CP63_2018.pdf)
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Online) [Internet]. 2017 [cited 2021 May 16];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>



10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 May 16];355. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 May 16];366. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898> <http://www.bmj.com/>
12. Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al. The inhibition of complement system in formal and emerging indications: Results from parallel one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies. *Biomedicines* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 May 14];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948059/>
13. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010340.pub2/full>
14. Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Eculizumab for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*. 2021;
15. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Sep 21 [cited 2021 May 17];355(12):1233–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990386/>
16. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2559–65.
17. EFFECT OF ECULIZUMAB IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH).... EHA Library. Höchsmann B. Jun 24 2017; 181785 [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181785/britta.hchsmann.effect.of.eculizumab.in.paroxysmal.nocturnal.hemoglobinuria.html?f=media=1>
18. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab [Internet]. Vol. 87, *European Journal of Haematology*. Eur J Haematol; 2011 [cited 2021 May 12]. p. 473–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883481/>
19. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2021 May 12];117(25):6786–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/>



20. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International Journal of Hematology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 May 12];107(6):656–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383624/>
21. Dezern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 May 12];90(1):16–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046169/>
22. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Internal Medicine Journal* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 May 14];47(9):1026–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608499/>
23. Ninomiya H, Obara N, Chiba S, Usuki K, Nishiwaki K, Matsumura I, et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International Journal of Hematology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 May 14];104(5):548–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464489/>
24. Campos JADB, Spexoto MCB, Silva WR da, Serrano SV, Marôco J. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30: factorial models to Brazilian cancer patients. *Einstein* (Sao Paulo, Brazil) [Internet]. 2018 [cited 2021 May 14];16(1):eAO4132. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082018000100211&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000100211&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
25. Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Quality of Life Research* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 May 14];20(10):1737–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21533818/>
26. Brasil, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1<sup>a</sup> edição 1<sup>a</sup> reimpressão [Internet]. Braísla: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2021 May 15]. 1–74. Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
27. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2021 May 15];99(5):922–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488565/>
28. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):3407–3407.

29. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006 Nov 16;108(11):985–985.
30. Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. The case of eculizumab: Litigation and purchases by the Brazilian ministry of health. *Revista de Saude Publica* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2021 May 27];54. Available from: <http://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001693>
31. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review CEDAC FINAL RECOMMENDATION ECULIZUMAB [Internet]. 2010 [cited 2021 May 17]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Soliris\\_February\\_18\\_2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf)
32. SMC - Scottish Medicines Consortium. eculizumab 300mg/30mL vial concentrate for solution for infusion (Soliris®) SMC No. (1130/16) [Internet]. 2016 [cited 2021 May 17]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab\\_soliris\\_pnh\\_final\\_march\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf)

## Anexo I

### AMSTAR 2 (A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews)

Critérios	Martí-Carvajal, 2014	Zhou, 2021	Bernuy-Guevara, 2020
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Sim parcial	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Não	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim parcial	Não
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim (ECR) Sim (observacionais)	Sim parcial
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
11. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	Sim	Sim	Sim
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	Sim	Sim	Sim
13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Sim	Sim
<b>Resultado</b>	<b>Moderada</b>	<b>Baixa</b>	<b>Moderada</b>

