



Brasília, DF | Outubro de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Iptacopana** para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <math><10 \text{ g/dL}</math>

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Ana Carolina Peçanha Antonio

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Sofia Guerra

Fernando Silvestre Azambuja

Cesar Augusto dos Santos Vieira

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Relatório (patente)**

Munike Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

#### **Monitoramento de tecnologias incorporadas**

Amanda Oliveira Lyrio (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

#### **Perspectiva do paciente**

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

**Revisão**

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário (a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário (a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia <sup>32</sup> .....	17
<b>Quadro 2.</b> Preço da tecnologia.....	18
<b>Quadro 3.</b> Pergunta estruturada para elaboração do relatório do demandante (PICOT). ....	19
<b>Quadro 4.</b> Pergunta PICOT elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS. ....	23
<b>Quadro 5.</b> Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	24
<b>Quadro 6.</b> Sumário de evidências para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL).....	26
<b>Quadro 7.</b> Certeza geral das evidências (GRADE). ....	30
<b>Quadro 8.</b> Características da análise econômica elaborada pelo demandante. ....	35
<b>Quadro 9.</b> Valores de utilidades aplicados ao modelo de Markov desenvolvido pelo demandante e reproduzido pelo NATS. ....	40
<b>Quadro 10.</b> Preços dos medicamentos aplicado ao modelo desenvolvido pelo demandante e reproduzido pelo NATS. ....	40
<b>Quadro 11.</b> Análise de custo-utilidade reproduzida pelo NATS após ajustes nos valores de utilidade, na incidência de hemólise de escape na coorte tratada com iptacopana e inclusão de custo com tratamento de anemia hemolítica. ....	41
<b>Quadro 12.</b> Resultados da análise de impacto orçamentário por demanda aferida acumulado em cinco anos. ....	46
<b>Quadro 13.</b> Resultados da análise de impacto orçamentário por demanda epidemiológica acumulado em cinco anos. ....	46
<b>Quadro 14.</b> Comparação das tecnologias em termos de custo anual de aquisição por paciente em cenários hipotéticos de 100% de difusão para cada uma nos cinco anos subsequentes, nos cenários de demanda aferida e estimativa epidemiológica.....	47
<b>Quadro 15.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina < 10 g/dL.....	48

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de diagnóstico da HPN. ....	15
<b>Figura 2.</b> Desfecho primário do estudo APPLY-PNH: proporção de pacientes com incremento de hemoglobina maior que 2 g/dL comparativamente ao basal ou que atingiram níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL. 21	21
<b>Figura 3.</b> Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea no estudo APPLY-PNH.....	21
<b>Figura 4.</b> Tabela contendo os escores de fadiga e qualidade de vida entre o início e o final do seguimento no estudo APPLY-PNH. ....	22
<b>Figura 5.</b> Julgamento do risco de viés dos desfechos realizado pelo demandante. Notas: D1: viés no processo de randomização; D2: desvios da intervenção pretendida; D3: viés devido a dados faltantes; D4: viés na aferição dos desfechos; D5: viés no relato dos desfechos.....	23
<b>Figura 6.</b> Fluxograma do processo de elegibilidade (PRISMA 2020).....	25
<b>Figura 7.</b> Ferramenta Risk-of-Bias (RoB) 2.0 <sup>39</sup> .....	29
<b>Figura 8.</b> Os quatro estados de saúde que compuseram o modelo de Markov.....	36
<b>Figura 9.</b> Probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo de Markov.....	37
<b>Figura 10.</b> Análise de custo-utilidade para o caso-base.....	37
<b>Figura 11.</b> Análise de sensibilidade determinística comparando iptacopana com eculizumabe.....	38

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Figura 12.</b> Análise de sensibilidade determinística comparando iptacopana com ravulizumabe.....	38
<b>Figura 13.</b> Análise de sensibilidade probabilística de iptacopana versus eculizumabe.....	39
<b>Figura 14.</b> Análise de sensibilidade probabilística de iptacopana versus ravulizumabe. ....	39
<b>Figura 15.</b> Projeção da população por demanda aferida adotada na análise de impacto orçamentário. ....	42
<b>Figura 16.</b> População elegível estimada por estimativa epidemiológica adotada na análise de impacto orçamentário. ....	43
<b>Figura 17.</b> Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário.....	43
<b>Figura 18.</b> Resultado da análise de impacto orçamento do caso-base. ....	44
<b>Figura 19.</b> Resultado da análise de impacto orçamento por análise de cenário (demanda epidemiológica).....	44
<b>Figura 20.</b> Resultados da análise de sensibilidade para o caso base do impacto orçamentário acumulado em cinco anos.....	45
<b>Figura 21.</b> Resultados da análise de sensibilidade para a população estimada por demanda epidemiológica do impacto orçamentário acumulado em 5 anos. ....	45
<b>Figura 22.</b> Recomendações de agências internacionais reunidas pelo demandante.....	50

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	11
4.	INTRODUÇÃO .....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	13
4.2	Fisiopatologia e diagnóstico da doença .....	13
4.3	Tratamento recomendado .....	15
4.4	Necessidades não atendidas .....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	17
5.1	Contraindicações .....	17
5.2	Precauções e advertências .....	18
5.3	Eventos adversos .....	18
5.4	Preço proposto para incorporação .....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	19
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante .....	19
6.2	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS .....	23
6.3	Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS .....	25
6.4	Risco de viés dos estudos .....	28
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE) .....	29
6.6	Avaliação crítica da demanda .....	32
6.7	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	34
6.8	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	34
6.9	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	34
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	35
7.1	Análise da avaliação econômica .....	35
7.1.1	Resultados .....	37
7.1.2	Análise de sensibilidade .....	37
7.1.3	Análise crítica da avaliação econômica .....	39
7.1.4	Limitações .....	41
7.2	Avaliação do impacto orçamentário .....	42
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	47
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	49
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	50

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	51
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	52
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	53
14.	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICE 1 - Busca patentária .....	62
	APÊNDICE 2 – Análise de Sensibilidade.....	64
	APÊNDICE 3 – Análise do monitoramento pós-incorporação dos tratamentos para hemoglobinúria paroxística noturna no SUS .....	65

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina inferior a 10 g/dL, visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Iptacopana

**Indicação:** Pacientes adultos portadores de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e mantendo hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL.

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

**Introdução:** A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença ultrarrara que consiste em um distúrbio clonal adquirido de células-tronco hematopoiéticas, clinicamente expresso por hemólise intravascular crônica, falência medular e hipercoagulabilidade. Fenômenos tromboembólicos e infecções são as principais causas de óbito entre esses indivíduos. A introdução de tratamentos dirigidos à cascata do sistema complemento modificou dramaticamente a história natural da doença. Em 2019, o fármaco com ação inibidora da proteína C5 do complemento, eculizumabe, foi incluído no rol de tratamentos para pacientes portadores de HPN com anemia hemolítica e alta atividade da doença. Ravulizumabe, um inibidor de C5 de segunda geração, obteve parecer favorável à incorporação em fevereiro de 2024. Entretanto, identificam-se necessidades não atendidas a essa população, estimando-se que mais de um terço permaneça dependente de transfusões sanguíneas periódicas, com repercussão significativa sobre sua qualidade de vida.

**Pergunta:** A iptacopana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de C5 que permanecem com hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL?

**Evidências clínicas:** O ensaio clínico randomizado multicêntrico, controlado e aberto APPLY-PNH e uma análise *post hoc* do mesmo estudo compõem as evidências científicas que satisfizeram a pergunta de pesquisa. O tratamento com iptacopana resultou em maior proporção de pacientes livres de transfusões sanguíneas durante as 24 semanas de duração do estudo (95% *versus* 26%,  $p < 0,001$ ), além de impacto positivo sobre a qualidade de vida nessa população (51% *versus* 11% de atingimento de limiar clinicamente significativo na escala *FACIT-Fatigue*,  $p < 0,01$ ). Também houve aproximadamente seis vezes menos incidência de hemólises de escape com o uso de iptacopana ( $p = 0,006$ ). O perfil de efeitos adversos foi similar ao de inibidores de C5. O regime por via oral pode ser conveniente para alguns pacientes, embora com maior risco nos casos de má adesão. A certeza da evidência avaliada através da ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) variou entre moderada a baixa para os desfechos apresentados.

**Avaliação econômica:** Na análise de custo-utilidade conduzida pelo demandante, iptacopana foi dominante em relação ao eculizumabe, com maior efetividade (12,03 *versus* 10,00 anos de vida ajustados pela qualidade [AVAQ]s) e menor custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 16.562.911), com 2,03 AVAQs incrementais e economia de R\$ 935.905. Na comparação com ravulizumabe, iptacopana apresentou 2,03 AVAQs incrementais (12,03 *versus* 10,00 AVAQs) e maior custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 14.632.817), resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 490.146 por AVAQ ganho. Após ajustes principalmente em parâmetros de utilidade, a reprodução da análise econômica conduzida pelo núcleo de avaliação de tecnologias em saúde (NATS) resultou em um incremento menor de AVAQs associado ao tratamento com iptacopana comparativamente ao controle: 0,78. Iptacopana seguiu dominante em comparação tanto ao eculizumabe (R\$ 15.573.107 *versus* R\$ 16.512.399, em custos totais). Na comparação com ravulizumabe, iptacopana apresentou maior custo (R\$ 15.573.107 *versus* R\$ 14.582.305), resultando em RCUI de R\$ 1.268.782 por AVAQ ganho. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros de maior impacto no modelo foram os preços dos medicamentos.

**Análise de impacto orçamentário:** Tanto no cenário de demanda aferida como epidemiológica, projetou-se que a incorporação de iptacopana resultaria em impacto orçamentário incremental de R\$ 287.110 (212 indivíduos – demanda aferida) e R\$ 409.806 (303 indivíduos – estimativa epidemiológica) no primeiro ano e de R\$ 19.938.024 (219 indivíduos – demanda aferida) e R\$ 28.458.491 (312 indivíduos – estimativa epidemiológica) em cinco anos acumuladamente. Na análise de sensibilidade determinística, os custos com medicamentos e com transfusão sanguínea foram os parâmetros de maior impacto sobre o modelo.

**Recomendações internacionais:** Iptacopana recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* [NICE]) em 2024, da França (*Haute Autorité de Santé* [HAS]) em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2024, da Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [PBAC]*) em 2025, do Canadá (*Canada's Drug Agency [CDA-AMC]*) em 2025 e da Escócia (*Scottish Medicines Consortium [SMC]*) em 2025. À exceção do Reino Unido, todas as demais agências internacionais recomendaram o uso de iptacopana exclusivamente para pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidores de C5 e anemia residual.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foi detectada uma tecnologia potencial para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL. A lanoracopana é uma molécula pequena, inibidor do fator B do complemento, com estudos de fase 3 em andamento na China.

**Considerações finais:** Os desfechos sugerindo superioridade de iptacopana comparativamente aos inibidores de C5 na população de pacientes com HPN e anemia residual são consistentes, com qualidade da evidência variando entre moderada a baixa na ferramenta GRADE, embora ainda com alguma incerteza devido ao curto tempo de seguimento nos estudos. Na comparação entre iptacopana e os inibidores de C5, a análise econômica do NATS resultou em valores mais baixos de AVAQ incremental do que aqueles obtidos pelo demandante (0,78 versus 2,03). Iptacopana foi dominante comparativamente ao eculizumabe. Na comparação com ravulizumabe, estimou-se RCUI de R\$ 1.268.782 por AVAQ ganho. O impacto orçamentário incremental de eventual incorporação da tecnologia pode atingir mais de R\$ 19 milhões cumulativamente em cinco anos.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 50/2025 esteve aberta durante o período de 28 de maio a 6 de junho de 2025 e recebeu oito inscrições. No relato, a participante informou ter recebido o diagnóstico em 2015 e iniciado o tratamento com eculizumabe em 2017. Mesmo sob tratamento, continuou a apresentar episódios de hemólise, a anemia persistiu e a urina, embora mais clara, manteve uma coloração escura. Em outubro de 2024, recebeu orientação médica para mudar do eculizumabe para a iptacopana. Após iniciar o uso de iptacopana, notou melhorias consideráveis: a fadiga diminuiu e a urina ficou límpida e transparente. Na terceira semana de tratamento, observou um rendimento físico muito superior, conseguiu retomar a corrida, pedalar 30 km de bicicleta e subir 14 andares de escadas sem interrupção para descanso. A dormência e a dificuldade de concentração desapareceram, o sono melhorou e passou a acordar com mais disposição. A sua qualidade de vida aumentou e os impactos sociais da doença foram reduzidos.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a incorporação da iptacopana para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores de C5 e anemia residual persistente. O Comitê reconheceu a relevância clínica da tecnologia, considerada disruptiva e custo-efetiva em relação ao eculizumabe, destacando benefícios como aumento da hemoglobina, redução da dependência transfusional, melhora da qualidade de vida e conveniência da administração oral. Contudo, foram apontadas incertezas quanto à segurança e eficácia em longo prazo, devido ao curto seguimento dos estudos, além da possibilidade de mudança na avaliação econômica em função da chegada do biossimilar do eculizumabe, já registrado na Anvisa, que provavelmente será comercializado com preço menor. O Comitê solicitou novas propostas de preços, considerando o potencial impacto da produção nacional e de biossimilares do eculizumabe.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 01 de outubro de 2025, decidiram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do medicamento iptacopana para o tratamento de pacientes portadores de HPN previamente tratados com inibidores de C5 e anemia residual persistente. O Comitê considerou que o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia para a população proposta é positivo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal adquirido de células-tronco hematopoiéticas, clinicamente caracterizado por hemólise intravascular crônica, falência medular e hipercoagulabilidade<sup>1-5</sup>. Trata-se de doença ultrarrara<sup>6</sup>, com incidência relatada entre um e dois casos novos por milhão de indivíduos<sup>7</sup>. No Brasil, entre 2008 e 2018 foram identificados 675 indivíduos portadores de HPN no DATASUS, perfazendo uma prevalência de 1:237mil na população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>8</sup>. A idade média do diagnóstico foi de 44,2 anos, com discreto predomínio de mulheres (52,4%). Doze óbitos atribuídos à HPN foram reportados no período de 10 anos<sup>8</sup>.

Fadiga, icterícia, disfagia, odinofagia, dor abdominal, doença renal crônica e disfunção erétil são características da doença<sup>1,4</sup>. Hemoglobinúria, um sinal clínico de hemólise intravascular, faz-se presente em apenas um terço dos pacientes, podendo levar à deficiência de ferro em vista da perda crônica do elemento através da urina e, assim, intensificando a anemia<sup>4,9</sup>. Fenômenos tromboembólicos acometem cerca de 40% dos pacientes portadores de HPN e são a principal causa de óbito<sup>10,11</sup>, com predomínio do sítio venoso em 85% dos casos, não raramente em locais incomuns e simultâneos. A segunda principal causa de óbito são as infecções recorrentes do trato respiratório. O risco de desenvolvimento de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda é de, respectivamente, 5 e 2,5%, que é 100 vezes maior que o da população geral<sup>1</sup>.

### 4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença

A HPN caracteriza-se pela expansão clonal não maligna de uma ou várias células-tronco hematopoiéticas que adquiriram uma mutação somática no gene *fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A)*, localizado no braço curto do cromossomo X. Essas mutações causam um bloqueio precoce da síntese do glicolípido glicosil-fosfatidil inositol (GPI), responsável por manter ancoragem de proteínas de superfície na membrana plasmática das células sanguíneas. Entre as proteínas ancoradas no GPI estão o fator acelerador da degradação do complemento e o inibidor da lise de membrana, também conhecidos como CD55 e CD59, respectivamente<sup>3,5</sup>.

As proteínas CD55 e CD59 regulam a cascata complemento, um sistema composto por mais de 20 proteínas séricas que interagem de forma precisa levando à geração de produtos com propriedades imunorregulatórias, imunoprotetoras, pró-inflamatórias e citolíticas. As três vias de ativação do complemento (a clássica, a lecitina e a via alternativa) resultam na geração de complexos C3-convertase, que mediam a quebra do C3 em C3a e C3b. O CD59 interage diretamente com o complexo de ataque à membrana para evitar a formação dos poros líticos que bloqueiam a agregação do C9, enquanto o CD55 acelera a taxa de destruição da C3-convertase<sup>5</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

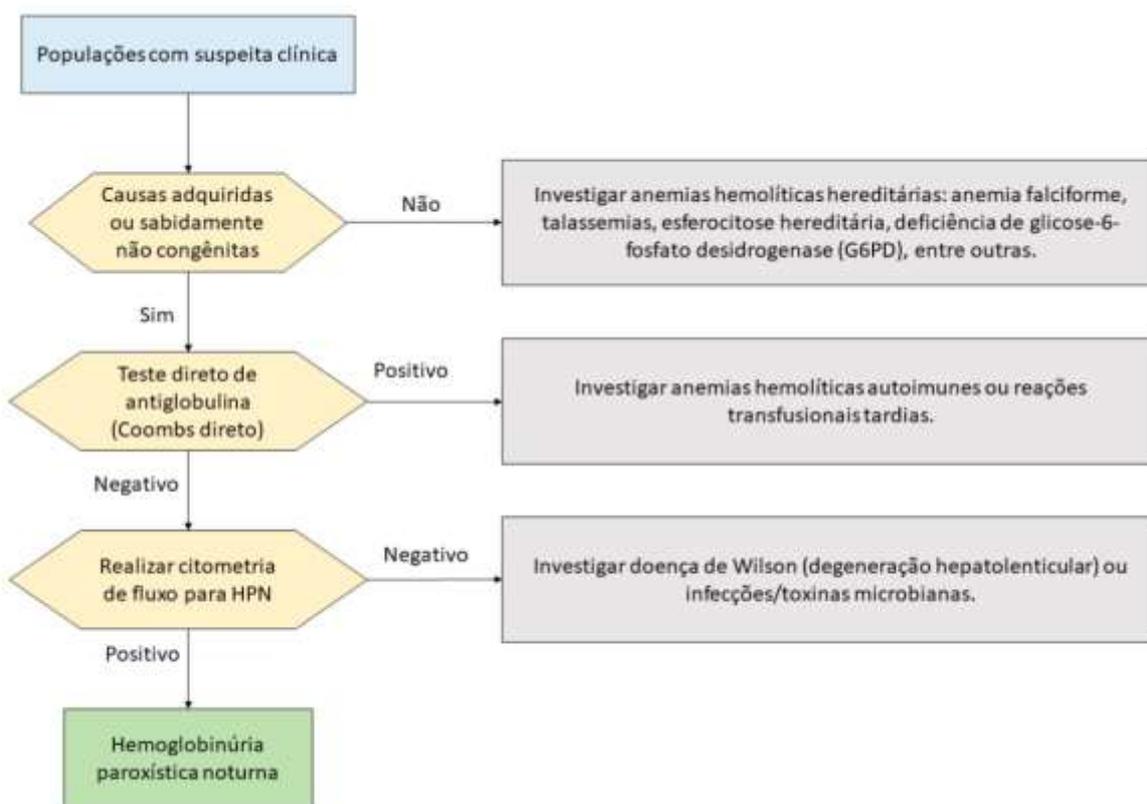
A hemólise intravascular crônica da HPN é resultado do aumento da suscetibilidade desses eritrócitos clonais ao complemento, pela deficiência parcial ou completa de proteínas regulatórias na superfície celular. A via alternativa do complemento é componente do sistema imune inato, um sistema ancestral envolvido na proteção do hospedeiro contra invasão de patógenos que está em constante e inespecífico estado de ativação, diferentemente da via clássica que é parte do sistema imune adquirido<sup>3</sup>. Através da via alternativa, ocorre hidrólise espontânea, contínua e de baixo grau da proteína C3 do complemento, que segue sua via de ativação sem resistência em vista da carência do CD55, o qual levaria à destruição da C3-convertase. Uma vez formado o complexo de ataque à membrana, sem a apropriada regulação pelo CD59, ocorre a hemólise. A hemoglobina livre e a arginase liberadas no plasma têm grande afinidade pelo óxido nítrico e o remove da circulação, causando distonia do músculo liso, ativação e agregação plaquetária<sup>3,12,13</sup>. Muito embora o mecanismo de hemólise intravascular mediado pelo sistema complemento seja detalhadamente compreendido, a fisiopatologia das outras duas relevantes manifestações clínicas da HPN - trombofilia e falência medular - permanece absolutamente especulativa<sup>3</sup>. Ainda assim, o tratamento específico com inibidores de proteínas do sistema complemento está associado também com dramática redução dos eventos tromboembólicos<sup>14</sup> (ver adiante).

A abordagem diagnóstica da HPN foi sistematizada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Hemoglobinúria Paroxística Noturna<sup>13</sup>, aprovado em 2019, e encontra-se na Figura 1. A suspeita clínica parte da exclusão de outras causas de anemias hemolíticas não-imunes e de fenômenos tromboembólicos em locais incomuns, em vista da baixa incidência de HPN.

O diagnóstico específico e a classificação da HPN são feitos pela detecção de antígenos ancorados por GPI em células hematopoiéticas, utilizando anticorpos monoclonais avaliados por citometria de fluxo em células do sangue periférico, tanto hemácias como leucócitos polimorfonucleares – afinal, o tamanho do clone HPN pode ser subestimado em vista da sua destruição incessante pelo complemento ou logo após transfusões sanguíneas. A citometria de fluxo serve também como ferramenta para medir o tamanho do clone HPN<sup>3,5</sup>. O grau de deficiência das moléculas ancoradas pela GPI está relacionado à classificação do clone HPN: células HPN tipo I (normal), tipo II (deficiência parcial de GPI) e tipo III (deficiência total de GPI). Aproximadamente 40% dos indivíduos portadores de HPN apresentam uma combinação dos tipos I, II e III<sup>5</sup>.

A HPN também pode ser clinicamente classificada em: a) clássica, correspondendo à presença de clones HPN sem qualquer distúrbio associado na medula óssea e apresentando hemólise intensa característica; b) associada a outros distúrbios primários da medula óssea, cujos pacientes apresentam citopenias com mínima ou nenhuma hemólise; e c) subclínica, que são pacientes com poucos clones de HPN e sem evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise ou trombose<sup>2,3,15,16</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 1.** Fluxograma de diagnóstico da HPN.  
 Fonte: PCDT para hemoglobinúria paroxística noturna<sup>13</sup>

### 4.3 Tratamento recomendado

Os tratamentos de suporte para HPN visam unicamente o controle de sintomas relacionados à anemia, eventos tromboembólicos e complicações infecciosas e consistem em transfusão sanguínea, suplementação de ferro e de ácido fólico, anticoagulação e antibioticoterapia. Pacientes portadores de síndrome de falência medular também podem ser candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, atualmente o único tratamento curativo para a HPN<sup>3,13,15,17</sup>.

Eculizumabe foi o primeiro inibidor da proteína C5 do complemento a ser aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2007 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2017<sup>3,15,16</sup>, tendo sido incluído no PCDT da HPN em 2019<sup>2</sup>. Trata-se de um anticorpo monoclonal com alta afinidade ao C5 que, ao impedir sua clivagem, reduz a ativação crônica do complemento e a subsequente hemólise descontrolada. Pacientes portadores de HPN clássica, tratados com essa droga exibem redução das necessidades de transfusão, melhora da anemia e da qualidade de vida<sup>3,15-17</sup>. Em fevereiro de 2024, a Conitec emitiu recomendação final de incorporação de ravulizumabe, inibidor de C5 de segunda geração, para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe<sup>18</sup>. Ambos os fármacos, de perspectiva não-curativa, são administrados por via endovenosa com doses que variam conforme o peso do paciente e em intervalos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

semanais. Após a dose inicial, o ravulizumabe é aplicado a cada oito semanas, ao passo que o eculizumabe, a cada duas semanas<sup>19</sup>.

#### 4.4 Necessidades não atendidas

Antes do advento de terapias específicas, a expectativa de vida de pacientes portadores de HPN era de cerca de dez anos após o diagnóstico<sup>20</sup>. Em um estudo de coorte retrospectivo brasileiro<sup>9</sup>, no qual 167 pacientes foram atendidos em um centro universitário entre 2001 e 2019, dos quais apenas 23 (13,8%) tiveram acesso a eculizumabe e 52 (31,1%) foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, a mediana de sobrevida dos pacientes classificados com o tipo HPN clássica foi de 8,9 anos, 85% dos quais faleceram devido a trombose (11 de 13 pacientes na coorte)<sup>9</sup>. O advento de tratamentos inibidores de proteínas do complemento nos últimos anos modificou dramaticamente sua história natural: a sobrevida não se diferencia da população saudável se não evoluir com falência medular, além de demonstrarem importante redução de eventos trombóticos com pequeno incremento no risco meningite meningocócica<sup>14,21</sup>. Não obstante, a carga relacionada à doença permanece elevada, particularmente por conta de anemia crônica, sintomas de fadiga e necessidade de transfusões periódicas, que comprometem a qualidade de vida dos pacientes<sup>22-25</sup>.

Durante o tratamento com inibidores de C5, contudo, a proteína C3, à montante da cascata do complemento, acopla-se à membrana das hemácias HPN, deficientes em CD59, que são então removidas pelos fagócitos presentes no baço. Esse processo de hemólise extravascular pode ser contornado com o uso de corticosteroides ou até por esplenectomia, terapêuticas estas não isentas de risco e com o potencial de piorar os eventos adversos associados ao uso de inibidores de C5: notadamente, o maior risco de infecção por bactérias encapsuladas em vista da inibição da via do complemento dentro do sistema imune inato. Outra razão para resposta subótima ao tratamento com inibidores de C5 são as hemólises de escape que acometem até 27% dos pacientes, caracteristicamente aparecendo próximo ao fim do ciclo de tratamento e que podem ser mitigadas com redução do intervalo de administração<sup>3,26,27</sup>. Infecções virais e bacterianas, além de outros eventos estressores como cirurgias e gestação, também podem desencadear crises de hemólise nestes pacientes<sup>28</sup>. Estima-se que a incidência de hemólise de escape em pacientes tratados com eculizumabe seja de 16,8 por 100 pacientes-ano<sup>29</sup>, de maneira que até 35% dos pacientes tratados com inibidores de C5 permanecem dependentes de transfusões sanguíneas periódicas<sup>27</sup>.

Após a descrição dos mecanismos envolvidos na hemólise extravascular de pacientes tratados com inibidores de C5, o interesse voltou-se para o desenvolvimento de fármacos que bloqueassem a cascata do sistema complemento interferindo ainda na formação de C3 e, portanto, evitando a opsonização das hemácias HPN. Pegcetacoplane, um inibidor de C3 administrado por via subcutânea, não obteve recomendação de incorporação pela Conitec devido às incertezas de superioridade clínica do fármaco comparativamente aos inibidores de C5<sup>30</sup>. Especula-se que inibidores de C3 permitam

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

que grande quantidade de clones HPN permaneçam na corrente sanguínea, o que *per se* aumenta enormemente o risco de hemólise<sup>27</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A iptacopana é um inibidor do complemento proximal que tem como alvo o fator B para inibir seletivamente a via alternativa, o que impede a atividade da enzima C3 convertase e, conseqüentemente, a formação de C5 convertase. Dessa maneira, evita-se a hemólise intravascular mediada pelo complexo de ataque à membrana à jusante na cascata do complemento, além da opsonização das hemácias com fragmentos de C3 que resultam em hemólise extravascular<sup>31</sup>.

O pico de concentração plasmática após a administração via oral é atingido aproximadamente duas horas após a ingestão e seu estado de equilíbrio ocorre em cinco dias. A exposição à iptacopana não é afetada pelos alimentos<sup>32</sup>. O Quadro 1 apresenta a ficha técnica da tecnologia.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia<sup>32</sup>.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Iptacopana
<b>Apresentação</b>	Cápsula contendo 200 mg de iptacopana
<b>Detentor do registro</b>	Novartis AG
<b>Fabricante</b>	Novartis®
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna em pacientes adultos
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna em pacientes adultos previamente tratados com inibidor de C5 e anemia residual (níveis séricos de hemoglobina menores que 10 g/dL)
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	200 mg duas vezes ao dia, por via oral
<b>Patente</b>	BR112016000909 (produto, vigência prevista até 14/07/2034) *

Fonte: Bula do medicamento Fabhalta® aprovado pela Anvisa. \*Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

### 5.1 Contraindicações

Iptacopana é contraindicada nos seguintes casos:

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 5.2 Precauções e advertências

O uso de inibidores de complemento como iptacopana pode predispor indivíduos a infecções graves, com risco de óbito, causadas por bactérias encapsuladas. Recomenda-se vacinação contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B, pelo menos duas semanas antes da administração da primeira dose de iptacopana. Em caso de não cumprimento deste prazo, recomenda-se antibioticoprofilaxia por pelo menos duas semanas após a vacinação.

Não há dados suficientes sobre o uso de iptacopana em mulheres grávidas para informar sobre risco de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou outros resultados maternos ou fetais adversos (categoria B de risco à gravidez). A HPN na gestação está associada a eventos maternos e fetais adversos, incluindo óbito. Recomenda-se interrupção do aleitamento materno durante o tratamento com iptacopana, e por até cinco dias após a última dose.

## 5.3 Eventos adversos

Com base em dados de segurança agrupados de 164 pacientes que receberam iptacopana (mediana de exposição de 10,2 meses) nos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH<sup>33</sup>, as reações adversas mais comumente relatadas foram infecção do trato respiratório superior (18,9%), cefaleia (18,3%), diarreia (11%), dor abdominal (9,8%), náuseas (7,3%), plaquetopenia (7,3%), artralgia (5,5%), infecção do trato urinário (4,9%), tontura (3%) e bronquite (2,4%). Pneumonia e urticária foram eventos incomuns (0,6%).

## 5.4 Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou na subseção 2.5 “Preço proposto para incorporação” os seguintes dados: a) não há histórico de compras públicas para iptacopana; b) o preço proposto para incorporação e aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, para a apresentação de 200 mg com 56 cápsulas, é de R\$ 85.984,64 (R\$ 1.535,44 por cápsula), o que representa 32% de desconto em relação ao preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18%.

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Painel de Preços de Saúde<sup>34</sup> e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>35</sup>(Quadro 2).

**Quadro 2.** Preço da tecnologia.

	Apresentação	Preço proposto (56 cápsulas) <sup>1,2</sup>	Preço proposto por cápsula de 200mg	PMVG 18% <sup>35</sup>	Preço por cápsula PMVG 18%	Preço praticado em compras públicas <sup>34</sup>
--	--------------	---	-------------------------------------	------------------------	----------------------------	---

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Iptacopana	200 mg/cápsula	R\$ 85.984,64	R\$ 1.535,44	R\$ 127.311,47 (publicada em 06/06/2025)	R\$ 2.273,41	Não há registro até 24/06/2025.
------------	----------------	---------------	--------------	--	--------------	------------------------------------

PMVG: preço máximo de venda ao governo <sup>1</sup>Desconto de 32% sob PMVG 18% <sup>2</sup>Dossiê do demandante, página 28.

Fonte: elaborado pelo NATS.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste parecer técnico-científico é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Novartis Biociências S.A. sobre eficácia e segurança da iptacopana para pacientes adultos portadores de HPN, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório do demandante (PICOT).

<b>População</b>	Paciente adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 que permanecem com Hb < 10 g/dL
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Iptacopana
<b>Comparação</b>	Eculizumabe e ravulizumabe
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção de pacientes com aumento de Hb <math>\geq 2</math> g/dL em relação ao basal;</li> <li>• Proporção de pacientes com Hb <math>\geq 12</math> g/dL;</li> <li>• Proporção de pacientes livres de transfusão;</li> <li>• Diferença na contagem absoluta de reticulócitos média;</li> <li>• Mudanças percentual nos níveis de LDH em relação ao basal;</li> <li>• Mudança do escore <i>FACIT-Fatigue</i> em relação ao basal;</li> <li>• Incidência de eventos adversos;</li> <li>• Incidência de eventos adversos graves;</li> <li>• Incidência de hemólise de escape.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

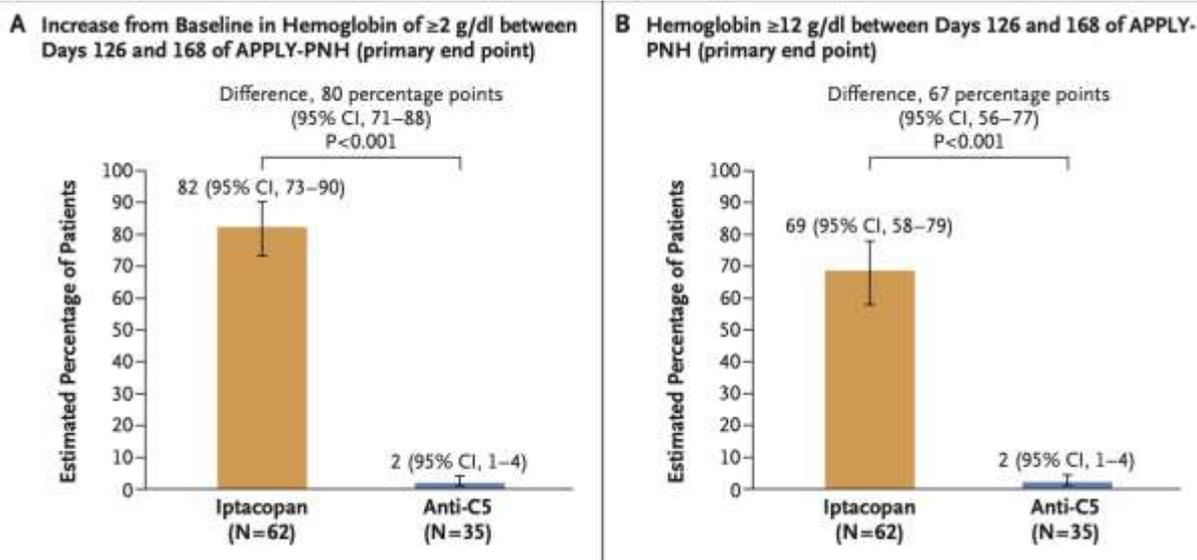
**Pergunta:** “A iptacopana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de C5 que permanecem com hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL?”

Com base na pergunta PICOT exposta acima, o demandante realizou busca em 28 de janeiro de 2025 nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed®, *Excerpta Medica Database* (EMBASE) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Também foi realizada busca no portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem especificação inicial da base de dados. Não houve restrição de data ou idioma. Os critérios de exclusão estabelecidos foram publicações que não atenderam aos critérios definidos na pergunta PICOT, estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, revisões narrativas, relatos e séries de casos, e estudos observacionais não comparativos. Adicionalmente, o demandante apontou busca de protocolos de estudos no portal ClinicalTrials.gov. Não há menção sobre busca manual ou em bases de literatura cinzenta. Ao final da busca, o demandante incluiu quatro publicações, todas relacionadas ao ensaio clínico randomizado APPLY-PNH<sup>33</sup>.

O demandante detalhou apropriadamente o ensaio clínico randomizado e multicêntrico APPLY-PNH, contido dentro da publicação de *de Latour e colaboradores (2024)*<sup>33</sup> juntamente com o estudo observacional não controlado APPOINT-PNH – neste último, 40 pacientes portadores de HPN e virgens de tratamento com inibidores de complemento receberam apenas iptacopana por 24 semanas, período posteriormente estendido para 48 semanas. Em alinhamento à pergunta de pesquisa, a coorte APPOINT-PNH não foi contemplada no dossiê.

Do ponto de vista metodológico, o demandante seguiu o pré-estabelecido, demonstrando resultados que indicaram superioridade de iptacopana nos desfechos de eficácia e segurança contemplados no estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>. O desfecho primário de percentual de pacientes com incremento de hemoglobina maior que 2 g/dL comparativamente ao basal ou que atingiram níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL entre os dias 126 e 168 de seguimento encontra-se ilustrado na Figura 2. O dossiê também informou que pacientes randomizados para iptacopana também se mantiveram livres de transfusões sanguíneas em maior quantidade (Figura 3) e apresentaram menor contagem absoluta de reticulócitos, apesar de mostrarem níveis semelhantes de lactato desidrogenase (LDH) comparativamente ao controle.

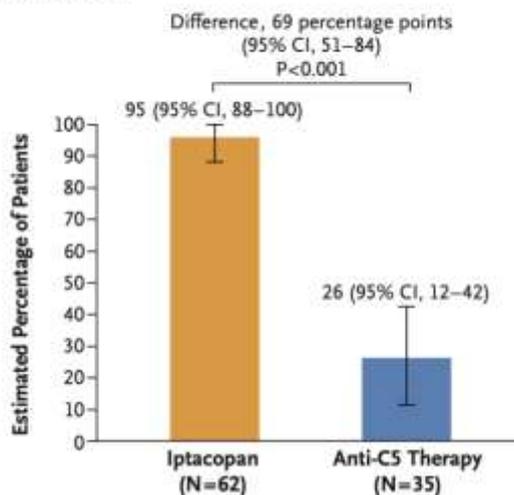
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 2.** Desfecho primário do estudo APPLY-PNH: proporção de pacientes com incremento de hemoglobina maior que 2 g/dL comparativamente ao basal ou que atingiram níveis de hemoglobina superiores a 12 g/dL.

Fonte: dossiê do demandante, página 38.

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



**Figura 3.** Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea no estudo APPLY-PNH.

Fonte: dossiê do demandante, página 40.

O demandante descreveu como equilibrada a frequência de eventos adversos gerais entre os grupos, havendo predominância de eventos adversos leves no braço iptacopana. Há menção de maior incidência de eventos adversos graves no braço controle, sem detalhamento. Nenhum evento adverso levou à descontinuação do tratamento. A taxa de ocorrência ajustada de hemólise de escape no grupo de inibidores de C5 foi estimada em mais de seis vezes que no grupo iptacopana (66,9 eventos por 100 pacientes-ano *versus* 11 eventos por 100 pacientes-ano). Também foram apresentadas as avaliações de qualidade de vida com os instrumentos *FACIT-Fatigue* e de subdomínios do EORT-QLC-C30<sup>36</sup>,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

demonstrando que uma maior proporção de pacientes do braço iptacopana atingiu diferença clinicamente significativa entre o início do tratamento e o último dia de seguimento (Figura 4).

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

Notas: FACIT: Escala de Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IC: intervalo de confiança; iC5: inibidor de C5.  
\*A proporção e a razão foram calculadas com base na média dos dias 126, 140, 154 e 168.

**Figura 4.** Tabela contendo os escores de fadiga e qualidade de vida entre o início e o final do seguimento no estudo APPLY-PNH.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 11 na página 46.

O demandante empregou a ferramenta *Risk-of-Bias (RoB) 2.0* para a análise do risco de viés (Figura 5), o que é recomendado para o delineamento do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup> e sua análise *post hoc* publicada por Risitano e colaboradores (2025)<sup>36</sup>. Os desfechos explicitados correspondem aos da pergunta de pesquisa. Na interpretação do demandante, salvo os desfechos reportados pelos pacientes e os eventos adversos, o risco de viés é predominantemente baixo. Para a avaliação da certeza geral das evidências, o demandante julgou

as evidências como de alta certeza para todos os desfechos exceto os que foram classificados como alto risco de viés pela RoB-2, os quais foram rebaixados em um nível (moderada certeza).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

● Alto risco de viés ● Baixo risco de viés

**Figura 5.** Julgamento do risco de viés dos desfechos realizado pelo demandante. Notas: D1: viés no processo de randomização; D2: desvios da intervenção pretendida; D3: viés devido a dados faltantes; D4: viés na aferição dos desfechos; D5: viés no relato dos desfechos.

Fonte: dossiê do demandante, página 47.

## 6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICOT reestruturada pelo NATS (Quadro 4), em 14 de junho de 2025 foi reproduzida a busca nas seguintes bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed®, *Excerpta Medica Database* (EMBASE) e Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem especificação inicial da base de dados.

**Quadro 4.** Pergunta PICOT elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.

	Demandante	NATS
<b>População</b>	Paciente adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 que permanecem com Hb $< 10$ g/dL	Idem, com particular atenção à idade $\geq 18$ anos
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Iptacopana	Iptacopana em monoterapia
<b>Comparação</b>	Eculizumabe ou ravulizumabe	Idem
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção de pacientes com aumento de Hb <math>\geq 2</math> g/dL em relação ao basal;</li> <li>• Proporção de pacientes com Hb <math>\geq 12</math> g/dL;</li> <li>• Proporção de pacientes livres de transfusão;</li> <li>• Diferença na contagem absoluta de reticulócitos média;</li> <li>• Mudanças percentual nos níveis de LDH em relação ao basal;</li> <li>• Mudança do escore <i>FACIT-Fatigue</i> em relação ao basal. Incidência de eventos adversos;</li> <li>• Incidência de eventos adversos graves;</li> <li>• Incidência de hemólise de escape.</li> </ul>	Desfechos de eficácia centrados no paciente (necessidade de transfusão, hospitalizações, óbitos, qualidade de vida), desfechos de eficácia intermediários (exames laboratoriais avaliando hematimetria, índice de produção de reticulócitos e marcadores de hemólise), incidência de complicações infecciosas/infeções oportunistas, incidência de hemólise de escape, incidência de eventos tromboembólicos arteriais e/ou venosos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem metanálise, ensaios	Idem

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos	
--	---	--

HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; Hb: hemoglobina

Fonte: elaborado pelo NATS.

A busca realizada pelo NATS incluiu publicações que satisfizessem os critérios definidos na pergunta PICOT conforme Quadro 4, sem restrição para data ou idioma. Foram excluídos estudos *in vitro*, em modelo animal ou exclusivamente na população pediátrica, opiniões de especialistas, revisões narrativas ou de escopo, estudos observacionais não comparativos ou com comparações indiretas. Também foram eliminados estudos nos quais a iptacopana tenha sido administrada a pacientes virgens de tratamento ou em associação a outro fármaco inibidor do sistema complemento, em concordância à indicação de incorporação proposta. O Quadro 5 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

**Quadro 5.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
<b>CENTRAL</b>	#1 Iptacopan #2 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #3 #1 AND #2	5
<b>MEDLINE (via Pubmed)</b>	(Iptacopan) AND (("Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal nocturnal"[All Fields] OR "marchiafava micheli syndrome"[All Fields] OR "marchiafava micheli syndrome"[All Fields] OR ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND "marchiafava micheli"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria nocturnal"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "nocturnal"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields])) OR "Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR "Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria paroxysmal cold"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("paroxysmal"[All Fields] AND "hemoglobinuria"[All Fields] AND "cold"[All Fields])) OR "Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "Paroxysmal Hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "cold"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields])))	41
<b>LILACS (via BVS)</b>	mh:("Hemoglobinúria Paroxística") AND ("Iptacopan")	0
<b>EMBASE</b>	('paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria') AND 'iptacopan':ti,ab,kw	116

Fonte: elaborado pelo NATS.

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma *Rayyan QCRI*®.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 162 citações de estudos, das quais 42 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 12 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos apenas dois estudos. A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados ligeiramente diferentes aos apresentados pelo demandante, identificando maior número inicial de citações. A Figura 6 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

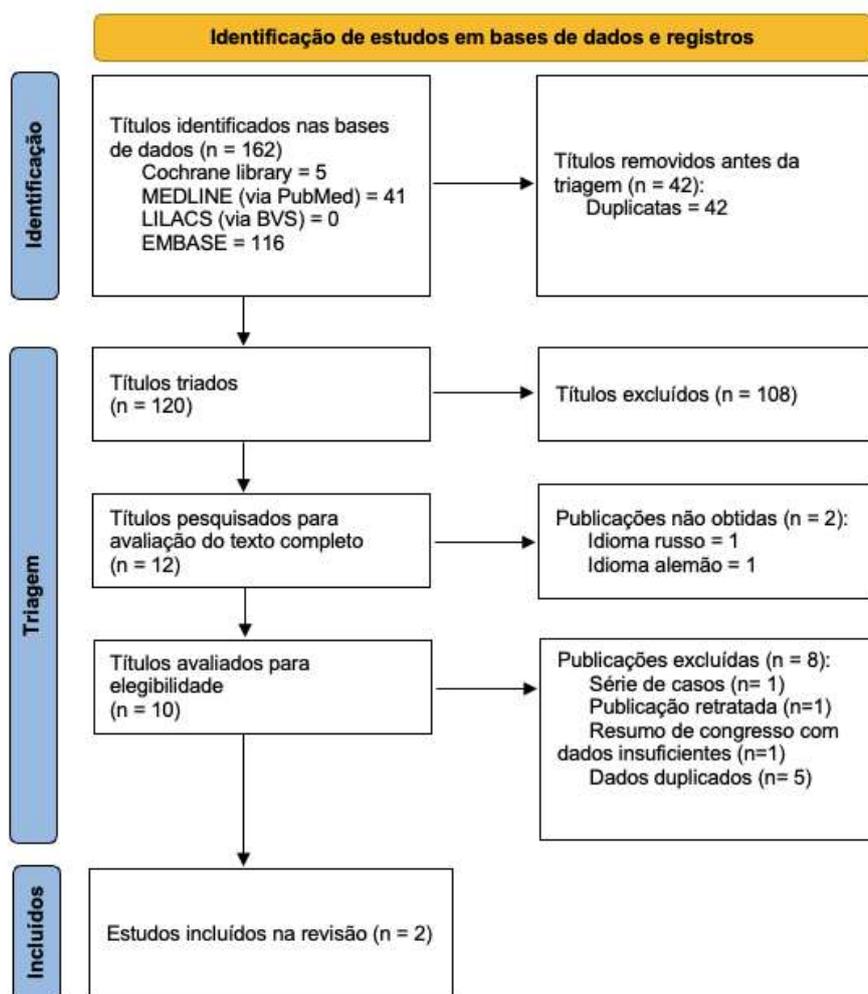


Figura 6. Fluxograma do processo de elegibilidade (PRISMA 2020).

Fonte: elaborado pelo NATS.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

O estudo APPLY-PNH<sup>33</sup> é o único estudo de fase 3 com comparador que atende à pergunta de pesquisa tal qual proposta no presente relatório. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, com controle paralelo, de superioridade que recrutou 97 pacientes adultos portadores de HPN (previamente tratados com inibidores de C5 por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

no mínimo 6 meses e com anemia residual) para receberem monoterapia com iptacopana oral ou manterem o tratamento vigente por 24 semanas de acompanhamento – posteriormente estendido para 24 semanas adicionais, quando todos os pacientes foram transicionados para o regime com iptacopana em monoterapia. Os pesquisadores disponibilizaram um extenso material suplementar contendo diversos detalhes metodológicos e estatísticos. O estudo foi patrocinado pela Novartis, que desenhou a pesquisa e analisou os dados coletados pelos autores da publicação, filiados a universidades. O processo de randomização ocorreu de maneira sigilosa através de um sistema eletrônico interativo, havendo estratificação de acordo com o fármaco de uso prévio (eculizumabe ou ravulizumabe) e conforme a necessidade ou não de transfusão sanguínea nos seis meses anteriores.

O Quadro 6 apresenta as estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O desfecho primário do estudo foi intermediário, ou substituto: proporção de pacientes com incrementos de hemoglobina maiores ou iguais a 2 g/dL ou que atingissem níveis de hemoglobina maiores ou iguais a 12 g/dL. Pacientes tratados com iptacopana mostraram superioridade marcada com significância estatística: 82% apresentaram incremento nos níveis de hemoglobina maior ou igual a 2 g/dL (contra apenas 2% no braço controle) e 69% atingiram níveis séricos superiores a 12 g/dL (contra 2% no braço controle). A probabilidade de manter-se livre de transfusão sanguínea durante o período de estudo foi um desfecho secundário e significativamente maior no braço intervenção: 95% contra 26% no braço em uso de inibidores de C5 (valor de  $p < 0,001$ ). À exceção dos níveis de LDH, marcadores de hemólise (contagem de reticulócitos e bilirrubinas) também se mostraram bastante reduzidos no braço iptacopana. Marcadores laboratoriais como opsonização por C3d e tamanho do clone HPN também sugeriram muito menor tendência à remoção extravascular no braço iptacopana.

**Quadro 6.** Sumário de evidências para iptacopana *versus* eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL).

Desfecho (seguimento: 24 semanas)	Pacientes (n.º de estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos (95% IC)		
			Eculizumabe ou ravulizumabe	Iptacopana	Diferença (IC 95%)
Proporção de pacientes com aumento de hemoglobina $\geq 2$ g/dL em relação ao basal	97 (1 ECR)	-	2%	<b>82%</b>	<b>80</b> (71 - 88)
Proporção de pacientes com hemoglobina $\geq 12$ g/dL	97 (1 ECR)	-	2%	<b>69%</b>	<b>67</b> (56 - 77)
Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea	97 (1 ECR)	-	25,9%	<b>94,9%</b>	<b>69</b> (51 - 84)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desfecho (seguimento: 24 semanas)	Pacientes (n.º de estudos)	Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos (95% IC)		
			Ecuzimabe ou ravulizumabe	Iptacopana	Diferença (IC 95%)
Varição média de hemoglobina sérica em relação ao basal	97 (1 ECR)	-	-0,06 g/dL	<b>3,64 g/dL</b>	<b>3,7</b> (3,2 - 4,1)
Ocorrência de hemólises de escape com repercussão clínica	97 (1 ECR)	<b>Razão de taxas = 0,1</b> (0 - 0,6)	0,7 eventos/ano	<b>0,1 eventos/ano</b>	<b>-0,6 eventos/ano</b> (-0,3 - [-1,7])
Modificação de lactato desidrogenase em relação ao basal	97 (1 ECR)	-	-2,4%	<b>-3,5%</b>	<b>-1,1</b> (-10 - 3,4)
Modificação de contagem absoluta de reticulócitos em relação ao basal	97 (1 ECR)	-	+300/mL	<b>-115 900/mL</b>	<b>-116 200</b> (-132 000 - [-100 300])
Modificação nos níveis de bilirrubina sérica	97 (1 ECR)	-	-0,5 mmol/L	<b>-18,9 mmol/L</b>	<b>-18,4</b> (-15 - [-22])
Modificação no percentual da população de células HPN	97 (1 ECR)	-	4,3%	<b>28,6%</b>	<b>24,3</b> (21 - 27,4)
Eventos adversos vasculares	97 (1 ECR)	<i>1 episódio de acidente vascular isquêmico transitório/62 pacientes no grupo intervenção, zero episódio/35 pacientes no grupo controle</i>			
Infecções secundárias	97 (1 ECR)	<i>4 infecções/35 pacientes no grupo controle 2 infecções/62 pacientes no grupo intervenção</i>			
Incremento de 9 pontos no escore de fadiga (FACIT-Fatigue)	97 (1 ECR)	-	11%	<b>50%</b>	<b>39</b> (31 para 49)
Aumento de 18 pontos no subdomínio físico da escala EORTC QLQ-C30	97 (1 ECR)	-	9%	<b>40%</b>	<b>31</b> (25 para 38)
Eventos adversos menores Tolerância ao fármaco	97 (1 ECR)	<i>Nenhum evento adverso levou à descontinuação de nenhum dos fármacos. O grupo intervenção apresentou maior ocorrência de cefaleia (16% vs 3%), diarreia (15% vs 6%) e náuseas (10% vs 3%).</i>			

Fonte: elaborado pelo NATS.

O perfil de eventos adversos foi semelhante entre os grupos durante as 24 semanas de tratamento, não obstante eventos menores tenham sido mais frequentes no braço iptacopana – sintomas como cefaleia, diarreia e náuseas, podendo constituir efeito nocebo<sup>37</sup>. Hemólises de escape ocorreram com frequência seis vezes maior entre os pacientes que receberam inibidores de C5 – 11 eventos (sendo que apenas um paciente apresentou cinco desses eventos, um deles considerado grave e levando a hospitalização) contra dois no braço intervenção. É válido enfatizar que as definições dos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

eventos de hemólise de escape eram compostas de um critério clínico (queda maior ou igual a 2 g/dL nos níveis de hemoglobina comparativamente aos últimos 15 dias ou sinais e sintomas sugestivos) além do critério laboratorial de elevação do LDH maior que 1,5 vezes em comparação a duas aferições prévias; ou seja, a interpretação de sinais e sintomas sugestivos de hemólise podem ter sofrido influência da ausência de cegamento. Não houve nenhum episódio de tromboembolismo venoso durante o período do estudo, porém um paciente que recebeu iptacopana apresentou um acidente vascular isquêmico transitório, que os adjudicadores posteriormente julgaram como não relacionado ao tratamento. Não foram reportadas infecções por germes encapsulados durante o período do estudo. Não houve nenhum óbito ou descontinuação de fármaco.

A publicação de Risitano e colaboradores (2025)<sup>36</sup>, também autores do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>, trata-se de uma análise *post hoc* de um desfecho secundário de eficácia, o instrumento *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-Fatigue)*, e de um desfecho exploratório, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)*, previamente validados para a HPN<sup>38</sup> e cujos valores foram reanalisados sob a perspectiva de diferenças clínicas minimamente importantes. Especificamente nos pacientes participantes do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>, houve superioridade com significância estatística em ambos os desfechos (valor de p de, respectivamente, 0,004 e <0,010). No instrumento *FACIT-Fatigue*, 51% dos participantes do braço iptacopana *versus* 11% do braço inibidores de C5 apresentaram incremento mínimo de nove pontos nos escores entre o início e o final do estudo. Para o instrumento EORTC QLQ-C30, pacientes que receberam iptacopana também exibiram de duas a quatro vezes maior probabilidade de melhora nos subdomínios físico, funcional, de fadiga e de dispneia (Figura 4). Os autores também exploraram a relação potencial entre os achados traduzidos pelo escore *FACIT-Fatigue* e os incrementos nos níveis de hemoglobina sérica, demonstrando que existe correlação estatisticamente significativa entre as variáveis, porém de força moderada (coeficiente de Pearson [R] de 0,47, p <0,001).

#### 6.4 Risco de viés dos estudos

Como todos os desfechos pertinentes à pergunta de pesquisa foram oriundos de um mesmo ensaio clínico randomizado, distribuídos em duas publicações distintas, a ferramenta RoB-2 foi empregada para a análise do risco de viés (Figura 7). A maioria dos desfechos apresentou baixo risco de viés. Para desfechos dependentes de julgamento médico – por exemplo, “sintomas de anemia” eram considerados para a tomada de decisão de transfusão sanguínea em casos de hemoglobina igual ou inferior a 9 g/dL, assim como para a classificação de um evento de hemólise de escape – ou das impressões dos próprios pacientes, a ausência de cegamento no ensaio clínico constituiu potencial viés de aferição (domínio 4). A presença de alto risco de viés em qualquer domínio redundava em avaliação geral também como alto risco.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Proporção de pacientes com T-Hb $\geq 2g/dl$ em relação ao basal	+	+	+	+	+	+
Proporção de pacientes com Hb $\geq 12g/dl$	+	+	+	+	+	+
Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea	+	+	+	X	+	X
Varição média de Hb sérica em relação ao basal	+	+	+	+	+	+
Ocorrência de hemóises de escape com repercussão clínica	+	+	+	X	+	X
Modificação de LDH em relação ao basal	+	+	+	+	+	+
Modificação da contagem absoluta de reticulócitos em relação ao basal	+	+	+	+	+	+
Modificação nos níveis de bilirrubina sérica	+	+	+	+	+	+
Modificação no percentual da população de células de HPN/C3d+	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos vasculares	+	+	+	+	+	+
Infecções secundárias	+	+	+	+	+	+
Incremento no escore de fadiga (FACIT-Fatigue)	+	+	+	X	+	X
Melhora nos subdomínios da escala EORTC QLQ C30	+	+	+	X	+	X
Eventos adversos menores / tolerância ao fármaco	+	+	+	X	+	X

Figura 7. Ferramenta *Risk-of-Bias (RoB) 2.0*<sup>39</sup>

Legenda:

 Baixo risco de viés

 Alto risco de viés

**D1:** Vieses decorrentes do processo de randomização

**D2:** Vieses decorrentes de desvios das intervenções pretendidas

**D3:** Vieses decorrentes de dados incompletos

**D4:** Vieses decorrentes da mensuração do desfecho

**D5:** Vieses decorrentes do relato seletivo de resultados

Fonte: elaboração pelo NATS.

## 6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza na evidência avaliada através da ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)* para os desfechos apresentados pelo estudo APPLY-PNH<sup>40</sup> e sua análise *post-hoc*<sup>36</sup> variou entre moderada a baixa e está sumarizada no Quadro 7<sup>41</sup>. Os principais motivos para redução da qualidade foram os desfechos substituídos por constituírem evidência indireta, a ausência de cegamento para desfechos que dependiam de avaliação subjetiva tanto dos médicos como dos participantes e o baixo número de eventos ocasionando estimativas imprecisas em alguns desfechos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Quadro 7.** Certeza geral das evidências (GRADE).

Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da Evidência
<b>Proporção de pacientes com aumento de hemoglobina <math>\geq 2\text{g/dL}</math> em relação ao basal (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Proporção de pacientes com hemoglobina <math>\geq 12\text{g/dL}</math> (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
<b>Varição média de hemoglobina sérica em relação ao basal</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Ocorrência de hemólises de escape com repercussão clínica (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
<b>Modificação de lactato desidrogenase em relação ao basal (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Modificação de contagem absoluta de reticulócitos em relação ao basal (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Modificação nos níveis de bilirrubina sérica (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
<b>Modificação no percentual da população de células de HPN (seguimento: 24 semanas)</b>						
97 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da Evidência
-------------------------	---------------	----------------	--------------------	------------	--------------------	----------------------

**Eventos adversos vasculares (seguimento: 24 semanas)**

97 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>c</sup>
------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------------------

**Infecções secundárias (seguimento: 24 semanas)**

97 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>c</sup>
------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------------------

**Incremento de 9 pontos no escore de fadiga (FACIT-Fadigue) (seguimento: 24 semanas)**

97 (1 ECR)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
------------	--------------------	-----------	------------------------	-----------	--------	---------------------------------

**Aumento de 18 pontos no subdomínio físico da escala EORTC QLQ C30 (seguimento: 24 semanas)**

97 (1 ECR)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup>
------------	--------------------	-----------	------------------------	-----------	--------	---------------------------------

**Eventos adversos menores / tolerância ao fármaco (seguimento: 24 semanas)**

97 (1 ECR)	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ Baixa <sup>b,c</sup>
------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------------------

a. Reduzido em um nível para evidência indireta por se tratar de desfecho substituto.

b. Reduzido em um nível devido a potencial viés de aferição em vista da ausência de cegamento.

c. Baixo número de eventos - reduzido em um nível por imprecisão

Fonte: elaboração pelo NATS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 6.6 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada e que a busca de estudos foi abrangente. Há discrepâncias nas quantidades de referências obtidas em cada base de dados em diferentes sessões do documento, todavia.

Ao final da busca, o demandante incluiu quatro publicações, todas relacionadas ao ensaio clínico randomizado APPLY-PNH<sup>33</sup>: o estudo original contido dentro de 1) *de Latour e colaboradores (2024)*<sup>33</sup>; 2) *de Latour e colaboradores (2023)*<sup>42</sup>; 3) *Risitano e colaboradores (2023)*<sup>43</sup> e 4) *Risitano e colaboradores (2025)*<sup>36</sup>. O NATS considerou adequada a inclusão apenas das publicações 1) *de Latour e colaboradores (2024)*<sup>33</sup> e 4) *Risitano e colaboradores (2025)*<sup>36</sup>.

A publicação de *de Latour e colaboradores (2023)*<sup>42</sup>, que corresponde a apresentação oral em congresso publicada na forma de resumo, foi excluída pelo NATS após a etapa de avaliação de texto completo por se tratar da descrição de eventos de hemólise de escape ocorridos nas 24 semanas após a conclusão dos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH<sup>33</sup>, momento no qual 136 dos 137 participantes inicialmente recrutados passaram a receber apenas iptacopana, 40 dos quais sem uso prévio de inibidores de C5 (virgens de tratamento). Os autores realizaram apenas uma comparação indireta com a incidência de hemólise de escape no grupo que recebeu inibidores de C5 nas 24 semanas anteriores dentro do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>. A publicação de *Risitano e colaboradores (2023)*<sup>43</sup>, igualmente um resumo de congresso, também foi descartada pelo NATS ainda na fase de triagem por reportar apenas desfechos de 95 pacientes tratados exclusivamente com iptacopana nas 24 semanas que sucederam o período de seguimento original do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>. Os desfechos das publicações supracitadas também não foram submetidos a análise de risco de viés pelo demandante.

Quanto aos desfechos de segurança do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>, publicado em *de Latour e colaboradores (2024)*, o demandante informou maior incidência de eventos adversos graves no braço controle; contudo, os autores do ensaio clínico não constataram significância estatística na pequena diferença entre os grupos. No material suplementar do estudo fica claro que alguns eventos infecciosos ocorreram no mesmo paciente - por exemplo, artrite séptica, discite, sepse, icterícia, bilirrubinúria e insuficiência renal aguda acometeram um mesmo paciente no braço controle, mas foram contabilizados como cinco eventos distintos. Apenas um evento de hemólise de escape e outro de hemólise extravascular no braço controle foram considerados eventos adversos graves. O evento de acidente vascular isquêmico transitório ocorrido em paciente do braço iptacopana foi posteriormente adjudicado como não relacionado ao tratamento. Não houve nenhum óbito ou descontinuação de fármaco durante o estudo, mesmo após eventos adversos classificados como graves. Uma crítica levantada ao estudo APPLY-PNH<sup>33</sup> na literatura foi a baixa representatividade da população de raça negra, sabidamente com maior risco de apresentar eventos venosos tromboembólicos<sup>44</sup>.

Hemólises de escape, de fato, ocorreram em maior proporção no grupo em tratamento com inibidores de C5 durante as 24 semanas do ensaio clínico: cerca de seis vezes mais eventos de hemólise de escape que o grupo intervenção quando analisado exclusivamente o estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>, como pode ser observado no Quadro 6 elaborado pelo NATS. A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

estimativa de ocorrência de hemólise de escape por 100 pacientes-ano no braço controle do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup> (66,9 eventos por 100 pacientes-ano [IC 95% 25 – 178,9]) pode ter ainda sido superestimada<sup>29</sup>, com o amplo intervalo de confiança traduzindo a imprecisão. O demandante descreveu, entretanto, comparações estimadas de hemólise de escape publicadas por *de Latour e colaboradores (2023)*<sup>42</sup>, estudo que foi excluído pelo NATS conforme justificado anteriormente.

O demandante não mencionou o desfecho de qualidade de vida dentro da pergunta de pesquisa, mas o relatou no dossiê. Por se tratar de desfecho centrado no paciente, é de importância crítica e deve ser relatado, sobretudo por ter sido pré-especificado dentro do protocolo original do estudo APPLY-PNH<sup>33</sup>. O emprego de diferenças clínicas minimamente importantes foi de particular relevância, a despeito de se tratar de uma análise *post hoc*. O demandante destacou correlação entre anemia e os escores do instrumento *FACIT-Fatigue*, porém referenciou apenas um resumo de congresso científico<sup>45</sup> para o qual não existe texto completo disponível para análise crítica. A própria publicação de *Risitano e colaboradores (2025)*<sup>36</sup> demonstrou correlação apenas moderada entre os escores obtidos pelo *FACIT-Fatigue* e a presença de anemia; ou seja, outros aspectos não relacionados à anemia também impactam a qualidade de vida dos pacientes portadores de HPN em uso de inibidores de C5.

Comparativamente ao julgamento do risco de viés fornecido pelo demandante (Figura 5), o NATS divergiu no desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea. O desfecho de ocorrência hemólises de escape não foi especificado pelo demandante, mas se infere que esteja dentro do desfecho “incidência de efeitos adversos graves”, cujo julgamento também foi de alto risco de viés. Reconhece-se que desfechos objetivos não sofram influência pronunciada pela ausência de cegamento, porém é importante ressaltar que o desfecho primário do ensaio clínico APPLY-PNH<sup>33</sup> era um desfecho intermediário, e desfechos secundários como a proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea e a incidência de hemólises de escape – criticamente importantes - podem ter sofrido impacto pelo delineamento aberto. A estratégia *double-dummy*<sup>46</sup> teria mitigado o viés de aferição de todos os desfechos classificados como de alto risco de viés. A avaliação da certeza da evidência diferiu entre a do demandante e do NATS pela consideração de evidência indireta nos desfechos substitutos, pelo alto risco de viés conferido a alguns desfechos devido à ausência de cegamento e por imprecisão em vista de baixo número de eventos, os quais reduziram a certeza em um nível quando aplicado. O uso de escalas para avaliação de qualidade de vida não sofreu redução no GRADE por se tratar de instrumentos validados e com uso de diferenças clínicas minimamente importantes.

O demandante também apresentou uma comparação indireta entre pegcetacoplana e iptacopana publicada na forma de resumo de congresso científico<sup>47</sup>, cuja pertinência é questionável por não estar alinhada com a pergunta de pesquisa, sobretudo considerando que a Conitec emitiu recentemente parecer desfavorável à incorporação de pegcetacoplana<sup>30</sup>.

Em junho de 2025, *Risitano e colaboradores (2025)* publicaram na forma de artigo completo<sup>48</sup> os desfechos de 132 participantes que passaram a receber iptacopana como monoterapia por mais 24 semanas após a conclusão do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

período original dos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH<sup>33</sup>, demonstrando controle sustentado da anemia, dos níveis de LDH, da contagem de reticulócitos e dos escores no instrumento *FACIT-Fatigue*. Foram identificados oito episódios de hemólise de escape nesse período, além de um episódio de acidente vascular cerebral e outro de trombose de veia portal. Os autores da publicação reconheceram as limitações pela ausência de comparador e, ainda, o pouco tempo de seguimento de tratamento com o fármaco – 48 semanas completas.

### 6.7 Efeitos desejáveis da tecnologia

Iptacopana está associada a importante redução da necessidade de transfusões sanguíneas em pacientes portadores de HPN que apresentaram resposta insuficiente a inibidores de C5. Há melhora em escores validados de qualidade de vida nessa população, em parte explicadas pelo incremento nos níveis de hemoglobina. Também há menor incidência de hemólises de escape com o uso de iptacopana. Tais desfechos parecem robustos a despeito de potencial superestimativa em função da ausência de cegamento no ensaio clínico randomizado.

### 6.8 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Efeitos adversos menores, tais como cefaleia, diarreia e náuseas, são mais incidentes com o uso de iptacopana, mas não levaram à descontinuação da droga dentro do estudo original. Dados de eficácia e segurança ainda são limitados devido ao seguimento disponível de até 48 semanas, particularmente pela baixa representatividade de pacientes negros, que são os que apresentam maior risco de trombose venosa. Não foi documentada maior incidência de infecções por germes encapsulados, embora todos os participantes dos estudos estivessem previamente imunizados contra os germes.

### 6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que a tecnologia em avaliação, a partir da literatura disponível, demonstra um perfil de eficácia bastante favorável. O desfecho secundário (a proporção de pacientes livres de transfusões sanguíneas no período do estudo) foi considerado de maior relevância e apresentou expressiva superioridade no braço intervenção, com tamanho amostral adequado para a diferença esperada. Pacientes tratados com iptacopana mostraram melhora sustentada em qualidade de vida, o que pode estar relacionado ao melhor controle da anemia e fadiga resultante, menor absenteísmo e possível menor risco de hospitalização em decorrência de hemólise intra ou extravascular. A conveniência da administração por via oral merece consideração, muito embora possa se tornar um problema para casos de má adesão.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise da avaliação econômica

Para avaliação da custo-efetividade da iptacopana em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 (eculizumabe e ravulizumabe) e anemia residual (definida como hemoglobina sérica menor que 10 g/dL), o demandante encaminhou uma análise de custo-utilidade, esquematizada no Quadro 8.

**Quadro 8.** Características da análise econômica elaborada pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	Ecuzumabe ou ravulizumabe (inibidores de C5 incorporados pelo SUS, via parenteral)	Adequado
População em estudo	Pacientes adultos portadores de HPN previamente tratados com inibidores de C5 e que apresentem níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL.	Adequado, tratamento de segunda linha.
Desfecho de saúde	AVAQ	Adequado
Horizonte temporal	25 anos – considerando idade média de 51 anos dos participantes do estudo APPLY-PNH <sup>33</sup> e expectativa de vida dos brasileiros de 76,4 anos <sup>49</sup>	Aceitável, muito embora eficácia e segurança de iptacopana sejam desconhecidos após 48 semanas de seguimento.
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Medida de efetividade	AVAQ a partir do instrumento EQ-5D-3L, a partir do qual foi construído um modelo linear misto para medidas repetidas.	Empregou parâmetros de utilidade dependentes do tratamento – isto é, para o mesmo nível de estado de saúde, a utilidade atribuída ao inibidor de C5 foi inferior.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas do estudo APPLY-PNH <sup>33</sup> a partir do instrumento EQ-5D-5L, aplicado em visitas nos dias 1, 14, 42, 84, 126, 140, 154 e 168. A partir das respostas foram mapeadas utilidades EQ-5D-3L. Para aumentar o tamanho amostral, foram incluídos dados de participantes do estudo APPOINT-PNH <sup>33</sup> , sem grupo comparador (Quadro 9). Desutilidade de 0,4 por evento de hemólise de escape de 6 dias. Não foram aplicados decréscimos de utilidade para outros eventos adversos.	Entende-se que o uso de utilidades por estado de saúde e independentes de tratamento seja mais apropriado para a presente análise, considerando o desalinhamento amostral entre os grupos – por exemplo, o número de pacientes do grupo comparador sem anemia foi de zero. O NICE (Reino Unido) estimou um valor de desutilidade de 0,025 frente à administração parenteral <sup>50</sup> . O valor de desutilidade de 0,4 por evento é aceitável, embora valores de até 0,11 sejam descritos <sup>51</sup> .
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Calculados custos anuais de tratamento com iptacopana conforme proposta de preço para incorporação (ver item 5.4), com ecuzumabe conforme contrato mais recente disponível no DLOG <sup>52</sup> e com ravulizumabe conforme preço proposto para incorporação no relatório final de recomendação <sup>53</sup> (Quadro 10), acrescidos de custo a cada administração intravenosa (R\$ 1,76) conforme SIGTAP <sup>54</sup> . Também foram considerados custos com vacinas, antibióticos e monitoramento da doença <sup>54</sup> .	Os preços dos medicamentos foram aplicados de maneira adequada. Como a população é de pacientes em uso prévio de inibidores de C5 e anemia persistente, foram empregados custos sem dose de ataque. Custos de monitoramento da doença, vacinas e de antibioticoterapia profilática são comuns a todas as tecnologias em comparação e, por isso, não influenciam a razão de custo-utilidade incremental. A vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b está prevista no PCDT de HPN

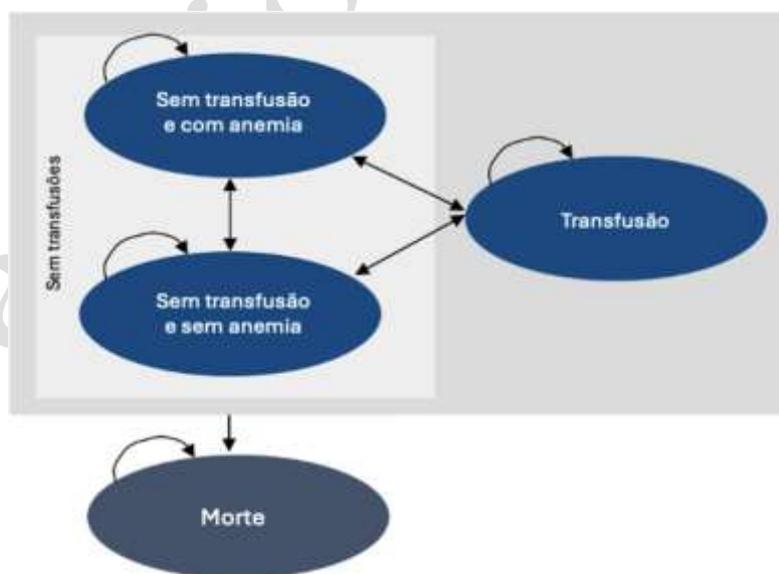
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Parâmetro	Especificação	Comentários
	Todos os custos obtidos através do SIGTAP <sup>54</sup> foram multiplicados por um fator de correção (=2,8) para compensar defasagem e subfinanciamento.	que se encontra atualmente em consulta pública <sup>19</sup> . Custos com o tratamento de hemólise de escape não foram incluídos pelo demandante.
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Markov (coorte)	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	Quatro estados de saúde: 1) sem transfusão e sem anemia; 2) sem transfusão e com anemia; 3) transfusão; 4) morte (Figura 9). As probabilidades de transição foram estimadas a partir da construção de um modelo de regressão logística multinomial com dados de pacientes individuais do estudo APPLY-PNH <sup>33</sup> (Figura 9). A taxa de mortalidade foi a da população geral <sup>49</sup> . Os ciclos de tempo foram de 28 dias (4 semanas). Não foram aplicadas taxas de descontinuação de tratamento.	Aceitável. As probabilidades de transição são compatíveis com os percentuais de pacientes nos respectivos estados de saúde ao final das 24 semanas de seguimento do estudo APPLY-PNH <sup>33</sup> . Evidências atuais sugerem que a mortalidade de pacientes portadores de HPN tratados com inibidores de C5 se equipare à da população geral <sup>14,21</sup> . Taxa de descontinuação de zero pode não ser realista no longo prazo, sobretudo considerando a administração por via oral.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Probabilística e determinística	Adequado

**AVAQ:** Anos de vida ajustados pela qualidade **EQ-5D-3L/5L:** EuroQol – 5 Dimensions – 3 Level/5 Level **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence **DLOG:** Departamento de Logística em Saúde **SIGTAP:** Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Fonte: elaborado pelo NATS.

A Figura 8 ilustra os quatro estados de saúde que compuseram o modelo de Markov desenvolvido pelo demandante, contemplando a ocorrência de anemia, necessidade de transfusão e morte. As probabilidades de transição entre os estados de saúde encontram-se na Figura 9. A probabilidade de óbito foi considerada semelhante entre os tratamentos e à população geral.



**Figura 8.** Os quatro estados de saúde que compuseram o modelo de Markov.

Fonte: planilha do demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

**Figura 9.** Probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo de Markov.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 15 na página 60.

### 7.1.1 Resultados

Os custos considerados pelo demandante foram descritos no Quadro 8, confirmados pelo NATS e expostos no Quadro 10. Para o caso-base, o demandante demonstrou dominância da iptacopana em relação ao ecuzumabe, com maior efetividade (12,03 *versus* 10,00 anos de vida ajustados pela qualidade [AVAQs]) e menor custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 16.562.911). Na comparação com ravulizumabe, iptacopana apresentou 2,03 AVAQs incrementais (12,03 *versus* 10,00 AVAQs) e maior custo (R\$ 15.627.006 *versus* R\$ 14.632.817), resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 490.146 por AVAQ ganho (Figura 10).

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

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

**Figura 10.** Análise de custo-utilidade para o caso-base.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 25 na página 70.

### 7.1.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística executada pelo demandante indicou que os parâmetros que mais impactaram a RCUI foram os custos dos medicamentos. Na comparação com ecuzumabe, iptacopana permaneceu dominante em todas as simulações, exceto nos cenários com aumento de 10% no preço de iptacopana e com redução de 10% no preço de ecuzumabe, em que a RCUI foi estimada em R\$ 346.453 e R\$ 306.229 por AVAQ ganho, respectivamente (Figura 11). Na comparação com ravulizumabe, a RCUI variou de dominante a R\$ 1.257.786 por AVAQ ganho quando

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apenas os custos dos medicamentos foram variados. Para os demais parâmetros, a variabilidade foi de R\$ 470.286 a R\$ 528.077 por AVAQ ganho (Figura 12).

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

Notas: RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

**Figura 11.** Análise de sensibilidade determinística comparando iptacopana com eculizumabe.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 28 na página 72.

Parâmetro	RCUI para limite inferior	RCUI para limite superior
Preço de iptacopana	-R\$ 277.494	R\$ 1.257.786
Preço de ravulizumabe	R\$ 1.202.878	-R\$ 222.586
Custo de transfusão	R\$ 528.077	R\$ 484.246
Utilidade – ravulizumabe, transfusão	R\$ 511.758	R\$ 470.286
Utilidade – ravulizumabe, com anemia, sem transfusão	R\$ 509.226	R\$ 472.445
Utilidade – iptacopana, sem anemia, sem transfusão	R\$ 479.858	R\$ 500.885
Utilidade – ravulizumabe, sem anemia, sem transfusão	R\$ 500.293	R\$ 480.403
Idade	R\$ 505.813	R\$ 488.996
Utilidade – iptacopana, com anemia, sem transfusão	R\$ 488.040	R\$ 492.271
Ocorrência de hemólise de escape - ravulizumabe	R\$ 491.101	R\$ 489.179

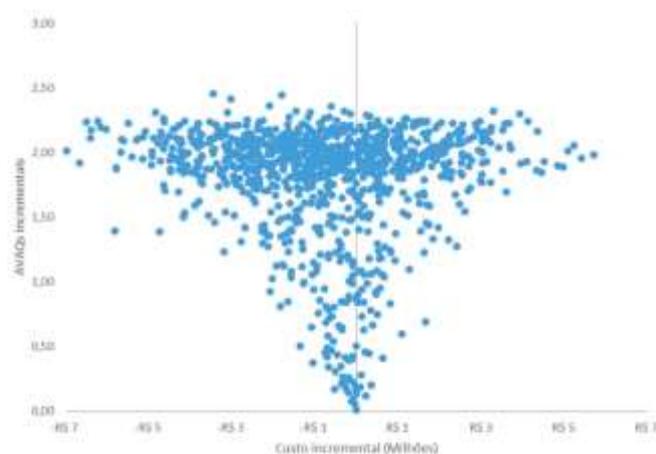
Notas: RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

**Figura 12.** Análise de sensibilidade determinística comparando iptacopana com ravulizumabe.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 29 nas páginas 72 e 73.

Na análise de sensibilidade probabilística, a comparação entre iptacopana e eculizumabe resultou em 65% das iterações no quadrante dominante e 35% se apresentando com maior efetividade e maior custo (Figura 13). Em média, as simulações apresentaram redução de R\$ 806.655 e incremento de 1,79 AVAQs. Na comparação com ravulizumabe, a RCUI média foi de R\$ 457.370,16 por AVAQ ganho, sendo que 67% das simulações se mantiveram no quadrante de maior efetividade e maior custo e 33% apresentaram a iptacopana como dominante (Figura 14).

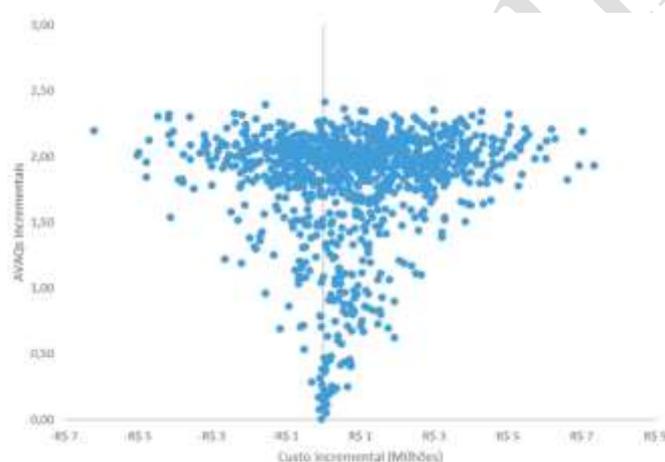
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 13.** Análise de sensibilidade probabilística de iptacopana versus eculizumabe.

**AVAQ:** anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: dossiê do demandante, figura 14 na página 74.



**Figura 14.** Análise de sensibilidade probabilística de iptacopana versus ravulizumabe.

**AVAQ:** anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: dossiê do demandante, figura 15 na página 74.

### 7.1.3 Análise crítica da avaliação econômica

De acordo com os comentários do Quadro 8, o NATS reproduziu a análise de custo-utilidade fornecida pelo demandante com os seguintes ajustes de parâmetros do modelo:

- Adoção de utilidades independentes do tratamento, variáveis apenas conforme o estado de saúde, tendo como base o conjunto de pesos de utilidades estimado para o Reino Unido<sup>50,55</sup> e adaptados aos valores de utilidade para o Brasil a partir do método de reescalonamento proporcional<sup>56</sup>, conforme o Quadro 9. Para contemplar a diferença entre administração endovenosa e por via oral, foi aplicada a desutilidade de 0,02 – também adaptada a partir do modelo inglês.
- Contabilização de incidência de hemólise de escape ao longo de todo o período de seguimento (48 semanas),

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

perfazendo 7,35% - em contraposição ao valor de 3% empregado pelo demandante. Ao longo das 48 semanas de seguimento de pacientes portadores de HPN e tratados com iptacopana, nove dentre 136 pacientes apresentaram hemólise de escape, perfazendo um total de 10 eventos. Por se tratar de eventos relacionados à segurança da terapêutica, torna-se fundamental considerar a totalidade do período.

- A inclusão do custo de tratamento de anemia hemolítica, conforme o código 03.03.02.004-0 na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), perfazendo um total de R\$ 695,38 (com o fator de correção de 2,8) para uma estimativa de 4 dias de permanência hospitalar, notadamente para as hemólises intravasculares (de escape).
- Uso do valor de desutilidade de 0,11 por evento de hemólise de escape na análise de sensibilidade determinística<sup>57</sup>.
- Inclusão do custo com vacina contra *Haemophilus influenzae tipo b* na coorte tratada com eculizumabe e ravulizumabe<sup>19</sup>, de maneira que custos com vacinas, antibioticoterapia e monitoramento da doença não impactam na análise incremental.

**Quadro 9.** Valores de utilidades aplicados ao modelo de Markov desenvolvido pelo demandante e reproduzido pelo NATS.

Estado Clínico	Iptacopana – oral (demandante)	Iptacopana – oral (NATS)	Eculizumabe/ravulizumabe – parenteral (demandante)	Eculizumabe/ravulizumabe – parenteral (NATS)
Sem transfusão, sem anemia	0,876	0,892	0,791	0,872
Sem transfusão, com anemia	0,82	0,868	0,738	0,848
Com transfusão	0,791	0,831	0,695	0,811

Fonte: elaborado pelo NATS.

**Quadro 10.** Preços dos medicamentos aplicado ao modelo desenvolvido pelo demandante e reproduzido pelo NATS.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Custo por paciente	Custo anual
Iptacopana	200 mg x 56 cápsulas	200 mg 2x/dia, via oral (730 cápsulas/ano)	R\$ 85.984,64	R\$ 1.120.871
Eculizumabe	Frasco-ampola 300 mg	900 mg / 14 dias, IV	R\$ 15.081,70	R\$ 1.176.373*
Ravulizumabe	Frasco-ampola 300 mg	3.000 mg / 8 semanas, IV (27% dos pacientes) [40-59 kgs]	R\$ 14.778,40 (R\$ 49,26 por mg)	R\$ 1.037.840**
	Frasco-ampola 1.100 mg	3.300 mg / 8 semanas, IV (66% dos pacientes) [60-99 kgs]	R\$ 54.187,48 (R\$ 49,26 por mg)	
	Frasco-ampola 1.100 mg	3.600 mg / 8 semanas, IV (7% dos pacientes) [>100kgs]	R\$ 54.187,48 (R\$ 49,26 por mg)	

IV: intravenosa. \*DLOG<sup>52</sup> \*\*Relatório final de recomendação nº 875<sup>53</sup>

Fonte: elaborado pelo NATS.

Com as alterações supracitadas, o NATS constatou menor AVAQ incremental na comparação de iptacopana com inibidores de C5: 0,78, conforme detalhado no Quadro 11. Iptacopana seguiu dominante comparativamente a eculizumabe. Com relação a ravulizumabe, a RCU foi de R\$ 1.268.782 por AVAQ ganho.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Quadro 11.** Análise de custo-utilidade reproduzida pelo NATS após ajustes nos valores de utilidade, na incidência de hemólise de escape na coorte tratada com iptacopana e inclusão de custo com tratamento de anemia hemolítica.

Iptacopana vs.	Custos incrementais	AVAQs incrementais	RCUI	
Eculizumabe	- R\$ 939.292	0,78	Dominante	- R\$ 1.202.821,13
Ravulizumabe	R\$ 990.802	0,78	R\$ 1.268.782	R\$ 1.268.782,01
	Custos totais	AVAQs totais		
Iptacopana	R\$ 15.573.107	12,29		
Eculizumabe	R\$ 16.512.399	11,51		
Ravulizumabe	R\$ 14.582.305	11,51		

**AVAQ:** Anos de vida ajustados pela qualidade. **RCUI:** razão de custo-utilidade incremental

Fonte: planilha do demandante, reanalisado pelo NATS.

Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis geradoras de maior incerteza no modelo foram os custos dos medicamentos. Em comparação ao eculizumabe, iptacopana deixa de ser dominante quando ocorre variações nos preços dos medicamentos – 10% de aumento nos valores de iptacopana ou 10% de redução nos valores de eculizumabe – atingindo RCUI superior a R\$ 790 mil por AVAQ ganho nesses cenários (Figura 1 do Apêndice 2). Na comparação com ravulizumabe, iptacopana passa a ser dominante novamente nas variações dos preços dos medicamentos - 10% de aumento nos valores de ravulizumabe ou 10% de redução nos valores de iptacopana. No cenário de incremento de 10% nos custos de iptacopana, a RCUI chega a R\$ 3,2 milhões por AVAQ ganho (Figura 2 do Apêndice 2). Na reprodução da análise de sensibilidade probabilística, iptacopana foi dominante com relação ao eculizumabe em 67% das interações e apresentou maior custo e maior efetividade em 33%. Em relação ao ravulizumabe, iptacopana foi dominante em 31% das simulações, mantendo-se com maior custo e maior efetividade nas 69% restantes.

#### 7.1.4 Limitações

O modelo apresentado pelo demandante não incorporou taxa de descontinuação do tratamento, tendo como referência o comportamento dos participantes nos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH<sup>48</sup> no período de extensão até 48 semanas de seguimento. O desempenho dessa amostra não necessariamente reflete o cenário de mundo real. Repercussões de má aderência ao tratamento com inibidores de C3 permanecem desconhecidas, mas se especula que o grande número de clones HPN livremente circulantes possa levar a hemólise de escape maciça, particularmente em situações de estresse como infecções e cirurgias de grande porte<sup>58</sup>. Uma análise econômica sugere que iptacopana se tornaria custo-inefetiva com probabilidades anuais de descontinuação maiores que 36%<sup>59</sup>.

O modelo também não incluiu custos de eventos adversos das transfusões sanguíneas, tais como reações imunes, reações hemolíticas e sobrecargas volêmicas. Infere-se que, em vista do maior número de transfusões recebidas pelos pacientes no grupo comparador, a ausência da estimativa dos custos supracitados é um viés conservador. Da mesma

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

forma, pode haver redução potencial da frequência de monitoramento do tratamento de pacientes portadores de HPN em uso de iptacopana, o que não foi contemplado, mas novamente favorece o grupo comparador.

Centros brasileiros participaram dos estudos APPLY-PNH e APPOINT-PNH<sup>33</sup>. Não foi possível obter a informação de quantos pacientes foram incluídos ao todo. Embora a adaptação para valores de utilidade no Brasil tenha mantido proporcionalmente as diferenças entre os estados de saúde, é válido notar que os valores estimados a partir dos pacientes do ensaio clínico original, de qualquer maneira, contêm perspectivas de brasileiros.

## 7.2 Avaliação do impacto orçamentário

No caso base, os pacientes foram estimados por demanda aferida, cujo ponto de partida foi o registro de 498 pacientes em uso de eculizumabe no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DATASUS, com expectativa de que 38,6% evoluam com anemia persistente<sup>60</sup>, perfazendo 194 pacientes elegíveis ao tratamento com iptacopana para o primeiro ano. Para estimativa em cinco anos, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE para o período correspondente<sup>61</sup> (Figura 15).

### Projeção da população

Fluxo de pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
População brasileira ≥ 18 anos	164.457.318	165.806.197	167.098.556	168.393.986	169.696.511
Taxa de crescimento populacional	0,84%	0,82%	0,78%	0,78%	0,77%
<b>Demanda aferida</b>	<b>502</b>	<b>506</b>	<b>510</b>	<b>514</b>	<b>518</b>

### População elegível

Fluxo de pacientes	Ano 1 (2026)	Ano 2 (2027)	Ano 3 (2028)	Ano 4 (2029)	Ano 5 (2030)
% Pacientes que falharam à terapia com inibidor de complemento (anemia persistente)	38,60%	38,60%	38,60%	38,60%	38,60%
<b>População elegível</b>	<b>194</b>	<b>195</b>	<b>197</b>	<b>198</b>	<b>200</b>

**Figura 15.** Projeção da população por demanda aferida adotada na análise de impacto orçamentário.

Fonte: planilha do demandante.

Para a estimativa epidemiológica, partiu-se da população brasileira adulta projetada por ano pelo IBGE<sup>61</sup>, aplicou-se a prevalência de HPN de 15,9 casos a cada um milhão de habitantes<sup>7</sup>, manteve-se a proporção de pacientes elegíveis ao tratamento com inibidor de complemento – 30%, conforme reportado pelo PCDT de HPN<sup>13</sup> - e a proporção de pacientes que permanecem com hemoglobina inferior a 10 g/dL<sup>60</sup>(Figura 16).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

Notas: HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; iC5: inibidor de C5; Hb: hemoglobina.  
Referências: <sup>1</sup>IBGE, 2024 (81); <sup>2</sup>Prevalência de 15,9 por milhão, extraída de Hill *et al.* (82); <sup>3</sup>30% dos pacientes diagnosticados, conforme indicado no PCDT de HPN (16); <sup>4</sup>38,6% dos pacientes tratados com inibidor de C5, conforme publicado por Debureaux *et al.* (22).

**Figura 16.** População elegível calculada por estimativa epidemiológica adotada na análise de impacto orçamentário.  
Fonte: dossiê do demandante, tabela 31 na página 76.

No cenário atual, foi utilizada a estimativa da Conitec de aumento gradual do uso de ravulizumabe<sup>53</sup>, a partir de 50% no primeiro ano e chegando a 100% no quinto ano. No cenário projetado, considerou-se uma adoção progressiva de iptacopana, iniciando em 50% no primeiro ano até 70% no quinto, com divisão entre eculizumabe e ravulizumabe proporcional ao cenário atual (Figura 17).

**Taxa de difusão**

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Iptacopana	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Eculizumabe	50,0%	37,5%	25,0%	12,5%	0,0%
Ravulizumabe	50,0%	62,5%	75,0%	87,5%	100,0%

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Iptacopana	50,0%	55,0%	60,0%	65,0%	70,0%
Eculizumabe	25,0%	16,9%	10,0%	4,4%	0,0%
Ravulizumabe	25,0%	28,1%	30,0%	30,6%	30,0%

**Figura 17.** Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário.  
Fonte: planilha do demandante.

Os custos aplicados à análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-utilidade. As Figuras 18 e 19 contêm, respectivamente, os valores de impacto orçamentário anuais e acumulados da população estimada por demanda aferida (caso-base) e por demanda epidemiológica.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

Notas: IO: impacto orçamentário

**Figura 18.** Resultado da análise de impacto orçamento do caso-base.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 34 na página 78.

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

Notas: IO: impacto orçamentário

**Figura 19.** Resultado da análise de impacto orçamento por análise de cenário (demanda epidemiológica).

Fonte: dossiê do demandante, tabela 35 na página 79.

### 7.1.1 Análise de sensibilidade

Tanto no caso base como por demanda epidemiológica, a análise de sensibilidade determinística conduzida pelo demandante apontou que os custos dos medicamentos e o custo com transfusão foram os parâmetros que mais impactaram o modelo, conforme demonstrado nas Figuras 20 e 21.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

Notas: IO: impacto orçamentário; Hb: hemoglobina.

**Figura 20.** Resultados da análise de sensibilidade para o caso base do impacto orçamentário acumulado em cinco anos.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 36 na página 79.

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

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

**Figura 21.** Resultados da análise de sensibilidade para a população estimada por demanda epidemiológica do impacto orçamentário acumulado em 5 anos.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 37 na página 80.

### 7.1.2 Análise crítica do impacto orçamentário

Em vista das alterações nos parâmetros citadas na análise de custo-utilidade e dos dados de dispensação extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) [Apêndice 3], a análise de impacto orçamentário reproduzida pelo NATS, com o emprego das mesmas taxas de difusão, estimou que a incorporação de iptacopana resultaria em impacto orçamentário incremental de R\$ 287.110 (212 indivíduos – demanda aferida) e R\$ 409.806 (303 indivíduos – estimativa epidemiológica) no primeiro ano e de R\$ 19.938.024 (219 indivíduos – demanda aferida) e R\$ 28.458.491 (312 indivíduos – estimativa epidemiológica) em cinco anos acumuladamente, como demonstrado nos Quadros 12 e 13, respectivamente. A população elegível dentro da demanda aferida e projetada a partir dos dados do Sabeis é maior em aproximadamente 10% comparativamente aos cálculos fornecidos pelo demandante, também justificando a diferença na estimativa do impacto orçamentário no caso-base entre NATS e demandante. As estimativas no caso alternativo, por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

demanda epidemiológica, são semelhantes.

**Quadro 12.** Resultados da análise de impacto orçamentário por demanda aferida acumulado em cinco anos.

	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População elegível*</b>	212	214	216	217	219
<b>Cenário atual</b>	<b>R\$ 254.364.371</b>	<b>R\$ 235.685.048</b>	<b>R\$ 232.941.652</b>	<b>R\$ 230.271.710</b>	<b>R\$ 227.704.809</b>
Iptacopana	R\$ 0				
Eculizumabe	R\$ 135.073.901	R\$ 94.395.225	R\$ 63.096.414	R\$ 31.617.758	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 119.290.470	R\$ 141.289.823	R\$ 169.845.238	R\$ 198.653.952	R\$ 227.704.809
<b>Cenário Proposto</b>	<b>R\$ 254.651.481</b>	<b>R\$ 237.234.827</b>	<b>R\$ 236.570.630</b>	<b>R\$ 236.235.034</b>	<b>R\$ 236.213.642</b>
Iptacopana	R\$ 127.469.296	R\$ 131.626.074	R\$ 144.015.801	R\$ 156.488.460	R\$ 169.037.164
Eculizumabe	R\$ 67.536.951	R\$ 42.540.781	R\$ 25.238.566	R\$ 11.129.451	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 59.645.235	R\$ 63.067.972	R\$ 67.316.263	R\$ 68.617.123	R\$ 67.176.478
<b>Impacto orçamentário</b>					
Impacto anual	<b>R\$ 287.110</b>	<b>R\$ 1.549.779</b>	<b>R\$ 3.628.977</b>	<b>R\$ 5.963.324</b>	<b>R\$ 8.508.834</b>
Cumulativo	<b>R\$ 287.110</b>	<b>R\$ 1.836.889</b>	<b>R\$ 5.465.866</b>	<b>R\$ 11.429.191</b>	<b>R\$ 19.938.024</b>

\* população projetada a partir dos dados do Sabeis (apêndice 3).

Fonte: planilha do demandante, reanalisado pelo NATS.

**Quadro 13.** Resultados da análise de impacto orçamentário por demanda epidemiológica acumulado em cinco anos.

	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População elegível*</b>	303	305	308	310	312
<b>Cenário atual</b>	<b>R\$ 363.066.377</b>	<b>R\$ 336.404.489</b>	<b>R\$ 332.488.710</b>	<b>R\$ 328.677.774</b>	<b>R\$ 325.013.914</b>
Iptacopana	R\$ 0				
Eculizumabe	R\$ 192.797.409	R\$ 134.734.798	R\$ 90.060.516	R\$ 45.129.532	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 170.268.967	R\$ 201.669.691	R\$ 242.428.194	R\$ 283.548.242	R\$ 325.013.914
<b>Cenário Proposto</b>	<b>R\$ 363.476.183</b>	<b>R\$ 338.616.563</b>	<b>R\$ 337.668.522</b>	<b>R\$ 337.189.511</b>	<b>R\$ 337.158.977</b>
Iptacopana	R\$ 181.942.994	R\$ 187.876.162	R\$ 205.560.609	R\$ 223.363.429	R\$ 241.274.791

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eculizumabe	R\$ 96.398.705	R\$ 60.720.482	R\$ 36.024.206	R\$ 15.885.595	R\$ 0
Ravulizumabe	R\$ 85.134.484	R\$ 90.019.918	R\$ 96.083.706	R\$ 97.940.486	R\$ 95.884.186
<b>Impacto orçamentário</b>					
Impacto anual	<b>R\$ 409.806</b>	<b>R\$ 2.212.073</b>	<b>R\$ 5.179.812</b>	<b>R\$ 8.511.737</b>	<b>R\$ 12.145.063</b>
Cumulativo	<b>R\$ 409.806</b>	<b>R\$ 2.621.879</b>	<b>R\$ 7.801.691</b>	<b>R\$ 16.313.428</b>	<b>R\$ 28.458.491</b>

\*estimativa epidemiológica conforme cálculos do demandante

Fonte: planilha do demandante, reanalisado pelo NATS.

O Quadro 14 traz a comparação apenas dos custos de aquisição das três tecnologias, com valores anuais projetados tanto para demanda aferida como epidemiológica em cenários hipotéticos de taxa de difusão de 100% para cada uma das tecnologias.

**Quadro 14.** Comparação das tecnologias em termos de custo anual de aquisição por paciente em cenários hipotéticos de 100% de difusão para cada uma nos cinco anos subsequentes, nos cenários de demanda aferida e estimativa epidemiológica.

	Custo de aquisição anual por paciente	Ano 1 (2026)	Ano 2 (2027)	Ano 3 (2028)	Ano 4 (2029)	Ano 5 (2030)
		Demanda aferida (100% de difusão)				
<i>Nº de pacientes</i>		<b>212</b>	<b>214</b>	<b>216</b>	<b>217</b>	<b>219</b>
Eculizumabe*	R\$ 1.176.373	R\$ 249.391.076	R\$ 251.743.822	R\$ 254.096.568	R\$ 255.272.941	R\$ 257.625.687
Ravulizumabe**	R\$ 1.037.840	R\$ 220.022.038	R\$ 222.097.718	R\$ 224.173.397	R\$ 225.211.237	R\$ 227.286.917
Iptacopana	R\$ 1.120.871	R\$ 237.624.652	R\$ 239.866.394	R\$ 242.108.136	R\$ 243.229.007	R\$ 245.470.749
Estimativa epidemiológica (100% de difusão)						
<i>Nº de pacientes</i>		<b>303</b>	<b>305</b>	<b>308</b>	<b>310</b>	<b>312</b>
Eculizumabe*	R\$ 1.176.373	R\$ 356.441.019	R\$ 358.793.765	R\$ 362.322.884	R\$ 364.675.630	R\$ 367.028.376
Ravulizumabe**	R\$ 1.037.840	R\$ 314.465.460	R\$ 316.541.140	R\$ 319.654.659	R\$ 321.730.339	R\$ 323.806.018
Iptacopana	R\$ 1.120.871	R\$ 339.623.913	R\$ 341.865.655	R\$ 345.228.268	R\$ 347.470.010	R\$ 349.711.752

\*DLOG<sup>52</sup> \*\*Relatório final de recomendação nº 875<sup>53</sup>

Fonte: elaborado pelo NATS.

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para **o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina < 10 g/dL**. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E59.5 (hemoglobinúria paroxística noturna), fases de estudo 2, 3, 4<sup>62</sup>;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- ClinicalTrials: *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020<sup>63</sup>;
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*<sup>64</sup>.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias<sup>65-67</sup>.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna vigente (Portaria Conjunta nº 18, de 20 de novembro de 2019). Também foram excluídas tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, com recomendação desfavorável à incorporação (Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento - Relatório de Recomendação nº 954).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>68</sup> e CDA (*Canada's Drug Agency*)<sup>69</sup>.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina < 10 g/dL (Quadro 15).

**Quadro 15.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina < 10 g/dL.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Lanoracopana	Inibidor do fator B do complemento	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em julho de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; CDA - Canada's Drug Agency

<sup>a</sup> Recrutando

A **lanoracopana** é uma molécula pequena, inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento para o potencial tratamento oral de pacientes com HPN. Na China, um estudo de **fase 3** foi iniciado em agosto de 2024 e outro de **fase 2/3**, em novembro de 2024, a fim de avaliar a eficácia e segurança da tecnologia em pacientes com HPN com anemia residual, apesar do tratamento com inibidores C5. A previsão de conclusão dos estudos é dezembro de 2025

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e dezembro de 2026, respectivamente. O estudo de fase 2/3 já possui resultados preliminares, com resultados positivos<sup>63,64</sup>.

Também para casos que os inibidores C5 não foram suficientes para controlar a anemia, foi identificada a **danicopana**, porém com indicação de terapia complementar (*add on*) ao ravulizumabe ou eculizumabe. O medicamento é uma molécula pequena, inibidor do fator D do complemento, aprovado no FDA (2024) como terapia complementar ao ravulizumabe ou eculizumabe para tratamento de hemólise extravascular em adultos com HPN. Na EMA (2024) está aprovado como um tratamento complementar ao ravulizumabe ou eculizumabe em pacientes adultos com HPN que apresentam anemia hemolítica residual. Na Anvisa (2025) está aprovado como um tratamento adicional ao ravulizumabe ou eculizumabe para o tratamento de sinais ou sintomas de hemólise extravascular em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentam anemia hemolítica residual. No NICE está recomendado como um complemento ao ravulizumabe ou eculizumabe como uma opção para tratar HPN em adultos com anemia hemolítica residual, somente em caso hemólise extravascular clinicamente significativa durante o tratamento com um inibidor do inibidor de C5<sup>63-68</sup>.

Cabe informar que foi identificado no horizonte o **eculizumabe biossimilar**, com algumas empresas farmacêuticas em desenvolvimento da tecnologia, com estudos de fase 3 de pesquisa, e outras com o medicamento já com aprovação para HPN na Anvisa, EMA e FDA<sup>63,64,65</sup>.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O demandante trouxe recomendações de agências internacionais de ATS sumarizadas na Figura 22 e verificadas pelo NATS conforme detalhamento nos parágrafos a seguir.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, recomendou em 2024 a incorporação da iptacopana dentro dos termos de sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da HPN em adultos mesmo sem uso prévio de inibidores de C5 desde que a empresa forneça o medicamento conforme o acordo comercial. A agência ponderou sobre necessidades não resolvidas desses pacientes, além da conveniência de administração por via oral<sup>50</sup>.

*Haute Autorité de Santé* (HAS), da França aprovou em 2024 o uso de iptacopana para pacientes com HPN e portadores de anemia hemolítica sintomática após tratamento com inibidor de C5 por pelo menos 6 meses<sup>70</sup>.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) aprovou a incorporação de iptacopana no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália em 2025 para pacientes portadores de HPN com resposta clínica inadequada a inibidores de C5, após um acordo de compartilhamento de riscos com o fabricante<sup>71</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*, do Canadá, recomendou em 2025 a incorporação de iptacopana para pacientes portadores de HPN com anemia residual persistente, definida como hemoglobinemia inferior a 10 g/dL, após pelo menos 6 meses de tratamento com inibidor de C5 em havendo exclusão de outras causas de hemólise extravascular, ou em casos de intolerância a esses fármacos<sup>72</sup>.

O *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, emitiu parecer positivo em 2025 para o uso de iptacopana em pacientes portadores de HPN virgens de tratamento ou em tratamento prévio com inibidores de C5 e anemia residual. A agência salientou as marcadas incertezas quanto ao perfil de segurança de longo prazo do fármaco, tais como os riscos de infecções graves<sup>73</sup>.

Não foram encontrados registros nas agências Swedish Agency for Health Technology Assessment (SBU), da Suécia, Infarmed, de Portugal, e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), da Nova Zelândia.

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

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

**Figura 22.** Recomendações de agências internacionais reunidas pelo demandante.

Fonte: dossiê do demandante, tabela 6 na página 30.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Medicamentos inibidores do sistema complemento representam um avanço considerável no manejo de pacientes portadores de HPN, que antes enfrentavam expectativa de vida reduzida e elevada morbidade. Ainda assim, estima-se que mais de um terço desses indivíduos permaneça dependente de transfusões sanguíneas, cursando com fadiga crônica, baixa produtividade e qualidade de vida. Iptacopana inova nessa classe de medicamentos, tanto por causar inibição de vias proximais da cascata do complemento e, por isso, expectativa de resultados clínicos superiores, como pela

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

possibilidade do uso por via oral. O único ensaio clínico randomizado testou iptacopana em pacientes portadores de HPN, em uso prévio de inibidores de C5 e anemia residual, concluindo que o medicamento leva à diminuição significativa na necessidade de transfusão sanguínea, com efeitos subsequentes em escores de fadiga e qualidade de vida. Os desfechos demonstram robustez e consistência e dados preliminares de segurança sugerem um perfil favorável, a despeito da ausência de cegamento, do pequeno tamanho amostral e de pouco tempo de seguimento. A qualidade da evidência avaliada através da ferramenta GRADE variou entre moderada a baixa. Especialistas mostram preocupação com riscos de hemólise intravascular ou trombose em condições de baixa aderência no uso de iptacopana ou de outras circunstâncias estressoras, como, por exemplo, infecções e cirurgias.

Os fármacos inibidores do complemento são tratamentos necessários por toda a vida dos pacientes portadores de HPN, de maneira que seus custos individuais e cumulativos não são desprezíveis. A reanálise de custo-utilidade conduzida pelo NATS resultou em valores mais baixos de AVAQ incremental para iptacopana comparativamente aos inibidores de C5 que aqueles apresentados pelo demandante (0,78 *versus* 2,03). Iptacopana foi dominante comparativamente a eculizumabe. Na comparação com ravulizumabe, resultou em RCUI de R\$ 1.268.782 por AVAQ ganho – isto é, uma quantia mais que o dobro da estimada pelo demandante. Para o caso-base, as estimativas de impacto orçamentário diferiram notadamente devido ao emprego de dados de dispensação extraídos do Sabeis: menor no primeiro ano em vista da participação do eculizumabe, porém progressivamente maior ao longo dos anos subsequentes com a substituição dele por iptacopana e ravulizumabe.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 50/2025 esteve aberta durante o período de 28 de maio a 6 de junho 2025 e recebeu oito inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente a todos os inscritos.

A participante relatou ter recebido o diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) em agosto de 2015, aos 39 anos de idade. No entanto, o primeiro sinal da doença surgiu em 2013, com dois episódios de escurecimento da urina no ano. Em 2014, esses episódios ocorreram a cada três meses, sempre associados a outras questões de saúde, como gripes, dores de cabeça, infecções e dores abdominais. Diante disso, procurou atendimento especializado, que confirmou o diagnóstico. O tratamento inicial incluiu anticoagulante, ácido fólico, ferro e vitamina B12.

Em 2017, após duas internações por infecções e complicações gastrointestinais, informou ter recebido indicação de uso de eculizumabe, cujo acesso foi conseguido por via judicial. A participante iniciou a terapia em abril do mesmo ano, interrompendo-a apenas quando a entrega do medicamento não era efetuada. Em 2024, ficou seis meses sem receber o medicamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Conforme sua avaliação, o eculizumabe proporcionava boa resposta clínica na primeira semana de uso, mas já na segunda semana registrava uma queda no seu estado de saúde. Mesmo sob tratamento, continuou a apresentar episódios de hemólise, a anemia persistiu e a urina, embora mais clara, manteve uma coloração escura. Sentia fadiga intensa e dormência nos membros superiores e inferiores, o que a impedia de subir um lance de escadas e a levou a abandonar a corrida, uma atividade que praticava com regularidade. Conseguiu, contudo, manter os treinos de pilates e musculação. Na época, considerava um "bom dia" aquele em que conseguia trabalhar sem sentir névoa mental (conjunto de sintomas cognitivos, como confusão mental e dificuldade de concentração).

Pelo fato de o eculizumabe se tratar de uma terapia de administração infusional frequente realizada em ambiente hospitalar, a participante informou que passava quase metade do dia no hospital, o que teve impacto significativo na sua vida profissional e culminou no seu desligamento da empresa onde trabalhava.

Em outubro de 2024, durante uma das suas consultas de avaliação trimestral, recebeu orientação médica para mudar do eculizumabe para o iptacopana. Após iniciar o uso do iptacopana, notou melhorias consideráveis: a fadiga diminuiu e a urina ficou límpida e transparente. Na terceira semana de tratamento, observou um rendimento físico muito superior. Atualmente, retomou a corrida, pedala 30 km de bicicleta e sobe 14 andares de escadas sem interrupção para descanso. A dormência e a dificuldade de concentração desapareceram, o sono melhorou e passou a acordar com mais disposição.

A sua qualidade de vida aumentou e os impactos sociais da doença foram reduzidos. Os exames de sangue apresentaram bons resultados desde o início do novo tratamento. A representante destacou ainda as vantagens de o iptacopana ser um medicamento administrado por via oral.

## 12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a incorporação da iptacopana para o tratamento de pacientes portadores de HPN previamente tratados com inibidores de C5 e anemia residual persistente, definida como hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL. Durante a discussão, o Comitê destacou que a HPN é uma doença ultrarrara e grave, caracterizada por hemólise intravascular crônica e alto risco de eventos tromboembólicos, e enfatizou as evidências consistentes de eficácia do fármaco para essa condição ultrarrara. A tecnologia foi citada como disruptiva, particularmente em vista de sua dominância em relação ao eculizumabe. Ainda assim, alguns membros indicaram incerteza quanto às evidências, em razão do delineamento aberto do estudo principal e do pouco tempo de seguimento dos participantes.

Um dos principais pontos destacados foi a superioridade da iptacopana, que atua na mitigação da hemólise extravascular e, conseqüentemente, proporciona melhora clínica significativa, incluindo aumento da hemoglobina, redução da dependência transfusional e melhora na qualidade de vida. Contudo, ressalvas quanto à qualidade das

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

evidências foram abordadas devido ao curto tempo de seguimento dos estudos analisados (24 semanas), levantando incertezas sobre o perfil de segurança e eficácia a longo prazo. O Comitê ainda destacou a limitação da submissão à segunda linha de tratamento, excluindo pacientes sem tratamento anterior. Foi unanimemente reconhecido o ganho de autonomia e bem-estar para o paciente em virtude da transição de terapia infusional para uma tecnologia de administração oral, o que facilita a adesão e evita deslocamentos.

Quanto à avaliação econômica, a tecnologia foi considerada superior e custo-efetiva frente a outras tecnologias, apesar de um QALY incremental modesto. Em face do achado de dominância comparativamente ao eculizumabe, medicamento para o qual existe a perspectiva de produção nacional e de manufatura de biossimilares, os membros consideraram o potencial impacto sobre a avaliação econômica do presente relatório.

O impacto orçamentário incremental foi considerado semelhante ao que previamente fora aceito para a incorporação de outros medicamentos para o tratamento da HPN, com a ressalva de que novas formas de manufatura do eculizumabe podem gerar importantes alterações, mesmo em curto prazo. Seria fundamental que o fabricante oferecesse um desconto maior, permitindo a revisão constante dos custos dos tratamentos desta e de outras doenças igualmente raras. O Comitê demonstrou preocupação com o preço proposto e a necessidade de novas análises de custo.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 01 de outubro de 2025, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar favorável do medicamento iptacopana para o tratamento de pacientes portadores de HPN previamente tratados com inibidores de C5 e anemia residual persistente. O Comitê considerou que o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia para a população proposta é positivo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 14. REFERÊNCIAS

1. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A review. Vol. 95, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 190–8.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN. Alta Atividade. Em [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_HPNC34\\_2019.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HPNC34_2019.pdf).
3. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* [Internet]. 2 de dezembro de 2016 [citado 21 de junho de 2025];2016(1):208–16. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.208>
4. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura JI, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 1º de dezembro de 2005 [citado 21 de junho de 2025];106(12):3699–709. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>
5. Ehlert LR, Silva CL, Grando AC. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 57, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2021.
6. CONASS Informa n. 250 – Publicada a Resolução CNS n. 563 que regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras [Internet]. [citado 23 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.conass.org.br/conass-informa-n-250-publicada-resolucao-cns-n-563-que-regulamenta-o-direito-do-participante-de-pesquisa-ao-acesso-pos-estudo-em-protocolos-de-pesquisa-clinica-destinados-aos-pacientes-d/>
7. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood* [Internet]. 16 de novembro de 2006 [citado 21 de junho de 2025];108(11):985. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118424251>
8. Menosi SFG, Auré MS, Bassolli LAO, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. 2023 [citado 18 de junho de 2025]; Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288708>
9. de Azambuja AP, Oliveira MM, Bitencourt MA, Bonfim C, Malvezzi M, Pasquini R. Analysis of baseline characteristics, disease burden and long-term follow-up of 167 patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a single center in Brazil. *Blood Cells Mol Dis*. 1º de dezembro de 2021;92.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10. Malato A, Saccullo G, Lo Coco L, Mancuso S, Santoro M, Martino S, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfusion* [Internet]. 2012 [citado 21 de junho de 2025];10(4):428. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3496228/>
11. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, Asimakopoulos J V., Loutsidi NE, Chatzikonstantinou T, et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13.
12. Ehlert LR, Silva CL, Grando AC. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 57, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2021.
13. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN. Alta Atividade. Em [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_HPNC34\\_2019.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_HPNC34_2019.pdf). 2019.
14. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol* [Internet]. 1º de setembro de 2022 [citado 27 de junho de 2025];109(3):197–204. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13773>
15. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 18 de outubro de 2021 [citado 23 de junho de 2025];43(3):341–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/rtzS3Fr5XFcdLCnTgbc9RZd/>
16. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
17. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol* [Internet]. 1º de janeiro de 2019 [citado 23 de junho de 2025];102(1):36–52. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13176>
18. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pauta da 126ª Reunião Ordinária Conitec. 2024. p. 2. 2024.
19. Relatório preliminar - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [citado 23 de junho de 2025].

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-hemoglobinuria-paroxistica-noturna/view>
20. Eter P, Illmen H, Ewis SML, Onica B, Essler M, Ucio L, Uzzatto L, et al. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 9 de novembro de 1995 [citado 24 de junho de 2025];333(19):1253–8. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199511093331904>
21. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 21 de março de 2024;143(12):1157–66.
22. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol*. 1º de outubro de 2022;109(4):351–63.
23. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*. 1º de fevereiro de 2022;101(2):251–63.
24. Yu H, Duan S, Wang P, Fu R, Lv Z, Yu Y, et al. Health-related quality of life and influencing factors of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. *Orphanet J Rare Dis*. 1º de dezembro de 2024;19(1).
25. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol* [Internet]. 1º de julho de 2023 [citado 27 de junho de 2025];111(1):84–95. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13970>
26. Parker CJ. Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. *Hematology* [Internet]. 10 de dezembro de 2011 [citado 24 de junho de 2025];2011(1):21–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21>
27. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 14 de julho de 2022 [citado 30 de junho de 2025];387(2):160–6. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2201664>
28. Lazana I, Apap Mangion S, Babiker S, Large J, Trikha R, Zuckerman M, et al. The Effect of Respiratory Viral Infections on Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1º de junho de 2023 [citado 27 de junho de 2025];24(11):9358. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10253069/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

29. Schaap CCM, Heubel-Moenen FCJ, Nur E, Bartels M, van der Heijden OWH, de Jonge E, et al. Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evaluation of treatment indications and outcomes. *Eur J Haematol* [Internet]. 1º de junho de 2023 [citado 28 de junho de 2025];110(6):648–58. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13946>
30. Relatório de recomendação nº 955 - Pegcetacoplana — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [citado 25 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-955-pegcetacoplana/view>
31. Xu B, Kang B, Chen J, Li S, Zhou J. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 66, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2024.
32. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 23 de junho de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681187>
33. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* [Internet]. 14 de março de 2024 [citado 18 de junho de 2025];390(11):994–1008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477987/>
34. Painel de Preços da Saúde [Internet]. [citado 23 de junho de 2025]. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html)
35. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 23 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
36. Risitano AM, de Castro C, Han B, Kulasekararaj A, Maciejewski JP, Scheinberg P, et al. Patient-reported improvements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with iptacopan from 2 phase 3 studies. *Blood Adv* [Internet]. 22 de abril de 2025 [citado 25 de junho de 2025];9(8):1816–26. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014652>
37. Tavel ME. Nocebo vs Placebo Effects: Their Clinical Relevance. *American Journal of Medicine* [Internet]. 1º de novembro de 2022 [citado 28 de junho de 2025];135(11):1296–9. Disponível em: <https://www.amjmed.com/action/showFullText?pii=S0002934322004995>
38. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* [Internet]. 1º de março de 2013 [citado 28 de junho de 2025];43(3):298–307. Disponível em: [/doi/pdf/10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

39. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]. 26 de abril de 2020;n/a(n/a). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
40. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* [Internet]. 14 de março de 2024 [citado 18 de junho de 2025];390(11):994–1008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477987/>
41. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Available from [grade.pro](http://grade.pro).
42. Latour RP De, Kulasekararaj A, Scheinberg P, Ferber P, Lawniczek T, Thorburn C, et al. Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023 [citado 18 de junho de 2025];142(Supplement 1):1338–1338. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-179377>
43. Risitano AM, Kulasekararaj A, Roeth A, Scheinberg P, Ueda Y, de Castro C, et al. Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. *Blood* [Internet]. 2 de novembro de 2023 [citado 18 de junho de 2025];142(Supplement 1):571–571. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-180780>
44. Oral Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 6 de junho de 2024 [citado 29 de junho de 2025];390(21):2032–4. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2404445>
45. EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association (EHA) [Internet]. [citado 28 de junho de 2025]. Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421432/jens.panse.understanding.the.relationship.between.hemoglobin.fatigue.and.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dparoxysmal+nocturnal+hemoglobinuria+%28pnh%29%2C>
46. Marušić A, Ferenčić SF. Adoption of the double dummy trial design to reduce observer bias in testing treatments. *J R Soc Med* [Internet]. 2013 [citado 28 de junho de 2025];106(5):196. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3676229/>
47. EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association (EHA) [Internet]. [citado 29 de junho de 2025]. Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-%20congress/419787/austin.kulasekararaj.indirect.treatment.comparison.of.iptacopa%20n.versus.html>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

48. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Röth A, Han B, Maciejewski JP, et al. Articles Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors [Internet]. Vol. 12, [www.thelancet.com/haematology](http://www.thelancet.com/haematology). 2025. Disponível em: [www.thelancet.com/haematology](http://www.thelancet.com/haematology)
49. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [citado 6 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
50. 4 Implementation | Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria | Guidance | NICE. NICE;
51. O’Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 1º de setembro de 2020;38(9):981–94.
52. Contrato nº 098/2025 - Processo nº 25000.197393/2024-71 — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-098-2025-processo-no-25000-197393-2024-71/contrato-no-098-2025-processo-no-25000-197393-2024-71>
53. Relatório de Recomendação MEDICAMENTO nº 875 Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. [citado 6 de julho de 2025]; Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
54. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 7 de julho de 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
55. Wang P, Steenkamp J, Balp MM, Wiyani A, Pannagl K. PCR39 Health State Utility Values for Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Using EQ-5D-5L. *Value in Health* [Internet]. 1º de dezembro de 2024 [citado 11 de julho de 2025];27(12):S511. Disponível em: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showFullText?pii=S1098301524061679>
56. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Medical Decision Making* [Internet]. 1º de fevereiro de 2016 [citado 11 de julho de 2025];36(2):253–63. Disponível em: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X15613521?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X15613521?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

57. Donoghue J, Youngs M, Reeve A, Vydyula K, Kunst N, Trikha R, et al. Examining Consistency Across NICE Single Technology Appraisals: A Review of Appraisals for Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. Vol. 43, Pharmacoeconomics. Adis; 2025. p. 499–508.
58. Mohammed Fahim S, Makam AN, Suh K, Carlson JJ, Richardson M, Herce-Hagiwara B, et al. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. Vol. 30, J Manag Care Spec Pharm. 2024. Disponível em: <https://icer.org/>
59. Ito S, Chetlapalli K, Wang D, Potnis KC, Richmond R, Krumholz HM, et al. Cost-effectiveness of iptacopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet]. Disponível em: [http://ashpublications.org/blood/article-pdf/145/1/127/2349707/blood\\_bld-2024-025176-main.pdf](http://ashpublications.org/blood/article-pdf/145/1/127/2349707/blood_bld-2024-025176-main.pdf)
60. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. Bone Marrow Transplant [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 12 de julho de 2025];56(10):2600–2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01372-0>
61. Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 12 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
62. Ensaio clínico autorizado — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
63. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
64. Clarivate [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
65. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
66. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
67. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
68. Homepage | NICE [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
69. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

70. Haute Autorité de Santé - FABHALTA (iptacopan) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) [Internet]. [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3560827/fr/fabhalta-iptacopan-hemoglobinurie-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3560827/fr/fabhalta-iptacopan-hemoglobinurie-)
71. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Iptacopan; Capsule 200 mg; Fabhalta® [Internet]. [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/iptacopan-PSD-July-2024>
72. iptacopan | CDA-AMC [Internet]. [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/iptacopan>
73. iptacopan (Fabhalta) [Internet]. [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-fabhalta-full-smc2676/>
74. Thomson Reuters. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>.
75. European Patent Office [Internet]. Disponível em: [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP)
76. World Intellectual Property Organization [Internet]. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>
77. Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>
78. U.S Food & Drug Administration [Internet]. The Orange Book. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
79. LEI N° 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Brasil; 2001.
80. LEI N° 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. 2001.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## APÊNDICE 1 - Busca patentária

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*<sup>74</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>75</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>76</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>77</sup> e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)<sup>78</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 22 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"iptacopan\" OR \"Fabhalta\""]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia iptacopana, foi identificado 1(um) documento patentário vigente na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Patentes vigentes para a tecnologia iptacopana depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112016000909	Derivados de piperidinil indólicos, seus usos, e combinação e composição farmacêuticas	Novartis AG (CH)	14/07/2034	Produto <sup>(a)</sup> ; Novo uso <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup>Produto: novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. (b)Novo uso: novo uso de um composto existente para tratar uma doença. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>74</sup> e INPI<sup>77</sup>

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)<sup>79</sup>, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996<sup>79</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula<sup>80</sup>.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)<sup>79</sup>.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## APÊNDICE 2 – Análise de Sensibilidade

Variável	ICER para Limite Inferior	ICER para Limite Superior
Custo medicamento, Eculizumabe	R\$ 895.550	-R\$ 3.301.192
Custo medicamento, Iptacopana	-R\$ 3.196.713	R\$ 791.070
Health state utilities - Sem transfusão e com anemia, Experienced, Eculizumabe	-R\$ 665.894	-R\$ 1.081.890
Health state utilities - Transfusão, Experienced, Eculizumabe	-R\$ 681.606	-R\$ 1.066.282
Health state utilities - Sem transfusão e sem anemia, Experienced, Iptacopana	-R\$ 1.498.592	-R\$ 1.275.121
Unit cost of Tranfusão de sangue	-R\$ 1.104.297	-R\$ 1.218.147
Health state utilities - Sem transfusão e com anemia, Experienced, Iptacopana	-R\$ 1.295.181	-R\$ 1.217.270
Health state utilities - Sem transfusão e sem anemia, Experienced, Eculizumabe	-R\$ 1.088.048	-R\$ 1.136.819
Idade média (anos)	-R\$ 1.240.398	-R\$ 1.200.091
Proportion of patients experiencing Hemólise de escape - Experienced, Eculizumabe	-R\$ 1.208.388	-R\$ 1.197.215
Duration of Proporção com eventos - Experienced	-R\$ 1.207.330	-R\$ 1.198.345
Desutilidade Proporção com eventos	-R\$ 1.207.330	-R\$ 1.198.345

**Figura 1.** Análise de sensibilidade determinística conduzida pelo NATS demonstrando dois cenários de razão de custo-utilidade incremental positiva da iptacopana comparada ao eculizumabe conforme variações dos custos dos fármacos.

Fonte: planilha do demandante

Variável	ICER para Limite Inferior	ICER para Limite Superior
Custo medicamento, Iptacopana	-R\$ 725.110	R\$ 3.262.674
Custo medicamento, Ravulizumabe	R\$ 3.120.054	-R\$ 582.490
Health state utilities - Sem transfusão e com anemia, Experienced, Ravulizumabe	R\$ 702.411	R\$ 1.141.219
Health state utilities - Transfusão, Experienced, Ravulizumabe	R\$ 718.984	R\$ 1.124.755
Health state utilities - Sem transfusão e sem anemia, Experienced, Iptacopana	R\$ 1.580.773	R\$ 1.345.046
Unit cost of Tranfusão de sangue	R\$ 1.367.306	R\$ 1.253.456
Health state utilities - Sem transfusão e com anemia, Experienced, Iptacopana	R\$ 1.366.207	R\$ 1.284.023
Health state utilities - Sem transfusão e sem anemia, Experienced, Ravulizumabe	R\$ 1.147.715	R\$ 1.199.161
Idade média (anos)	R\$ 1.308.401	R\$ 1.265.935
Proportion of patients experiencing Hemólise de escape - Experienced, Ravulizumabe	R\$ 1.275.757	R\$ 1.261.757

**Figura 2.** Análise de sensibilidade determinística conduzida pelo NATS demonstrando dois cenários de dominância de iptacopana com relação a ravulizumabe se variação nos custos dos medicamentos.

Fonte: planilha do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## APÊNDICE 3 – Análise do monitoramento pós-incorporação dos tratamentos para hemoglobinúria paroxística noturna no SUS

### Método

Este estudo utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de fevereiro de 2023 (primeira dispensação do eculizumabe) a janeiro de 2025. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em agosto de 2025.

A Sabeis é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada de medicamentos Componente Especializado em Assistência Farmacêutica (Ceaf), conforme o SIGTAP do grupo 06, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era da Hemoglobinúria paroxística noturna, conforme código D59.5. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

### Resultados

O medicamento ravulizumabe foi incorporado ao SUS em 05 de março de 2024 para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), porém sua implementação ainda não ocorreu. Assim, os resultados apresentados neste relatório referem-se exclusivamente ao eculizumabe, conforme detalhado a seguir.

**Tabela 1.** Distribuição da idade dos usuários em tratamento com eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna no SUS, entre fevereiro de 2023 (primeira dispensação) e janeiro de 2025.

MEDIANA	PRIMEIRO QUARTIL	TERCEIRO QUARTIL	IDADE MÍNIMA	IDADE MÁXIMA
44	34	58	14	125

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

**Tabela 2.** Número de usuários em uso de eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna e quantidade distribuída do medicamento, por ano, no SUS, entre fevereiro de 2023 (primeira dispensação) e janeiro de 2025.

PERÍODO	NÚMERO DE USUÁRIOS	QUANTIDADE DISTRIBUÍDA
Primeiro ano (fev/2023 -jan/2024)	330	9.757
Segundo ano (fev/2024 -jan/2025)	545	29.881

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Tabela 3.** Número de usuários em uso de eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna e quantidade distribuída do medicamento, por mês, no SUS, entre fevereiro de 2023 (primeira dispensação) e janeiro de 2025.

<b>PERÍODO</b>	<b>NÚMERO DE USUÁRIOS</b>	<b>QUANTIDADE DISTRIBUÍDA</b>
<i>Fev-23</i>	2	14
<i>Mar-23</i>	13	88
<i>Abr-23</i>	27	152
<i>Mai-23</i>	47	280
<i>Jun-23</i>	100	579
<i>Jul-23</i>	118	677
<i>Ago-23</i>	149	893
<i>Set-23</i>	178	1.032
<i>Out-23</i>	203	1.201
<i>Nov-23</i>	251	1.515
<i>Dez-23</i>	271	1.598
<i>Jan-24</i>	288	1.728
<i>Fev-24</i>	309	1.822
<i>Mar-24</i>	336	2.032
<i>Abr-24</i>	360	2.203
<i>Mai-24</i>	364	2.228
<i>Jun-24</i>	396	2.432
<i>Jul-24</i>	398	2.461
<i>Ago-24</i>	430	2.648
<i>Set-24</i>	432	2.661
<i>Out-24</i>	451	2.860
<i>Nov-24</i>	456	2.803
<i>Dez-24</i>	455	2.855
<i>Jan-25</i>	456	2.876

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE **136**