

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Crovalimabe

para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5

2026 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 em Saúde – SCTIE

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

Elaboração do Relatório

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

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

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

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

Perspectiva do Paciente

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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 análise da Comissão deve ser baseada em 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por 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, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. 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/SCTIE/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 em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), 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).

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.

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 a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

Lista de Figuras

Figura 1. Comparação entre hemácia normal e hemácia de paciente com HPN	14
Figura 2. Mecanismos de ligação e depuração de C5 em eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe	19
Figura 3. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO	25
Figura 4. Fluxograma PRISMA.....	27
Figura 5. Efeito do tratamento para os desfechos de eficácia no estudo COMMODORE 2	33
Figura 6. Administrações de crovalimabe a partir da Semana 9 realizadas pelo paciente no local do estudo ou fora dele, ou por profissional de saúde no estudo COMMODORE 1	37
Figura 7. Administrações de crovalimabe a partir da Semana 9 realizadas pelo paciente no local do estudo ou fora dele, ou por profissional de saúde no estudo COMMODORE 2	38
Figura 8. Classificação da qualidade de evidência para o crovalimabe comparado a eculizumabe para HPN em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 (COMMODORE 1)	39
Figura 9. Classificação da qualidade de evidência para o crovalimabe comparado a eculizumabe para HPN em pacientes virgens de tratamento com inibidores de C5 (<i>naive</i>) (COMMODORE 2).....	39
Figura 10. Análise do risco de viés realizada pelo demandante	40
Figura 11. Análise do risco de viés pelo parecerista	42
Figura 12. Esquemas terapêuticos considerados pelos demandantes para cálculo do custo anual com os tratamentos a serem incluídos na ACM	46
Figura 13. Distribuição de pesos dos pacientes com mais de 40 kg com HPN no SUS	47
Figura 14. Distribuição dos parâmetros considerados nas análises de sensibilidade	48
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada versus eculizumabe (em milhões de reais)	49
Figura 16. Análise de sensibilidade univariada versus ravulizumabe (em milhões de reais)	49
Figura 17. População elegível conforme demanda, segundo o demandante	54
Figura 18. Dinâmica do <i>market share</i> dos cenários referência e proposto, segundo o demandante	54
Figura 19. Cálculo de população elegível para cada cenário de acordo com a demanda epidemiológica, segundo o demandante.....	55
Figura 20. Cálculo de população elegível para cada cenário de acordo com a demanda aferida, segundo o demandante.....	56
Figura 21. Resultado da AIO do demandante segundo método de demanda epidemiológica	56
Figura 22. Resultado da AIO do demandante segundo método de demanda aferida	56
Figura 23. Cálculo de população elegível para análise de sensibilidade do demandante.....	57
Figura 24. Resultado da AIO para a análise de sensibilidade segundo cada método do demandante	57
Figura 25. Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAFF	58

Lista de Quadros

Quadro 1. Classificação da HPN.....	16
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	20
Quadro 3. Preço proposto para incorporação.....	23
Quadro 4. Esquema de administrações do crovalimabe	23
Quadro 5. Custo estimado do tratamento com crovalimabe.....	24
Quadro 6. Custo estimado do tratamento com outros inibidores de C5	24
Quadro 7. Avaliação do Parecerista sobre os estudos apresentados pelo demandante	25
Quadro 8. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e " <i>outcomes</i> " [desfecho]) elaborada pelo parecerista.	26
Quadro 9. Estudos incluídos por meio da atualização da busca	27
Quadro 10. Características dos estudos incluídos neste Relatório	30
Quadro 11. Proporção de pacientes que alcançaram os resultados de transfusões evitadas nos estudos com braço comparador	31
Quadro 12. Proporção de pacientes que alcançaram os resultados de transfusões evitadas no estudo sem braço comparador	31
Quadro 13. Taxas de controle de hemólise entre os pacientes	32

Quadro 14. Taxas de controle de hemólise entre os pacientes	32
Quadro 15. Qualidade de vida avaliada pela escala <i>FACIT-score</i> nos estudos COMMODORE 1 e 2	33
Quadro 16. Qualidade de vida avaliada pela escala <i>FACIT-score</i> no estudo COMMODORE 3	33
Quadro 17. Eventos adversos entre crovalimabe e eculizumabe no estudo COMMODORE 1 ⁵⁰	35
Quadro 18. Eventos adversos entre crovalimabe e eculizumabe no estudo COMMODORE 2 ⁵¹	35
Quadro 19. Eventos adversos no estudo COMMODORE 3 ⁵² (braço único).....	36
Quadro 20. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante	44
Quadro 21. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5	47
Quadro 22. Resultado da ACM calculada	47
Quadro 23. Preços estimados pelo Ministério da Saúde para o eculizumabe produzido nacionalmente.....	51
Quadro 24. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5, considerando o preço do frasco de eculizumabe com desconto (R\$ 11.421,13).....	51
Quadro 25. Resultado da ACM calculada, considerando o preço do frasco do eculizumabe com desconto (R\$ 11.421,13)	52
Quadro 26. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5, considerando o menor preço do frasco de eculizumabe (R\$ 6.918,90)	52
Quadro 27. Resultado da ACM calculada, considerando o preço do frasco do eculizumabe com menor preço (R\$ 6.918,90).....	52
Quadro 28. Estimativa de população elegível assumida para a AIO elaborada pelo parecerista	59
Quadro 29. Taxas de <i>market share</i> da proposta de AIO elaborada pelo parecerista	61
Quadro 30. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a proposta de AIO elaborada pelo parecerista.....	62
Quadro 31. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista	63
Quadro 32. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista	64
Quadro 33. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista, considerando o preço com desconto do eculizumabe	66
Quadro 34. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista,	66
Quadro 35. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista, considerando o preço com desconto do eculizumabe	68
Quadro 36. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista,	68
Quadro 37. Custos de aquisição de crovalimabe por paciente	69
Quadro 38. População efetiva em uso de crovalimabe	69
Quadro 39. Custo de desembolso com crovalimabe para a população efetiva	69
Quadro 40. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40kg com Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN), virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5.....	74
Quadro 41. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED	75
Quadro 42. Estimativa de população elegível assumida para a AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes <i>naive</i>)	92
Quadro 43. Taxas de <i>market share</i> da proposta de AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes <i>naive</i>)	93
Quadro 44. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes <i>naive</i>)	93
Quadro 45. Custo do tratamento de pacientes com HPN sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes <i>naive</i>) no cenário de referência, sem a incorporação do crovalimabe	95
Quadro 46. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes <i>naive</i>).....	96

Quadro 47. Estimativa de população elegível assumida para a AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5.....	97
Quadro 48. Taxas de <i>market share</i> da proposta de AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para que já haviam recebido tratamento com inibidores de C5 (previamente tratados).....	98
Quadro 49. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes já haviam recebido tratamento com inibidores de C5 (previamente tratados)	98
Quadro 50. Custo do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 no cenário de referência.....	100
Quadro 51. Custo do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 no cenário proposto	100
Quadro 52. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5	101

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2	Tratamento recomendado.....	17
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1	Preço proposto para incorporação	23
5.2	Custo do tratamento	23
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	24
6.2	Nova busca de evidências.....	26
6.3	Evidências clínicas.....	27
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos	28
6.3.2	Efeitos desejáveis da tecnologia	31
6.3.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	34
6.3.4	Considerações importantes.....	36
6.4	Certeza geral das evidências (GRADE).....	38
6.5	Análise de risco de viés.....	40
6.6	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	42
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	44
7.1	Avaliação econômica	44
7.1.1	Descrição do modelo.....	44
7.1.2	Premissas consideradas no modelo	45
7.1.3	Custos.....	45
7.1.4	Resultado	47
7.2	Análise de Impacto Orçamentário.....	52
7.2.1	Considerações sobre o modelo do demandante	50
7.2.2	Descrição do modelo do demandante	53
7.2.3	Considerações sobre a AIO do demandante e proposta de AIO do parecerista.....	57
7.2.4	Novo modelo de AIO elaborado pelo parecerista.....	59
7.2.5	Custos de desembolso	69
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	70
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	73
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	80
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	80
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	81
	REFERÊNCIAS	82

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes	87
APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante	89
APÊNDICE 3 – Busca estratégica atualizada pelo parecerista	90
APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa	91
APÊNDICE 5 – Cenários alternativos de impacto orçamentário	92

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Roche sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário de crovalimabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e peso corporal de pelo menos 40 kg, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Crovalimabe 340 mg/2 mL solução para infusão intravenosa ou solução injetável via subcutânea.

Indicação: Pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e peso corporal de pelo menos 40 kg, virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A HPN é uma doença hematológica ultrarrara causada por mutação somática no gene PIG-A, que resulta na deficiência das proteínas reguladoras do complemento CD55 e CD59. Essa alteração leva à hemólise intravascular mediada pelo sistema complemento, com liberação de hemoglobina livre, consumo de óxido nítrico e predisposição a manifestações clínicas multissistêmicas, especialmente eventos trombóticos, que representam a principal causa de morbimortalidade. A prevalência global da HPN é estimada em até 38 casos por milhão de habitantes e, no Brasil, corresponde a aproximadamente 1 caso para cada 237 mil pessoas. A doença afeta predominantemente adultos entre 30 e 59 anos, e a fadiga é o sintoma mais frequente e o que mais compromete a qualidade de vida. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é a única opção curativa, porém reservado a casos graves; as demais abordagens incluem tratamento de suporte, profilaxia de complicações, transfusões sanguíneas para controle da anemia e da hemólise e o uso de inibidores de C5 (eculizumabe e ravulizumabe), disponíveis no SUS. Os benefícios terapêuticos são avaliados por redução da hemólise, prevenção de eventos tromboembólicos, independência transfusional e melhora da qualidade de vida medida pelo FACIT-Fatigue, conforme estabelecido no PCDT da HPN.

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

Evidências clínicas: Três estudos clínicos (COMMODORE 1, 2 e 3) avaliaram o crovalimabe em pacientes com HPN. O estudo COMMODORE 1 incluiu indivíduos previamente tratados com eculizumabe em um estudo de eficácia exploratória, sendo conduzido em pacientes com a doença controlada. Os estudos COMMODORE 2 e 3, por sua vez, avaliaram pacientes virgens de inibidores de C5 – apenas adultos no COMMODORE 2 (não inferioridade), e tanto adultos quanto adolescentes com peso corporal superior a 40 kg, no COMMODORE 3 (braço único). A idade dos participantes nos três estudos variou entre 15 e 58 anos. Nos ensaios comparativos (COMMODORE 1 e 2), o crovalimabe demonstrou não inferioridade ao eculizumabe para os desfechos primários controle da hemólise (taxas >75%) e transfusões evitadas; além de melhorias na qualidade de vida pelo FACIT-Fatigue. No estudo de braço único (COMMODORE 3), observou-se redução significativa na dependência transfusional (transfusões evitadas) e melhora da fadiga em relação à linha de base após 24 semanas. O crovalimabe apresenta um perfil de segurança geralmente comparável ao eculizumabe, com taxas similares de eventos adversos totais. No entanto, o grupo crovalimabe, no estudo que incluiu pacientes tratados previamente com outros inibidores de C5 (COMMODORE 1), apresentou aparentemente uma maior incidência de eventos adversos graves (grau 3-4) e eventos relacionados ao tratamento, como reações de complexo imune e reações no local da injeção. Não foram registrados eventos que levaram à descontinuação do tratamento em decorrência de efeitos adversos nos estudos analisados. Quatro óbitos foram relatados, sendo um (1,4%) no grupo eculizumabe, dois (1,5%) no grupo crovalimabe no ensaio COMMODORE 2, e um óbito representando cerca de 2% no ensaio COMMODORE 3 (n = 51). Em todos os casos, os óbitos foram classificados como não relacionados à intervenção. A via subcutânea e o potencial de autoadministração representam vantagens em termos de conveniência, sendo que a autoadministração é introduzida de forma progressiva, apenas após a nona semana de tratamento, e sempre sob monitoramento de um profissional de saúde. A avaliação do parecerista apontou algumas preocupações quanto ao risco de viés no estudo COMMODORE 2 (pacientes virgens de tratamento) e alto risco nos estudos COMMODORE 1 (pacientes previamente tratados) e COMMODORE 3 (pacientes virgens, estudo de braço único). Em relação à certeza da evidência, os ensaios clínicos randomizados resultaram em certeza da evidência baixa a moderada. Foram considerados aspectos como elevado risco de viés para o estudo

COMMODORE 1 e imprecisão associada à amplitude dos intervalos de confiança de alguns desfechos do estudo COMMODORE 2, que incluem tanto benefício quanto ausência de efeito, sem alcançar significância estatística.

Avaliação econômica: O demandante elaborou uma análise de custo-minimização (ACM) para estimar o custo incremental do crovalimabe. Foram considerados custos com a aquisição e administração dos medicamentos. Com relação ao primeiro ano de tratamento, o demandante estimou o custo com o crovalimabe em R\$ 1.236.749, o que resulta em uma redução de custo de R\$ 15.050,83 em relação ao tratamento com o ecolizumabe e R\$ 24.161 com o ravulizumabe. Com relação aos demais anos, o demandante estimou o custo com o tratamento com o crovalimabe em R\$ 978.205, o que representa uma redução de R\$ 198.184 em relação ao custo de tratamento com o ecolizumabe e de R\$ 70.299 com o ravulizumabe. Dessa forma, o crovalimabe apresentou um custo de tratamento menor quando comparado a qualquer um dos dois inibidores de C5 e em qualquer ano de tratamento. O parecerista examinou as referências apresentadas pelo demandante para sustentar a escolha da ACM. Além do estudo COMMODORE 2, os estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 3 reforçam a justificativa para a utilização da ACM. Adicionalmente, no Relatório de Recomendação nº 875 da Conitec foi apontada similaridade terapêutica entre ecolizumabe e ravulizumabe, o que sugere, de forma indireta, a similaridade terapêutica entre os três produtos. Todavia, a análise de sensibilidade apresentada pelo demandante mostrou limitações quanto à descrição dos métodos e das faixas de variação aplicadas, o que restringe a interpretação e a reprodutibilidade dos resultados. Não foram identificadas nas planilhas as bases de cálculo utilizadas, e parâmetros relevantes, a exemplo do preço do ecolizumabe, que não apresentaram variações, indicando a necessidade de maior transparência e detalhamento na apresentação das análises fornecidas. Dada a possível redução no preço do provável ecolizumabe biossimilar, a ser disponibilizado no Brasil, o crovalimabe foi comparado ao ecolizumabe em dois cenários de custo unitário (11.421,13/frasco e R\$ 6.918,90/frasco). Nessas comparações, o crovalimabe perdeu a vantagem de oferecer um tratamento mais barato que o ecolizumabe (com o preço atual, de R\$ 15.081,70/frasco). Entre os cenários, o crovalimabe passaria a custar de R\$ 288.775,22 a R\$ 662.460,31 a mais no primeiro ano e de R\$ 87.356,89 a R\$ 438.530,83 a mais a partir do segundo ano de tratamento.

Análise de impacto orçamentário: Uma análise de impacto orçamentário (AIO) com horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030) foi desenvolvida pelo demandante. Foram considerados os mesmos custos estimados na ACM. O cálculo da população elegível foi baseado no Relatório de Recomendação nº 875, no qual foi avaliado o ravulizumabe para o tratamento da HPN. Por sua vez, o parecerista, ao consultar o Relatório, não localizou todas as referências primárias para alguns parâmetros do modelo. Consideraram-se elegíveis ao crovalimabe todos os pacientes com atividade hemolítica verificada, independente do uso prévio de outros inibidores de C5. Segundo o demandante, ao longo do horizonte temporal, a população elegível ao crovalimabe variaria entre 1.288 e 1.558 pacientes a partir de uma demanda epidemiológica e entre 949 e 1.291 pacientes a partir da demanda aferida pelos dados do DataSUS. Um cenário de referência, sem a incorporação do crovalimabe, foi comparado a um cenário proposto, com o crovalimabe compartilhando fatias de mercado ao longo do horizonte temporal. Dessa forma, segundo a demanda epidemiológica, a economia com a incorporação do crovalimabe variaria entre R\$ 12.986.522 no primeiro ano a R\$ 51.718.192 no quinto ano, o que poderia representar uma economia acumulada de R\$ 149.257.010. Em um outro cenário, baseado na demanda aferida, a economia com a incorporação do crovalimabe variaria entre R\$ 9.411.835 no primeiro ano a R\$ 42.037.785 no quinto ano, o que poderia representar uma economia acumulada de R\$ 116.638.566. O demandante também realizou uma análise de sensibilidade na qual foi estimado que 100% dos pacientes com HPN utilizariam o crovalimabe durante os cinco anos do horizonte temporal. O parecerista considerou esse cenário factível, dado que o medicamento tem via de administração subcutânea, o que poderia influenciar a escolha dos pacientes e familiares. Neste cenário, segundo a demanda aferida ou epidemiológica, a incorporação do crovalimabe poderia resultar em uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 780.770.779 a R\$ 1.010.639.217 para o SUS. Com base nas informações da Nota Técnica nº 654/2025 da CGCEAF/DAF/SECTICS/MS, que apresenta dados de consumo histórico dos tratamentos disponibilizados para HPN desde a incorporação do ecolizumabe até o momento. Segundo a Nota Técnica, até dezembro de 2024, foram identificados 583

pacientes em uso de eculizumabe e até essa mesma data não havia sido disponibilizado o ravulizumabe. Diante disso, foi elaborado um novo modelo de AIO para o crovalimabe pelo parecerista, incorporando valores atualizados de incidência e prevalência de HPN no Brasil e uma nova projeção de *market share*, considerando que o ravulizumabe poderá ser disponibilizado a partir de 2026. No cenário de referência, o custo com o tratamento de pacientes com HPN por inibidores de C5 variaria de R\$ 845,0 milhões no primeiro ano a R\$ 962,3 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 4,48 bilhões em cinco anos. No cenário proposto, os custos variariam de R\$ 833,0 milhões a R\$ 902,7 milhões no mesmo período, somando R\$ 4,41 bilhões em cinco anos. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental indicaria economia acumulada de aproximadamente R\$ 72,2 milhões ao final do horizonte temporal. Considerando cenários onde seria adquirido o eculizumabe biossimilar, que custaria menos, o impacto orçamentário incremental poderia chegar a uma economia de R\$ 115.942.154,39 em cinco anos.

Experiências internacionais: No Canadá, o CDEC/CDA-AMC recomendou o reembolso do crovalimabe para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos e peso corporal acima de 40 kg, sob as mesmas condições aplicadas a outros inibidores de C5, excluindo pacientes sem resposta a eculizumabe ou ravulizumabe, e condicionado a preço não superior ao do inibidor mais barato disponível. No Reino Unido, o NICE aprovou o uso em pacientes com idade igual ou superior 12 anos e acima de 40 kg, com doença ativa e estabilidade clínica após seis meses de tratamento prévio com inibidor de C5, condicionando a decisão a acordo comercial e priorização da opção de menor custo quando houver alternativas equivalentes. O SMC, na Escócia, também recomendou o uso restrito nas mesmas condições de elegibilidade e respaldado por acordo de acesso, com impacto orçamentário considerado baixo. Em contraste, a HAS, na França, emitiu parecer desfavorável ao reembolso, argumentando ausência de ganho terapêutico relevante frente às terapias já estabelecidas, incerteza quanto à eficácia e segurança comparativas, e insuficiência do benefício clínico adicional para justificar sua inclusão no sistema de saúde.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas cinco tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg com HPN, virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5: iptacopana, lanarocopana, cemdisirana+pozelimabe, nomacopana e ruxoprubart. Destes, apenas iptacopana possui registro na Anvisa e um ensaio clínico de fase 3 que inclui pacientes pediátricos.

Considerações finais: Em conjunto, os três estudos incluídos nesta avaliação indicam que o medicamento crovalimabe demonstra a capacidade de controlar a hemólise em pacientes com HPN, além de evitar transfusões e apresentar ganhos relacionados à qualidade de vida. Os resultados, em conjunto, reforçam a hipótese de não inferioridade do medicamento quando comparado ao eculizumabe (COMMODORE 1 e COMMODORE 2). Em relação aos efeitos indesejáveis, no estudo que incluiu pacientes que utilizavam, previamente, outros inibidores de C5, embora não tenha sido feita uma análise estatística, o crovalimabe apresentou maiores números absolutos de eventos adversos, incluindo reações relacionadas à infusão, infecções e alterações laboratoriais hematológicas. No estudo que incluiu pacientes virgens (*naive*) de tratamento, o grupo crovalimabe apresentou a mesma frequência de eventos adversos totais e menos eventos adversos graus 3, 4 e graves. Não foram registrados eventos que levaram à descontinuação do tratamento. Foram relatados dois óbitos, sendo um no grupo eculizumabe (estudo COMMODORE 2) e um no grupo crovalimabe (no estudo de braço único COMMODORE 3). Todos esses eventos foram classificados como não relacionados à intervenção. A avaliação da não inferioridade do crovalimabe em relação ao eculizumabe em pacientes previamente tratados pode apresentar algumas limitações, dado que no COMMODORE 1 a eficácia foi investigada apenas de forma exploratória em indivíduos com doença controlada, em razão das mudanças no protocolo e do recrutamento limitado. O crovalimabe oferece a possibilidade de aplicação subcutânea, com intervalos ampliados entre as doses e potencial para autoadministração pelo paciente, tanto em ambiente clínico quanto domiciliar. Os estudos disponíveis apresentam fase de tratamento/intervenção com duração máxima de 24 semanas. Após esse período, os dados referem-se apenas ao seguimento, no qual houve redução progressiva do número de pacientes acompanhados. Esse cenário limita a

interpretação sobre o padrão de uso e a adesão à autoadministração em períodos mais prolongados. Agências do Canadá, Reino Unido e Escócia recomendaram o crovalimabe, enquanto a França rejeitou seu reembolso por ausência de benefício clínico adicional frente às terapias já disponíveis. Detectaram-se outras cinco tecnologias para o tratamento da HPN, além do crovalimabe e daquelas incorporadas no SUS: iptacopana, ruxoprubart, lanoracopana, cemdisirana+pozelimabe e nomacopana. Iptacopana apresenta aprovação pelo FDA, EMA e Anvisa. Além disso, o medicamento recebeu recomendação preliminar favorável à sua incorporação pela Conitec para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina menor que 10 g/dL. A ACM demonstrou que o crovalimabe apresentou um custo de tratamento menor quando comparado a qualquer um dos dois inibidores de C5 e em qualquer ano de tratamento. A economia variou entre R\$ 978.205 e R\$ 1.260.909. Destaca-se que, quando disponível o eculizumabe biossimilar no Brasil, o crovalimabe poderá deixar de oferecer tal vantagem financeira, dadas as projeções de preço estimadas para o eculizumabe biossimilar no Brasil. Na AIO elaborada pelo demandante, a depender da metodologia de estimativa populacional, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos com a incorporação do crovalimabe variaria entre uma economia de R\$ 116.638.566 a R\$ 149.257.010. Um cenário adicional, com 100% dos pacientes com HPN utilizando o crovalimabe indicou uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 780.770.779 a R\$ 1.010.639.217. O parecerista ainda elaborou dois cenários de AIO considerando a incorporação do crovalimabe para grupos específicos. Considerando o novo modelo de AIO elaborado pelo parecerista a partir da Nota Técnica nº 654/2025, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos resultou em uma economia de R\$ 72.204.073,97. Considerando os dois modelos, do demandante e do parecerista, a economia com a incorporação do medicamento variaria entre R\$ 72,2 milhões e R\$149,2 milhões em cinco anos. Segundo o modelo de AIO do parecerista, considerando as reduções no preço do eculizumabe biossimilar, a economia poderia aumentar para mais de R\$ 115 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 61/2025 esteve aberta durante o período de 11/07/2025 a 21/07/2025 e recebeu 4 inscrições. No relato, o participante destacou ter iniciado tratamento para HPN em 2021 com eculizumabe. Após falha terapêutica, passou a utilizar o crovalimabe, apresentando melhoras dos sintomas e impacto positivo na qualidade de vida e na rotina.

Discussão do Comitê na apreciação inicial: Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, foram avaliadas conjuntamente tecnologias indicadas para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). A análise integrada foi realizada após solicitação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, que demandou avaliação conjunta das tecnologias ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacopana e iptacopana, considerando tratar-se de alternativas terapêuticas para a mesma condição clínica no âmbito do SUS. O Comitê discutiu principalmente as incertezas relacionadas ao impacto orçamentário, às premissas da avaliação econômica, aos preços futuros do eculizumabe diante da possível entrada de biossimilares a partir de 2027 e à implementação de PDPs. Também foram considerados os potenciais benefícios relacionados à comodidade posológica e à qualidade de vida dos pacientes.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de maio de 2026, deliberaram, por maioria simples, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do crovalimabe para o tratamento de pessoas com HPN. A decisão desfavorável fundamentou-se em incertezas econômicas e de impacto orçamentário, principalmente quanto à competitividade de preços das tecnologias avaliadas.

4. INTRODUÇÃO

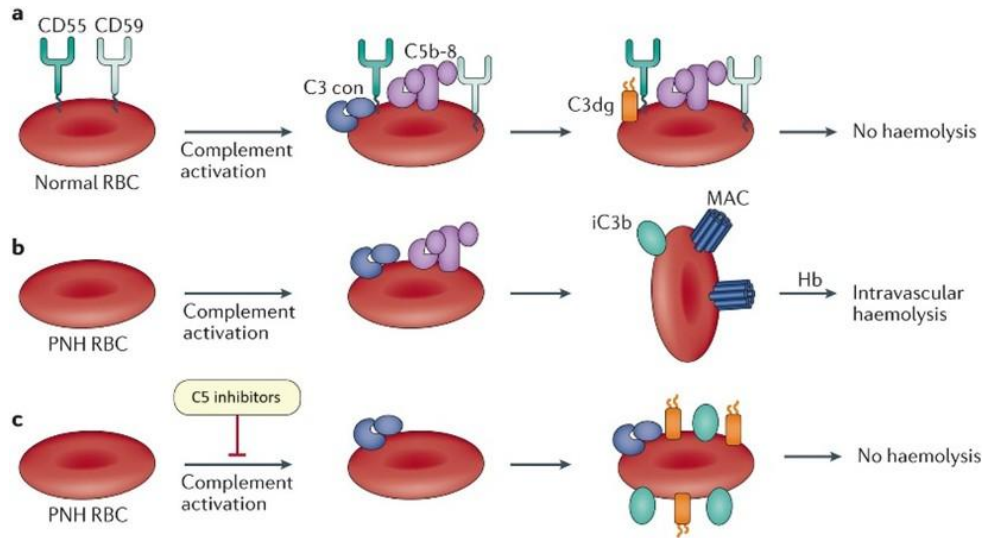
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica ultrarrara, caracterizada pela destruição anormal e recorrente das hemácias, processo conhecido como hemólise^{1,2}. A doença tem origem em uma mutação somática no gene PIG-A (fosfatidilinositol glicana classe-A), localizado no cromossomo X, adquirida em uma célula-tronco hematopoiética³. Essa mutação compromete a biossíntese de âncoras de glicofosfatidilinositol (GPI), estruturas essenciais para a fixação de diversas proteínas na superfície celular, incluindo os reguladores do sistema complemento CD55 e CD59².

A ausência dessas proteínas nas hemácias torna as células vulneráveis à ativação descontrolada do sistema complemento, componente do sistema imune inato^{1,4-6}. Como resultado, ocorre a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), por meio da via terminal do complemento^{7,8}. Esse processo resulta na hemólise e, por consequência, nas manifestações clínicas multissistêmicas da HPN⁴, que incluem sintomas como anemia, fadiga, dispneia, taquicardia, cefaleia, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, dor abdominal, disfagia e disfunção erétil. Os pacientes também podem apresentar comprometimento da função medular ou falência da medula óssea, além de eventos trombóticos⁹.

A hemólise ocorre predominantemente dentro dos vasos sanguíneos (hemólise intravascular), levando à liberação de hemoglobina na circulação (hemoglobinúria)⁴. A **Figura 1** ilustra os diferentes desfechos da ativação do complemento em hemácias normais e na HPN. Nas hemácias normais, a presença das proteínas reguladoras CD55 e CD59 bloqueia a formação do MAC, evitando a hemólise. Nas hemácias da HPN, a ausência dessas proteínas reguladoras permite a formação do MAC, resultando em hemólise intravascular com liberação de hemoglobina. Com a utilização de inibidores de C5, a cascata terminal do complemento é bloqueada e a hemólise intravascular é prevenida¹⁰. A hemoglobinúria prolongada leva a danos renais, incluindo uma tendência aumentada a infecções recorrentes do trato urinário¹¹⁻¹³. No entanto, esse sintoma se desenvolve em apenas aproximadamente um terço dos pacientes com HPN. A trombose venosa profunda é a manifestação clínica mais significativa da HPN^{2,4,14,15}.

Figura 1. Comparação entre hemácia normal e hemácia de paciente com HPN



Fonte: Adaptado de Hill et al., 2017¹⁰

Legenda: (a) nas hemácias normais, as proteínas CD55 e CD59 impedem a formação do MAC e evitam a hemólise; (b) na HPN, a ausência dessas proteínas permite a formação do MAC, resultando em hemólise intravascular; e (c) com o uso de inibidores de C5, como o eculizumabe, bloqueia-se a hemólise intravascular. **Notas:** *Normal RBC*: hemácia normal; *Complement activation*: ativação do complemento; *No haemolysis*: sem hemólise; *PNH RBC*: hemácia com HPN; *intravascular haemolysis*: hemólise intravascular; *C5 inhibitors*: inibidores de C5

A hemólise contínua e intensa leva à liberação de grandes quantidades de hemoglobina livre, que se liga de maneira rápida e irreversível ao óxido nítrico, reduzindo sua biodisponibilidade no organismo¹². A deficiência de óxido nítrico está associada à disfunção da musculatura lisa do trato gastrointestinal, caracterizada por dor abdominal, flatulência, distúrbios esofágicos e disfagia. Em homens, também pode contribuir para disfunção erétil. Além disso, a vasoconstrição provocada pela escassez de óxido nítrico pode causar hipertensão arterial, hipertensão pulmonar, microembolias pulmonares e alterações do fluxo sanguíneo em órgãos parenquimatosos^{4,12}.

Além disso, a depleção de óxido nítrico contribui para a ativação plaquetária ao induzir a expressão de moléculas pró-adesivas, como a P-selectina. Essa proteína participa tanto da agregação plaquetária quanto da amplificação da resposta inflamatória e pró-trombótica, ativando componentes, como o sistema complemento, o sistema trombina-antitrombina e a cascata da fibrina. Esse ambiente pró-coagulante estabelece uma predisposição significativa à formação de trombos, especialmente em sítios venosos profundos ou atípicos¹¹. Sem tratamento específico, a HPN pode evoluir para quadros graves e potencialmente fatais^{2,14,15}.

Essas alterações fisiopatológicas contribuem diretamente para o risco trombótico aumentado na HPN, que representa a principal causa de morbimortalidade na doença^{2,14,15}. A fisiopatologia da trombose é multifatorial, envolvendo a ativação do sistema complemento em associação com a cascata de coagulação, ativação plaquetária, hemólise mediada por complemento, liberação de hemoglobina livre e consumo de óxido nítrico. Outros fatores incluem níveis elevados do receptor solúvel do ativador do plasminogênio da uroquinase, disfunção endotelial, comprometimento da fibrinólise e liberação de mediadores inflamatórios^{4,16}.

A prevalência estimada da HPN está entre 1 e 38 casos por milhão de habitantes¹⁷⁻¹⁹. Em muitos casos, está associada a outras doenças hematológicas, como a anemia aplástica, e pode evoluir para síndromes mielodisplásicas ou leucemia mieloide aguda²⁰. Sem tratamento adequado, a sobrevida mediana dos pacientes é de 10 anos e cerca de 30% dos pacientes sobrevivem por 25 anos após o diagnóstico^{21,22}. No Brasil, foram registrados 675 casos da doença em 2023, com uma prevalência estimada de 1:237.000 habitantes, segundo dados de mundo real obtidos da coorte retrospectiva de Gualandro et al., (2023)¹⁷.

A doença afeta adultos em sua maioria, com cerca de 55% entre 30 e 59 anos, segundo dados do Registro Internacional de HPN^{23,24} e idade média de aproximadamente 40 anos ao início dos sintomas²⁵. A fadiga é o sintoma mais comum entre os pacientes com HPN, aparecendo em pelo menos 80% dos pacientes. Outros sintomas relevantes são dificuldades cognitivas e disfunção erétil em homens, que afetam cerca de 30% dos pacientes^{23,26}. Além das preocupações significativas associadas ao aumento dos riscos de danos em órgãos-alvo e mortalidade, as manifestações não fatais da HPN, em particular a fadiga grave e a necessidade de transfusão, têm um impacto negativo substancial na qualidade de vida dos pacientes, restringindo sua capacidade de realizar atividades cotidianas^{27,28}.

Diagnóstico

O diagnóstico da HPN é complexo, pois a presença de fatores de confundimento pode dificultar sua identificação. Nesses casos, a suspeita clínica bem fundamentada é essencial para direcionar a investigação diagnóstica por meio da citometria de fluxo²⁹. Como orientação geral, tanto diretrizes internacionais quanto o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde recomendam que sejam excluídas as causas mais comuns de anemia hemolítica e eventos tromboembólicos antes da investigação específica para HPN^{30,31}. A suspeita diagnóstica deve surgir diante de sintomas persistentes e desproporcionais, como fadiga severa, urina escura, dor abdominal intermitente, dispneia, disfagia, ou ainda, na presença de eventos trombóticos em locais atípicos^{2,30}.

Recomenda-se investigar HPN em pacientes com anemia aplástica, síndromes mielodisplásicas hipoplásicas ou citopenias inexplicadas; na presença de sinais laboratoriais de hemólise, como anemia normo/macro, reticulocitose, haptoglobina diminuída, bilirrubina e lactato desidrogenase (LDH) elevados, e teste de Coombs direto negativo; e diante de trombooses não provocadas ou em sítios incomuns, como veias hepáticas, esplâncnicas ou cerebrais^{2,30,32}.

O PCDT reforça e detalha esses critérios com foco na prática clínica nacional, destacando grupos específicos de pacientes com maior probabilidade de apresentar HPN³³⁻³⁵:

- pacientes com antiglobulina direta (teste de Coombs) negativa e evidências laboratoriais de hemólise (como LDH elevada, reticulocitose ou hemoglobinúria), desde que outras causas tenham sido excluídas³¹;

- ❖ O teste de Coombs direto, que deve ser negativo em casos de HPN, é útil para excluir hemólise autoimune e orientar a investigação diagnóstica³⁶.
 - ❖ A lactato desidrogenase (LDH) é o principal marcador laboratorial de hemólise intravascular na HPN. Nos ensaios clínicos, ele é utilizado como critério de inclusão, geralmente exigindo níveis elevados ($\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade) para caracterizar atividade hemolítica e definir elegibilidade. Além disso, a redução do LDH após o início do tratamento é um dos desfechos de eficácia mais relevantes, pois reflete o controle da hemólise mediada pelo complemento³⁷.
- indivíduos com anemia aplástica ou SMD hipoplásica com sinais de hemólise³¹;
 - pacientes com trombose em locais incomuns ou em idade inferior a 55 anos, nos quais não se identifica fator predisponente clássico³¹;
 - casos de trombose associada a citopenias (anemia, leucopenia ou trombocitopenia)³¹;
 - pacientes com doença renal crônica ou proteinúria inexplicadas³¹.

O exame confirmatório para HPN é a citometria de fluxo com alta sensibilidade³⁸, que permite a detecção precisa de clones de células hematopoiéticas deficientes em proteínas ancoradas por GPI, como CD55 e CD59. A identificação dessas células GPI-deficientes, especialmente nos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, confirma o diagnóstico e deve ser seguida por avaliação do tamanho clonal e da gravidade clínica^{38,39}.

A HPN pode ser classificada em três subtipos: HPN clássica, HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea e HPN subclínica³⁵, conforme descrito no **Quadro 1**.

Quadro 1. Classificação da HPN

Tipo de HPN	Características principais
HPN clássica	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de clones HPN sem outro distúrbio de falha da medula óssea. - Frequentemente há grande número de clones leucocitários no diagnóstico. - Hemólise intensa, com LDH elevada e reticulocitose. - Contagem de plaquetas e neutrófilos próxima dos níveis fisiológicos e presença de células normais na medula óssea.
HPN associada a distúrbios da medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> - Relacionada a anemia aplástica e síndromes mielodisplásicas. - Pequenos clones HPN podem persistir por anos e se expandir na recaída da doença. - Necessita de monitoramento contínuo dos clones, que podem permanecer estáveis, aumentar, reduzir ou desaparecer. - Pacientes costumam ser citopênicos, com medula óssea hipocelular, baixa contagem de reticulócitos e menor número de granulócitos.
HPN subclínica	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de pequenos clones HPN sem manifestações clínicas ou laboratoriais de hemólise ou trombose.

Fonte: Adaptado de PCDT HPN (2019)³¹.

4.2 Tratamento recomendado

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico é o único tratamento curativo disponível para a HPN, embora esteja associado a elevada morbimortalidade e, por isso, é reservado para casos específicos, como falência grave da medula óssea, evolução para síndromes mielodisplásicas ou leucemia, anemia aplástica grave e dependência transfusional significativa³¹.

As demais abordagens são voltadas ao controle dos sintomas e à prevenção de complicações. Entre as opções terapêuticas disponíveis no SUS estão os corticoides, androgênios, imunossupressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes e os anticorpos monoclonais inibidores do sistema complemento (inibidores de C5, como eculizumabe e ravulizumabe). Além do tratamento medicamentoso, as transfusões sanguíneas continuam sendo um componente essencial no manejo da doença, especialmente para o controle da anemia e da hemólise. Mesmo entre pacientes em uso de eculizumabe, cerca de 50% ainda necessitam de hemotransfusões³¹.

As principais metas terapêuticas incluem a redução da hemólise intravascular, bem como o tratamento e a prevenção de eventos tromboembólicos e outras manifestações clínicas associadas^{1,21,31}. Também são objetivos do uso dos medicamentos a melhora clínica, a atenuação da anemia, o aumento da qualidade de vida e a redução da necessidade transfusional³¹.

Benefícios esperados

Conforme estabelecido no PCDT da HPN, os principais parâmetros utilizados para mensurar os benefícios do tratamento incluem tanto desfechos de eficácia quanto de segurança clínica³¹. Entre os desfechos primários de eficácia, destacam-se:

- Independência transfusional em um período de seis meses após a primeira dose e no máximo três transfusões ao ano após esse período³¹;
- Redução da hemólise, evidenciada por LDH < 1,5 vezes o limite superior de referência três meses a partir da primeira dose do medicamento³¹.

Do ponto de vista da segurança, considera-se como parâmetro relevante a ausência de eventos tromboembólicos a partir do terceiro mês de tratamento³¹.

Além disso, o PCDT reconhece a importância da avaliação da qualidade de vida do paciente, recomendando seu monitoramento por meio do questionário FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), instrumento validado para medir a fadiga relacionada à doença crônica³¹. O FACIT-Fatigue é um instrumento

autorrelatado composto por 13 itens, desenvolvido para avaliar a intensidade da fadiga e seu impacto nas atividades funcionais do indivíduo. Cada item é pontuado de zero a quatro, totalizando até 52 pontos, sendo que pontuações mais altas indicam menor nível de fadiga^{40,41}.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

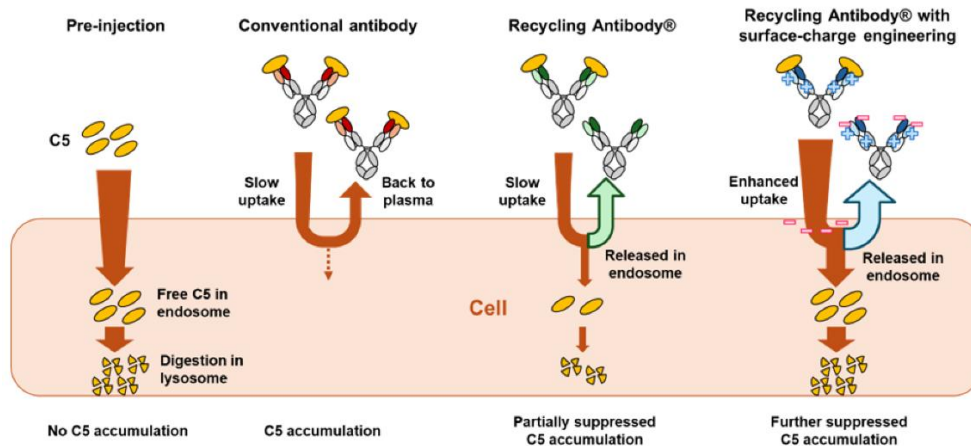
Crovalimabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido por meio de engenharia molecular que utiliza modificações no ponto isoelétrico, no receptor neonatal Fc (FcRn) e na afinidade pH-dependente⁴². Sua ação consiste na inibição da via terminal do sistema complemento, por meio da ligação específica à cadeia β da proteína C5⁴³. Essa interação impede a clivagem do C5 pela C5 convertase, bloqueando a ativação do complemento. Além de inibir a ativação do C5, o crovalimabe promove a captação do complexo C5-crovalimabe pelas células endoteliais e sua eliminação por meio de endossomos, preservando a reciclagem eficiente mediada pelo FcRn⁴⁴.

O crovalimabe apresenta diferenças em relação ao ravulizumabe. O ravulizumabe apresenta modificações em histidina que possibilitam uma ligação ravulizumabe-C5 dependente do pH. Além disso, o ravulizumabe ainda apresenta um mecanismo que prolonga a meia-vida do anticorpo através de uma reciclagem dos anticorpos⁴⁴. O crovalimabe, por sua vez, apresenta uma nova geração do anticorpo reciclador que soma a tecnologia presente no ravulizumabe a uma nova engenharia de carga superficial, o que possibilita um regime de administração subcutânea a cada 4 semanas, em volumes reduzidos e com potencial de autoadministração⁴²⁻⁴⁵.

A

Figura 2 ilustra a evolução do desenho molecular dos inibidores de C5. O eculizumabe, representado como anticorpo convencional, liga-se firmemente ao C5 e forma complexos estáveis que permanecem circulando no plasma, levando ao seu acúmulo e exigindo doses elevadas por via intravenosa a cada duas semanas. O ravulizumabe, classificado como reciclador de anticorpos, libera o C5 no ambiente ácido do endossomo, permitindo sua degradação e retornando à circulação para novos ciclos de neutralização, mecanismo que prolonga o intervalo de administração para oito semanas. O crovalimabe, mostrado como anticorpo de nova geração, associa a mesma reciclagem dependente de pH a uma engenharia de carga superficial, que acelera a captação celular e a eliminação dos complexos anticorpo-C5, evitando o acúmulo plasmático. Esse diferencial torna sua ação mais eficiente, viabilizando formulação subcutânea em alta concentração e aplicação a cada quatro semanas⁴⁴.

Figura 2. Mecanismos de ligação e depuração de C5 em eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe



Fonte: Sampei et al., 2024⁴⁴.

Legenda: *conventional antibody*: anticorpo convencional; *recycling antibody*: anticorpo reciclador; *recycling antibody with charge engineering*: anticorpo reciclador com engenharia de carga superficial; *c5 accumulation*: acúmulo de c5; *cellular uptake*: captação celular; *endosome*: endossomo; *lysosome*: lisossomo; *c5 degradation*: degradação de c5

O regime terapêutico de crovalimabe consiste em uma dose intravenosa inicial (dia 1), seguida por administrações subcutâneas (SC) em intervalos de quatro semanas⁴⁶. Devido à sua formulação com alta solubilidade e meia-vida prolongada, o medicamento é compatível com aplicações em pequeno volume^{47,48}. A administração das injeções subcutâneas pode ser realizada por pacientes ou cuidadores, fora do ambiente hospitalar, após treinamento adequado da técnica de injeção e autorização do médico responsável⁴⁶.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Crovalimabe
Nome comercial	Piasky®
Apresentação	Solução para infusão via intravenosa (IV) ou solução injetável via subcutânea (SC). Cada embalagem contém 1 (um) frasco-ampola de uso único contendo 340 mg de crovalimabe em 2 mL de solução.
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Genentech, Inc., South San Francisco, EUA ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha, importado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com HPN e peso corporal de pelo menos 40 kg.
Indicação proposta	Tratamento da HPN em pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5.
Posologia e forma de administração	<p>Dose de ataque: dose inicial administrada por infusão (IV), seguida de quatro doses adicionais semanais administradas por injeção (SC), nos dias 2, 8, 15 e 22. Recomenda-se que todas as doses de ataque sejam realizadas em estabelecimentos de saúde.</p> <p>Dose de manutenção: dose inicial no dia 29 e posteriormente a cada 4 semanas por injeção (SC). Para os pacientes que realizam a troca de tratamento com outro inibidor de complemento para crovalimabe, a primeira dose de ataque IV de crovalimabe deve ser administrada no momento da próxima administração programada do inibidor de complemento. A administração da infusão por via IV deve ser preparada e realizada por um profissional de saúde e a administração SC pode ser realizada pelo paciente ou cuidador.</p>
Patentes vigentes	Até o momento, não foram identificadas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)*.

Fonte: Bula Piasky⁴⁶ e Dossiê do demandante.

Nota: *Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Contraindicações

O trecho da bula em análise apresenta a seguinte redação: “O crovalimabe é contraindicado aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente do medicamento e pacientes com infecção por *Neisseria meningitidis* não solucionada. Pacientes que não foram vacinados contra *Neisseria meningitidis* também não devem usar o medicamento, a menos que estejam recebendo profilaxia antibiótica apropriada por pelo menos duas semanas após a vacinação”⁴⁶.

A forma como o texto está construído pode gerar ambiguidade quanto à sequência temporal entre vacinação, início do tratamento e uso da profilaxia antibiótica. Conforme dossiê do demandante, pacientes que não foram vacinados contra *Neisseria meningitidis* são contraindicados a receber o tratamento com crovalimabe, a menos que os riscos de adiar o tratamento com medicamento superem os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Nesses casos, o tratamento profilático com antibióticos adequados deve ser administrado desde o início do tratamento com crovalimabe

até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se, portanto, a reformulação do texto da bula, de modo a propiciar maior clareza sobre essa questão.

Hipersensibilidade

O crovalimabe pode causar reações de hipersensibilidade do tipo III (em pacientes que trocam de inibidor de C5), reações no local da infusão/injeção (incluindo anafilaxia) e imunogenicidade (formação de anticorpos que podem reduzir a eficácia). Em casos de reações graves, o tratamento deve ser imediatamente interrompido⁴⁶.

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento com crovalimabe sem o consentimento médico⁴⁶.

Cuidados e Precauções

Infecção Meningocócica

O uso de crovalimabe eleva o risco de infecções graves por *Neisseria meningitidis*. Por isso, é crucial que os pacientes recebam a vacina contra os sorotipos A, C, Y, W135 e, se disponível, contra o sorogrupo B, no mínimo duas semanas antes de iniciar o tratamento. Se a terapia com crovalimabe for urgente, as vacinas devem ser administradas o quanto antes, juntamente com a profilaxia antibiótica, que deve ser mantida por duas semanas após a vacinação. Além disso, é fundamental monitorar de perto os pacientes para identificar precocemente sinais de infecção meningocócica e tratá-los de imediato caso necessário⁴⁶.

Outras Infecções

O crovalimabe pode aumentar a vulnerabilidade a infecções por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, sendo recomendada a vacinação contra elas. Além disso, pacientes com infecções sistêmicas ativas devem ser cuidadosamente monitorados para identificar qualquer piora⁴⁶.

Reações de hipersensibilidade tipo III

Pacientes que trocam de outro inibidor de C5 para crovalimabe ou vice-versa têm risco de reações graves de hipersensibilidade tipo III. Monitoramento é necessário nos primeiros 30 dias após a troca⁴⁶.

Reações relacionadas à infusão ou injeção

Podem ocorrer reações como dor no local da injeção, eritema, dor de cabeça, mialgia e anafilaxia. Em caso de reação grave, o tratamento deve ser interrompido imediatamente⁴⁶.

Hemólise grave após descontinuação

Pacientes com HPN que descontinuarem crovalimabe devem ser monitorados para sinais de hemólise intravascular grave, como níveis elevados de LDH e reaparecimento de sintomas⁴⁶.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos antidroga (AADs) pode levar à perda de exposição e eficácia do crovalimabe. Pacientes devem ser monitorados para sinais clínicos de perda de eficácia⁴⁶.

Populações especiais

Gravidez

Os estudos sobre o uso do crovalimabe em mulheres grávidas são insuficientes para avaliar o risco associado ao medicamento à ocorrência de defeitos congênitos maiores, aborto espontâneo ou outros efeitos adversos maternos ou fetais. Usar apenas se o benefício superar os riscos. Monitoramento materno e fetal são recomendados⁴⁶.

Lactação

Não amamentar durante o tratamento e por nove meses após a última dose⁴⁶.

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose, mas eventos adversos podem ser mais frequentes devido a comorbidades⁴⁶.

Eventos adversos

As reações adversas ao crovalimabe podem ser causadas por infecções (como as do trato respiratório superior, urinário, nasofaringe, pneumonia, sepse, choque séptico, bacteremia e pielonefrite), reações imunológicas/hipersensibilidade (incluindo a reação mediada por complexos imunes do tipo III e hipersensibilidade geral). Outras causas incluem condições gerais, como febre, astenia e fadiga, reações no local da administração (dor de cabeça, reações à infusão ou injeção), problemas gastrointestinais como dor abdominal e diarreia, distúrbios musculoesqueléticos como artralgia, problemas de pele como erupção cutânea e, por fim, a imunogenicidade⁴⁶.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço para fins desta proposta de incorporação federal é de R\$ 36.700,00 por unidade do frasco, considerando um desconto de 53,58% sobre o Preço Fábrica com ICMS 18% (PF 18%) e de 40,85% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo com ICMS 18% (PMVG 18%), conforme apresentado no **Quadro 3**.

Quadro 3. Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PF 18%*	PMVG 18%*	Preço proposto para incorporação**	Redução do preço em relação ao PMVG 18%
Crovalimabe	Frasco ampola de 340 mg	R\$ 79.065,45	R\$ 62.042,66	R\$ 36.700,00	40,85%

Fonte: Elaboração própria. *Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) conforme lista de preços de 09/05/2025. **Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

5.2 Custo do tratamento

O custo do tratamento com crovalimabe no primeiro ano foi estimado em R\$ 1.211.100, considerando o esquema posológico recomendado para pacientes com peso entre 40 kg e 100 kg, e em R\$ 1.761.600 para pacientes com mais de 100 kg⁴⁶. No primeiro ano de tratamento, são previstas cinco doses de ataque, compostas por uma dose intravenosa inicial no dia 1 (1.000 mg para pacientes com 40 a 100 kg ou 1.500 mg para pacientes com mais de 100 kg) e quatro doses subcutâneas subsequentes de 340 mg nos dias 2, 8, 15 e 22 (**Quadro 4**)⁴⁶.

A partir do dia 29, inicia-se a fase de manutenção, com administração subcutânea de 680 mg para pacientes com 40 a 100 kg ou 1.020 mg para pacientes com mais de 100 kg, a cada quatro semanas⁴⁶. Dessa forma, são consideradas 13 doses de manutenção no primeiro ano, totalizando 18 administrações ao longo dos 12 meses (**Quadro 4**).

Quadro 4. Esquema de administrações do crovalimabe

Fase	Dia(s)	Via	Faixa de peso	Dose
Ataque	Dia 1	Intravenosa (IV)	40 - < 100 kg	1.000 mg
			≥ 100 kg	1.500 mg
Ataque	Dias 2, 8, 15 e 22	Subcutânea (SC)	Todos os pacientes	340 mg por dose
Manutenção	A partir do dia 29, a cada 4 semanas	Subcutânea (SC)	40 - < 100 kg	680 mg
			≥ 100 kg	1.020 mg

Fonte: Dossiê do demandante

Para os anos subsequentes, o custo anual do tratamento foi estimado em R\$ 954.200 para pacientes com peso

entre 40 kg e 100 kg, e em R\$ 1.431.300 para pacientes com mais de 100 kg, com base na administração exclusiva das 13 doses de manutenção, conforme a periodicidade mensal estabelecida no protocolo terapêutico (**Quadro 5**).

Quadro 5. Custo estimado do tratamento com crovalimabe

Parâmetro	40 - <100 kg	≥ 100 kg
Custo - dia 1 (IV)	R\$ 110.100,00	R\$ 183.500,00
Custo - SC (dias 2, 8, 15 e 22)	R\$ 146.800,00	R\$ 146.800,00
Custo total da fase de ataque	R\$ 256.900,00	R\$ 330.300,00
Custo por dose de manutenção (mensal)	R\$ 73.400,00	R\$ 110.100,00
Custo no 1º ano	R\$ 1.211.000,00	R\$ 1.761.600,00
Custo a partir do 2º ano (anual)	R\$ 954.200,00	R\$ 1.431.300,00

Fonte: Dossiê do demandante. Obs: Essas doses devem ser administradas conforme o cronograma indicado e ajustadas caso o peso corporal do paciente mude em 10% ou mais durante o tratamento⁴⁶.

Para efeitos de comparação, foram estimados também os custos com o tratamento com outros inibidores de C5, eculizumabe e ravulizumabe (**Quadro 6**).

Quadro 6. Custo estimado do tratamento com outros inibidores de C5

Medicamento/parâmetro	40 kg a 60 kg	> 60 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
RAVULIZUMABE			
Custo total da fase de ataque	R\$ 118.227,20	R\$ 133.005,60	R\$ 14.784,00
Custo por dose de manutenção (a cada 8 semanas)	R\$ 147.784,00	R\$ 162.562,40	R\$ 177.340,80
Custo no 1º ano (anual)	R\$ 1.152.715,20	R\$ 1.270.942,40	R\$ 1.389.169,60
Custo a partir do 2º ano (anual)	R\$ 886.704,00	R\$ 975.374,40	R\$ 1.064.044,80
ECULIZUMABE			
Custo total da fase de ataque		R\$ 120.653,60	
Custo por dose de manutenção (a cada 2 semanas)		R\$ 45.245,10	
Custo no 1º ano (anual)		R\$ 1.251.781,10	
Custo a partir do 2º ano (anual)		R\$ 1.176.372,60	

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante teve como objetivo primário responder à pergunta PICO “Crovalimabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna?”. A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante para busca e seleção dessas evidências foi estruturada conforme a **Figura 3**.

Figura 3. Questão elaborada pelo demandante e estruturada no formato PICO

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

Fonte: Dossiê do demandante.

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

O demandante realizou buscas sistematizadas com base na pergunta estruturada segundo o modelo PICO, utilizando estratégias aplicadas em três bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed e EMBASE, no dia 26 de maio de 2025. Complementarmente, foram conduzidas buscas manuais com o objetivo de recuperar publicações em formato de resumo que não haviam sido localizadas nas bases eletrônicas mencionadas. A estratégia de busca completa utilizada pelo demandante está disponível no Anexo 1.

Ao todo, foram identificadas 164 publicações. Após a exclusão de 81 estudos duplicados, 83 registros permaneceram para avaliação conforme os critérios de elegibilidade predefinidos. Desses, três estudos foram selecionados para leitura na íntegra e, posteriormente, incluídos pelo demandante no corpo de evidências do dossiê, conforme apresentado no

Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação do Parecerista sobre os estudos apresentados pelo demandante

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Autor, ano		
Röth A et al, 2024	x	
Scheinberg P et al., 2024	x	
Liu et al., 2023	x	

Fonte: Dossiê do demandante.

6.2 Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se pertinente atualizar a busca na literatura científica com o objetivo de identificar evidências adicionais que possam ter sido publicadas após a data das buscas originais. Foram incluídos estudos que abordassem desfechos de eficácia e segurança, contemplando ensaios clínicos de fase 3 e estudos observacionais, desde que publicados na íntegra. A pergunta PICO foi atualizada para incluir os desfechos de eficácia e segurança conforme estabelecido no PCDT da HPN (**Quadro 8**).

Quadro 8. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista.

População	Pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal de pelo menos 40 kg com hemoglobinúria paroxística noturna
Intervenção (tecnologia)	Crovalimabe
Comparador	Sem restrição
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: - Eficácia: transfusões evitadas; controle de hemólise; qualidade de vida (FACIT-score) - Segurança: eventos adversos (EAs) graves e não graves, trombose
Tipo de estudo	Ensaios clínicos de fase 3 e estudos observacionais, publicados na íntegra

Fonte: Elaboração própria.

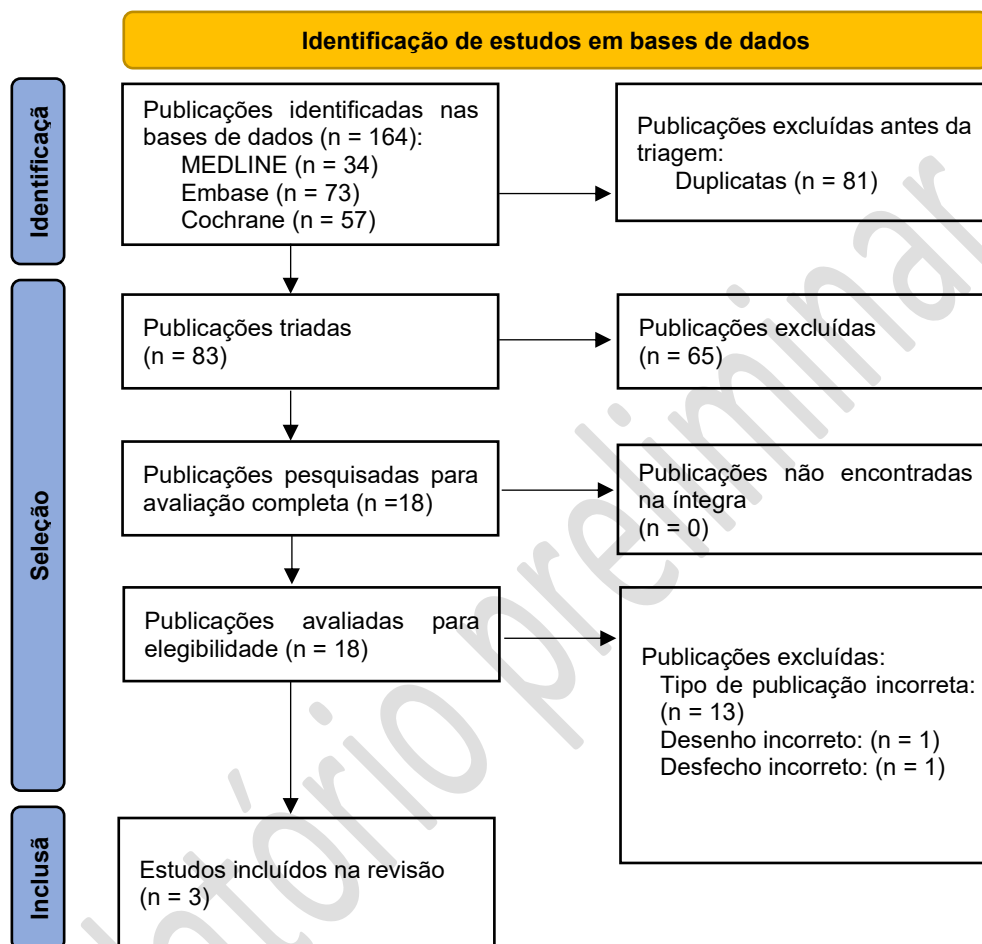
Pergunta: *Crovalimabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal de pelo menos 40 kg com hemoglobinúria paroxística noturna?*

A partir da pergunta PICO foi realizada uma busca sistematizada, em 18 de julho de 2025, nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase e The Cochrane Library. A estratégia original do demandante na base de dados PubMed assegurava a recuperação dos estudos relevantes, uma vez que a combinação com "AND" entre os termos da condição clínica não restringiu os resultados. Foram realizadas comparações entre a busca original e uma versão modificada substituindo os conectores "AND" por "OR", e ambas recuperaram o mesmo conjunto de referências. Assim, ficou demonstrado que a estratégia original não comprometeu a sensibilidade da busca, sendo considerada adequada pelo parecerista. Portanto, a busca original foi utilizada e atualizada para verificar a publicação de novos artigos, mantendo-se a estratégia original (Apêndices 2 e 3). Foram encontradas 181 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas e a triagem inicial (leitura de títulos e resumos), segundo os critérios de seleção, dois revisores independentes selecionaram 18 artigos para leitura completa (**Figura 4**). Os motivos detalhados da exclusão dos artigos estão disponíveis no **APÊNDICE 4** – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa.

Os estudos foram selecionados com base nos critérios pré-definidos do modelo PICO (População, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de Estudo). Durante o processo de triagem, os estudos que não atenderam a pelo menos um dos critérios estabelecidos foram excluídos na primeira inconsistência identificada.

Além disso, foram excluídos resumos de congressos, comentários, cartas ao editor, revisões narrativas e estudos sem texto completo disponível. Quando identificados múltiplos artigos derivados do mesmo estudo, foi considerada apenas a publicação com dados mais completos e recentes.

Figura 4. Fluxograma PRISMA



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ *et al.*, (2021)⁴⁹.

6.3 Evidências clínicas

Todos os artigos apresentados pelo demandante foram incluídos nesta análise crítica. Não foram incluídos outros artigos após a busca realizada pelo parecerista (Quadro 9).

Quadro 9. Estudos incluídos por meio da atualização da busca

Autor, ano	Tipo de estudo	Acrônimo
Scheinberg <i>et al.</i> , 2024 ⁵⁰	Ensaio clínico randomizado	COMMODORE 1
Röth <i>et al.</i> , 2024 ⁵¹	Ensaio clínico randomizado	COMMODORE 2
Liu <i>et al.</i> , 2023 ⁵²	Ensaio clínico braço único	COMMODORE 3

Fonte: Elaboração própria.

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Considerando os critérios estabelecidos na pergunta PICO, foram incluídos nesta análise três estudos que investigaram o uso de crovalimabe em pacientes com HPN: Scheinberg et al., 2024 (COMMODORE 1)⁵⁰, Röth et al., 2024 (COMMODORE 2)⁵¹ e Liu et al., 2023 (COMMODORE 3)⁵², também incluídos pelo demandante. Os três estudos adotaram alguns critérios de inclusão comuns, incluindo massa corporal maior ou igual a 40 kg e vacinação prévia contra *Neisseria meningitidis* (vacina meningocócica ACWY conjugada) nos três anos anteriores ao início do tratamento.

Os estudos avaliaram os resultados em relação à linha de base após 24 semanas de tratamento e o tempo mediano de acompanhamento variou entre 19,7 semanas e 32,0 semanas. O estudo COMMODORE 1⁵⁰ avaliou pacientes que haviam sido submetidos ao tratamento com eculizumabe, enquanto COMMODORE 2⁵¹ e COMMODORE 3⁵² avaliaram pacientes que não haviam recebido tratamento com outros inibidores de C5.

COMMODORE 1⁵⁰ e COMMODORE 2⁵¹ consistem em ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo o comparador o eculizumabe, e incluíram somente pacientes adultos maiores de 18 anos. O estudo COMMODORE 3⁵² permitiu a inclusão de pacientes pediátricos com 12 anos ou mais em um ensaio clínico de braço único. Entretanto, na prática, os participantes tinham entre 15 e 58 anos no estudo COMMODORE 3, que incluiu três adolescentes entre 15 e 18 anos. Sendo assim, a idade dos pacientes nos três estudos variou entre 15 e 81 anos para o crovalimabe e 17 a 78 anos para o eculizumabe nos três estudos.

Em COMMODORE 1⁵⁰, o processo de inclusão de pacientes foi encerrado antes de se alcançar a amostra originalmente prevista para o estudo. Segundo os autores, a decisão de encerrar a randomização no estudo COMMODORE 1 foi motivada pelo cenário terapêutico em rápida transformação da HPN. Quando o ensaio foi elaborado, previa-se incluir cerca de 200 pacientes nos braços randomizados, além de um grupo não randomizado. No entanto, à medida que novos tratamentos se consolidaram na prática clínica, a quantidade de pacientes disponíveis em uso de eculizumabe foi progressivamente reduzida. Conforme descrito pelos autores, essa diminuição inviabilizou o alcance do tamanho amostral planejado e comprometeu o poder estatístico necessário para responder de forma robusta às perguntas de eficácia. Assim, o estudo optou pela interrupção da randomização em novembro de 2022. Com essa alteração, a avaliação de segurança tornou-se o objetivo primário, e os desfechos de eficácia passaram a ser considerados exploratórios.

Dessa forma, no estudo COMMODORE 1, foram incluídos pacientes adultos em uso de doses aprovadas de eculizumabe por pelo menos 24 semanas antes da randomização (previamente tratados), apresentando LDH $\leq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade (ULN) no momento da triagem (baixa atividade da doença). Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber crovalimabe ou manter o tratamento com eculizumabe. O estudo também contou com um braço não randomizado para pacientes em uso de eculizumabe, porém, os detalhes desse grupo são

pouco explorados na publicação principal. Após a fase primária, os pacientes poderiam migrar para crovalimabe em extensão aberta. A população avaliável quanto à eficácia incluiu 39 e 37 pacientes dos grupos de crovalimabe e eculizumabe, respectivamente.

O COMMODORE 2⁵¹ foi um ECR aberto, multicêntrico, desenhado para avaliar a não inferioridade do crovalimabe em relação ao eculizumabe em pacientes adultos com HPN nunca expostos a inibidores de C5 (*naive*, virgens de tratamento). Todos os participantes deveriam apresentar LDH ≥ 2 vezes o ULN e sintomas ou sinais relacionados à HPN nos três meses anteriores, caracterizando uma população com doença ativa e não controlada. Os participantes foram randomizados na proporção 2:1 para crovalimabe ou eculizumabe, respectivamente, sendo o tratamento administrado conforme regimes aprovados. Os principais desfechos foram o controle da hemólise (LDH $\leq 1,5 \times$ ULN) e a evasão de transfusões. O protocolo também previa um braço descritivo e não randomizado para inclusão de pacientes pediátricos, mas a publicação principal apresenta apenas os dados referentes à população adulta.

O COMMODORE 3⁵² foi um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico e de braço único realizado na China, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do crovalimabe em pacientes com HPN nunca expostos a inibidores de C5 (*naive*). Foram incluídos pacientes com 12 anos ou mais, com LDH ≥ 2 vezes o ULN e histórico de pelo menos quatro transfusões de concentrado de hemácias nos 12 meses prévios, ou seja, indivíduos com doença ativa e dependência transfusional. O estudo incluiu três pacientes pediátricos entre os 51 participantes; os dados desses adolescentes foram analisados e descritos em conjunto com os adultos, não havendo relato de diferenças relevantes em termos de eficácia ou segurança neste subgrupo. Não houve braço comparador, e a ausência de grupo controle é justificada pelo contexto local de indisponibilidade de inibidores de C5 como padrão de cuidado na China no período do estudo.

As características dos estudos incluídos neste Relatório estão descritas no **Quadro 10**.

Quadro 10. Características dos estudos incluídos neste Relatório

Autor, ano	Acrônimo	População prevista	Desenho do estudo	Nº de participantes	Critérios de inclusão	Intervenção (n)	Comparador (n)	Tempo de acompanhamento (semanas)
Scheinberg et al., 2024 ⁵⁰	COMMODORE 1	Adultos (≥ 18 anos) que haviam recebido tratamento com eculizumabe (previamente tratados)	ECR	89	LDH ≤ 1,5x ULN	Crovalimabe (45) ^a	Eculizumabe (44) ^a	24
Röth et al., 2024 ⁵¹	COMMODORE 2	Adultos (≥ 18 anos) que não haviam recebido tratamento com outros inibidores de C5 (<i>naive</i>)	ECR	204	LDH ≥ 2x ULN	Crovalimabe (135)	Eculizumabe (69)	24
Liu et al., 2023 ⁵²	COMMODORE 3	Pacientes (≥ 12 anos) que não haviam recebido tratamento com outros inibidores de C5 (<i>naive</i>)	EC braço único	51	LDH ≥ 2x ULN	Crovalimabe (51)	n/a	32

Fonte: Elaboração própria. Notas: ^aA população avaliável quanto à eficácia incluiu 39 e 37 pacientes dos grupos de crovalimabe e eculizumabe, respectivamente.

Legenda: n (número de participantes); ECR (ensaio clínico randomizado); LDH (lactato desidrogenase); ULN (limite superior de referência, *upper limit of normal*); n/a (não se aplica)

6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Transfusões evitadas

Nos estudos avaliados, a proporção de pacientes que evitaram transfusões após o tratamento com crovalimabe foi semelhante à observada com eculizumabe nos estudos comparativos.

No estudo COMMODORE 1⁵⁰, realizado em pacientes adultos previamente tratados, 79,5% dos pacientes tratados com crovalimabe não necessitaram de transfusões, comparado a 78,4% dos tratados com eculizumabe, com uma diferença de 1,8 pontos percentuais (intervalo de confiança (IC) 95%: -16,7 a 19,9). No estudo de COMMODORE 2⁵¹, realizado em pacientes *naive*, 65,7% dos pacientes no grupo crovalimabe evitaram transfusões, comparado a 68,1% no grupo eculizumabe, resultando em uma diferença de -2,8 pontos percentuais (IC 95%: -15,7 a 11,1).

Quadro 11. Proporção de pacientes que alcançaram os resultados de transfusões evitadas nos estudos com braço comparador

Estudo	Transfusões evitadas % (n); IC 95%		Diferença
	Crovalimabe	Eculizumabe	
COMMODORE 1 ⁵⁰	79,5% (31); 63,1 – 90,1	78,4% (29); 61,3 – 89,6	1,8% (-16,7 – 19,9)
COMMODORE 2 ⁵¹	65,7% (80)	68,1% (47)	-2,8% (-15,7 – 11,1)

Fonte: Elaboração própria.

No estudo de braço único de COMMODORE 3⁵², que não incluiu grupo controle, 51% dos pacientes não necessitaram de transfusões após o início do tratamento com crovalimabe, em contraste com 0% no período basal. A diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Quadro 12. Proporção de pacientes que alcançaram os resultados de transfusões evitadas no estudo sem braço comparador

Estudo	Transfusões evitadas % (n); IC 95%		Diferença
	Linha de base	Após 24 semanas	
COMMODORE 3 ⁵²	0*; 36,8 – 65,1	51,0% (26)	51,0% (34,3 – 65,1) $p < 0,0001$

Fonte: Elaboração própria. *Na linha de base, todos os pacientes necessitavam de transfusões.

Controle de hemólise

Em relação ao controle da hemólise ($LDH \leq 1,5 \times ULN$), os três estudos relataram taxas acima de 75% de resposta (proporção de pacientes). Em COMMODORE 1, a proporção de pacientes tratados com crovalimabe que apresentaram controle da hemólise foi de 92,9% (IC 95%: 86,6 a 96,4). No grupo eculizumabe, essa proporção foi de 93,7% (IC 95%: 87,3 a 97,0), com *odds ratio* de 0,88 (IC 95%: 0,28 a 2,77)⁵⁰.

No estudo COMMODORE 2, as proporções de pacientes com controle da hemólise foram de 79,3% com crovalimabe e 79,0% com eculizumabe (*odds ratio*: 1,0; IC 95%: 0,6 a 1,8)⁵¹.

No COMMODORE 3, a taxa de controle da hemólise com crovalimabe foi de 78,7% (IC 95%: 67,8 a 86,6), sem grupo comparador⁵².

Quadro 13. Taxas de controle de hemólise entre os pacientes

Estudo	Controle de hemólise % (IC 95%)		Odds ratio
	Crovalimabe	Eculizumabe	
COMMODORE 1 ⁵⁰	92,9 (86,6 – 96,4)	93,7 (87,3 – 97,0)	0,88 (0,28 – 2,77)
COMMODORE 2 ⁵¹	79,3	79,0	1,0 (0,6 – 1,8)

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 14. Taxas de controle de hemólise entre os pacientes

Estudo	Controle de hemólise % (IC 95%)		Odds ratio
	Linha de base	Após 24 semanas	
COMMODORE 3 ⁵²	NR	78,7 (67,8 – 86,6)	n/a

Fonte: Elaboração própria.

Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida do paciente foi realizada por meio do questionário FACIT-Fatigue, instrumento validado para medir fadiga relacionada à doença crônica.

O estudo COMMODORE 1 relatou uma diferença média em relação ao baseline de +1,1 pontos no grupo crovalimabe (IC 95%: -1,5 a 3,7), enquanto no grupo eculizumabe houve uma redução média de -2,6 pontos (IC 95%: -5,4 a 0,1), com diferença entre os grupos de 3,7 pontos (IC 95%: 0,1 a 7,4)⁵⁰.

Em COMMODORE 2, a melhora média no escore foi de 7,8 pontos no grupo crovalimabe (IC 95%: 6,5 a 9,0) e de 5,2 pontos no grupo eculizumabe (IC 95%: 3,4 a 6,9), com uma diferença entre os grupos de 2,6 pontos (IC 95%: 0,7 a 4,6). Além disso, 58,6% dos pacientes tratados com crovalimabe apresentaram melhora de 5 ou mais pontos, comparado a 54,5% no grupo eculizumabe⁵¹.

No estudo COMMODORE 3 a pontuação média de fadiga no baseline foi de 31,8 (IC 95%: 29,3–34,3), e 71% dos pacientes alcançaram melhora de pelo menos cinco pontos após o tratamento com crovalimabe⁵².

Quadro 15. Qualidade de vida avaliada pela escala FACIT-score nos estudos COMMODORE 1 e 2

Estudo	Linha de base		Diferença em relação à linha de base		Diferença entre grupos	Melhora ≥ 5 pontos	
	Crovalimabe	Eculizumabe	Crovalimabe	Eculizumabe		Crovalimabe	Eculizumabe
COMMODORE 1 ⁵⁰	NR	NR	1,1 (-1,5 – 3,7)	-2,6 (-5,4 – 0,1)	3,7 (0,1 – 7,4)	NR	NR
COMMODORE 2 ⁵¹	NR	NR	7,8 (6,5 – 9,0)	5,2 (3,4 – 6,9)	2,6 (0,7 – 4,6)	75 (58,6%)	36 (54,5%)

Fonte: autoria própria.

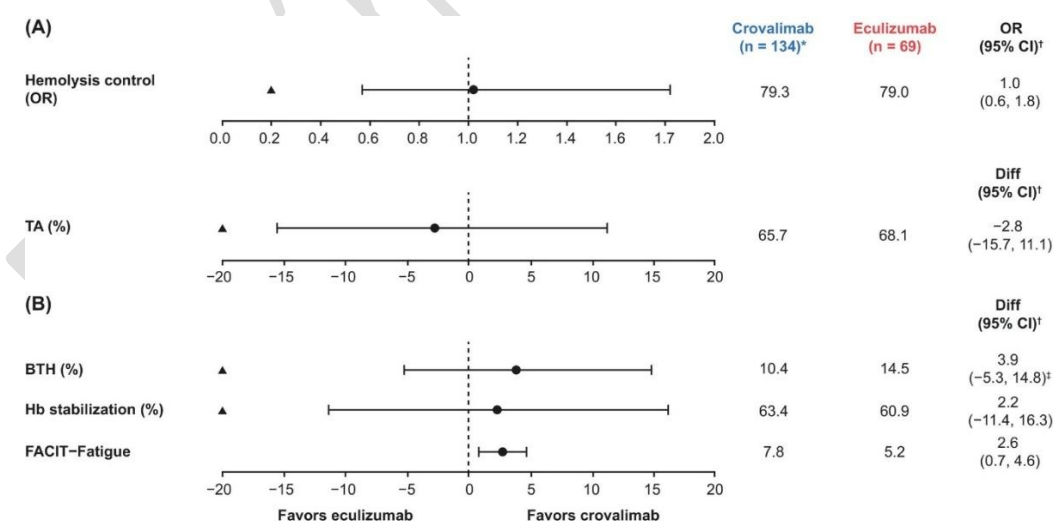
Quadro 16. Qualidade de vida avaliada pela escala FACIT-score no estudo COMMODORE 3

Estudo	Linha de base	Diferença em relação à linha de base	Melhora ≥ 5 pontos
COMMODORE 3 ⁵²	31,8 (29,3 – 34,3)	8,8 (6,5 – 9,0)	71%

Fonte: autoria própria.

A **Figura 5** apresenta a descrição gráfica do tratamento para os desfechos de controle de hemólise, transfusões evitadas, hemólise de escape, estabilização de hemoglobina e qualidade de vida do estudo COMMODORE 2.

Figura 5. Efeito do tratamento para os desfechos de eficácia no estudo COMMODORE 2



Fonte: COMMODORE 2⁵¹.

Notas: Abreviações: BTH – hemólise de escape; Diff – diferença; Hb – hemoglobina; LDH – desidrogenase láctica; TA – taxa de transfusões evitadas.

(A) A diferença de tratamento (Diff [IC 95%]) é estimada para crovalimabe em comparação com eculizumabe. Para o desfecho de controle da hemólise, é apresentada a razão de chances (odds ratio) estimada com IC de 95%. Para o desfecho de evasão transfusional (TA), as diferenças de tratamento estimadas baseiam-se nas diferenças ponderadas em porcentagem, com IC de 95%. **(B)** Para os desfechos secundários hemólise de escape (BTH) e estabilização da hemoglobina, a Diff (IC 95%) é baseada nas diferenças ponderadas

estimadas em porcentagem com IC de 95%. Para o desfecho FACIT-Fatigue, a Diff (IC 95%) baseia-se nas diferenças estimadas na mudança média ajustada do valor basal até a semana 25, com IC de 95%.

Um paciente não apresentou avaliação de LDH após o início do tratamento; portanto, apenas 134 pacientes foram incluídos na análise de eficácia.

† Triângulo preto indica a margem de não inferioridade. ‡ A diferença de tratamento é estimada para crovalimabe versus eculizumabe, exceto para o desfecho BTH, no qual a diferença é estimada para eculizumabe versus crovalimabe.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Nos três estudos que avaliaram o crovalimabe para HPN foram registrados eventos adversos em ambos os grupos de tratamento, com incidência variando conforme o desenho do estudo. Os eventos mais frequentes envolveram reações relacionadas à infusão, alterações laboratoriais hematológicas e infecções. Eventos adversos graves também foram observados, com predominância de infecções e alterações laboratoriais, enquanto registros de óbitos e descontinuações por eventos adversos foram pouco frequentes e, quando presentes, classificados como não relacionados ao tratamento em investigação⁵⁰⁻⁵².

Os estudos incluídos nessa análise indicam que o crovalimabe apresenta um perfil de segurança geralmente comparável ao eculizumabe, com taxas similares de eventos adversos totais. No entanto, principalmente no COMMODORE 1 (que incluiu pacientes que já utilizavam outros inibidores de C5), o grupo crovalimabe apresentou uma maior incidência de eventos adversos graves (grau 3-4) e eventos relacionados ao tratamento, como reações de complexo imune e reações no local de injeção, que não foram observados com eculizumabe. As infecções foram frequentes em ambos os tratamentos, mas as infecções graves foram menos comuns com o crovalimabe nos estudos⁵⁰⁻⁵². No estudo COMMODORE 2 (que incluiu pacientes *naïve* de tratamento com inibidores de C5), o grupo crovalimabe apresentou, visualmente, menos eventos adversos de graus 3 e 4. É importante destacar que não foram empregados testes estatísticos para avaliar a significância das diferenças entre as frequências. O estudo de COMMODORE 3 destacou uma alta taxa de infecções do trato respiratório superior, possivelmente devido à população avaliada com alto comprometimento basal, mas sem eventos que levaram à descontinuação do tratamento⁵². A autoadministração do crovalimabe demonstrou-se viável e segura, sem complicações relatadas⁵⁰⁻⁵².

No estudo COMMODORE 1, eventos adversos foram relatados em 77% dos pacientes do grupo crovalimabe e em 67% do grupo eculizumabe. Entre os participantes que receberam crovalimabe, os eventos mais frequentes foram pirexia (16%), infecção por COVID-19 (14%) e reações relacionadas à infusão (14%). No grupo eculizumabe, o evento mais comum foi infecção por COVID-19 (17%). Eventos adversos graves foram registrados em 14% dos pacientes tratados com crovalimabe e em 2% dos tratados com eculizumabe, predominando infecções como pneumonia e nasofaringite. Não foram observados óbitos ou descontinuações do tratamento devido a eventos adversos no período primário. Um caso de acidente isquêmico transitório foi registrado no grupo eculizumabe, considerado não relacionado ao tratamento⁵⁰.

Quadro 17. Eventos adversos entre crovalimabe e eculizumabe no estudo COMMODORE 1⁵⁰

Categoria de Evento	Crovalimabe (n=44)	Eculizumabe (n=42)
Eventos Adversos totais	77% (34)	67% (28)
Eventos Adversos grau 3/4	18% (8)	2% (1)
Eventos Adversos graves	14% (6)	2% (1)
Eventos relacionado ao tratamento	32% (14)	0% (0)
Reações de complexo imune	16% (7)	n/a
Reações no local de injeção	9% (4)	n/a
Reações relacionadas à infusão	14% (6)	0% (0)
Infecções	41% (18)	36% (15)
Infecções Graves	7% (3)	2% (1)

Fonte: autoria própria.

No estudo COMMODORE 2, eventos adversos foram relatados em 77,8% dos pacientes tratados com crovalimabe e em 79,7% dos tratados com eculizumabe. As reações relacionadas à infusão foram os eventos mais comuns em ambos os grupos (15,6% no crovalimabe e 13,0% no eculizumabe), seguidas por diminuição de neutrófilos (12,6% e 10,1%, respectivamente) e leucócitos (11,9% e 10,1%). Hipocalemia e infecção do trato respiratório superior também estiveram entre os eventos frequentes. Eventos adversos graves foram observados em 10,4% dos pacientes do grupo crovalimabe e em 13% do grupo eculizumabe, principalmente infecções e alterações hematológicas. Foram registrados dois óbitos no grupo crovalimabe (1,5%) e um no grupo eculizumabe (1,4%), todos classificados como não relacionados ao tratamento. Eventos tromboembólicos ocorreram em ambos os grupos, sempre em pacientes que vieram a óbito e sem relação causal estabelecida⁵¹.

Quadro 18. Eventos adversos entre crovalimabe e eculizumabe no estudo COMMODORE 2⁵¹

Categoria de Evento	Crovalimabe (n=135)	Eculizumabe (n=69)
Eventos Adversos totais	77,8% (105)	79,7% (55)
Eventos Adversos grau 3/4	17,8% (24)	24,6% (17)
Eventos Adversos graves	10,4% (14)	13% (9)
Eventos relacionado ao tratamento	33,3% (45)	34,8% (24)
Reações de complexo imune	3% (4)	1,4% (1)
Reações no local de injeção	5,2% (7)	0% (0)
Reações relacionadas à infusão	15,6% (21)	13% (9)
Infecções	23,7% (32)	36,2% (25)
Infecções Graves	3% (4)	7,2% (5)

Fonte: autoria própria.

No estudo COMMODORE 3 (Liu et al., 2023), 98% dos pacientes tratados com crovalimabe apresentaram pelo menos um evento adverso, sendo a maioria alterações laboratoriais já presentes ou associadas à doença de base. Entre os eventos clínicos, infecção do trato respiratório superior foi o mais frequente (47%), seguida de aumento de peso (12%) e cefaleia (4%). Eventos adversos graves ocorreram em 8% dos pacientes, com um caso (bacteremia) considerado

relacionado ao tratamento. Não houve descontinuações do tratamento por eventos adversos, e um óbito foi registrado (hematoma subdural secundário a queda), classificado como não relacionado à intervenção em estudo⁵².

Quadro 19. Eventos adversos no estudo COMMODORE 3⁵² (braço único)

Evento Adverso	Crovalimabe (n=51)
Eventos adversos totais	98% (50)
Eventos adversos grau 3-4	24% (12)
Eventos adversos graves	8% (4)
Eventos relacionados ao tratamento	76% (39)
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento	2% (1)
Eventos que levaram à descontinuação	0% (0)
Eventos adversos fatais	2% (1) †
Reações no local de injeção	n/a
Infecções	47% (24) α
Infecções graves	2% (1) μ

Fonte: autoria própria

Eventos tromboembólicos

Com relação aos eventos tromboembólicos, não foram observados casos entre os pacientes tratados com crovalimabe durante o acompanhamento primário nos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 3. No estudo COMMODORE 2, um evento tromboembólico foi registrado em cada grupo de tratamento, ambos em pacientes que evoluíram para óbito e sem relação causal estabelecida com o tratamento^{50,51}.

6.3.4 Considerações importantes

Nos três estudos analisados, a autoadministração de crovalimabe ou sua administração por um cuidador foi permitida a partir da nona semana de tratamento, condicionada a treinamento prévio e confirmação de proficiência por um profissional de saúde. Entre as semanas 9 e 25, a maioria das administrações subcutâneas foi realizada por profissionais de saúde, com variações entre os estudos. Em COMMODORE 1 de 84,2% a 88,4% das aplicações foram feitas por profissionais, enquanto entre 11,6% e 15,8% foram realizadas por pacientes ou cuidadores⁵⁰. Em COMMODORE 2 essa proporção variou de 69,0% a 82,9% para profissionais de saúde e de 17,1% a 31,0% para pacientes ou cuidadores⁵¹. No estudo de COMMODORE 3 a autoadministração foi inicialmente menos frequente, variando de 3,9% a 38,0% no mesmo período⁵².

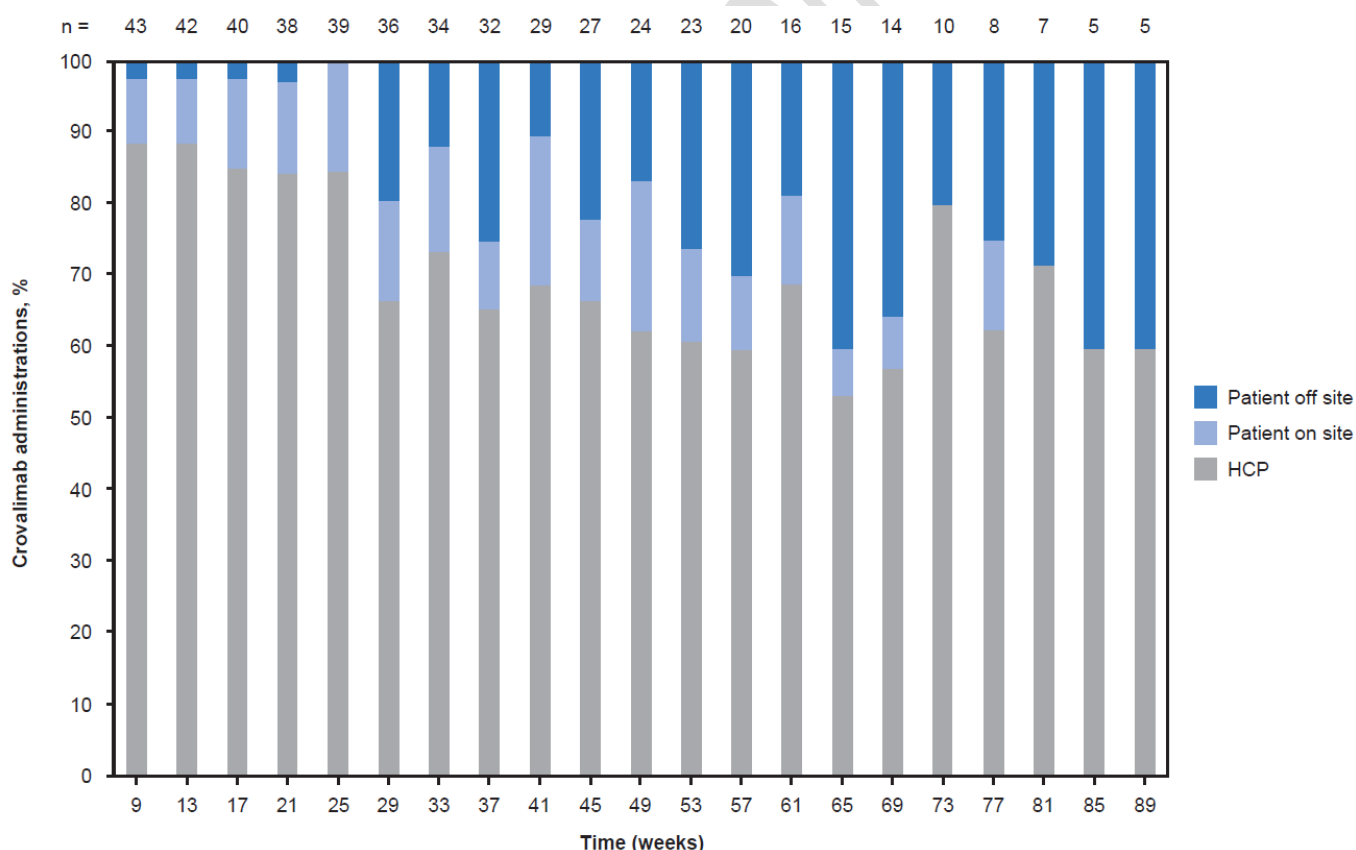
Nos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 2, foi observada uma tendência inicial de predominância da administração por profissional de saúde, com aumento progressivo das administrações realizadas pelo paciente,

especialmente fora do ambiente hospitalar, a partir das semanas intermediárias do acompanhamento, conforme descrito nas Figuras 6 e 7.

É importante destacar que o estudo teve fase principal de acompanhamento até a semana 24; após esse período, os dados referem-se apenas ao seguimento prolongado. Nessa fase estendida, observou-se redução progressiva do número de participantes em acompanhamento, chegando a menos de 10% da coorte inicial na semana 89, o que impossibilita conclusões definitivas sobre a sustentabilidade da autoadministração em longo prazo^{50,51}.

Em relação à segurança, os resultados foram consistentemente positivos em todos os estudos. Não foram registrados erros de medicação atribuíveis à autoadministração, nem eventos adversos locais significativos ou necessidade de ajustes posológicos relacionados ao método de administração.

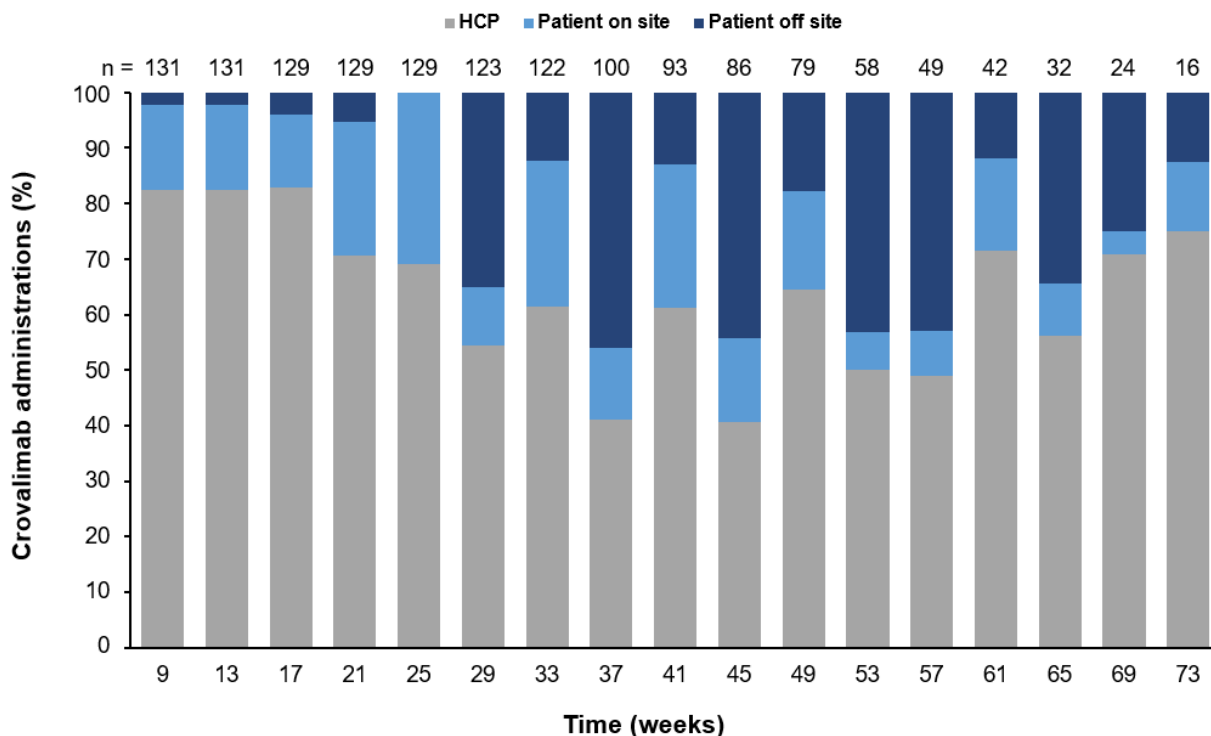
Figura 6. Administrações de crovalimabe a partir da Semana 9 realizadas pelo paciente no local do estudo ou fora dele, ou por profissional de saúde no estudo COMMODORE 1



Fonte: Material suplementar (COMMODORE 1)⁵⁰.

Nota: HCP, sigla em inglês para *healthcare professional*). Os dados estão disponíveis até a Semana 109, mas foram truncados na Semana 89, a partir da qual os dados estavam disponíveis para menos de 10% dos 43 pacientes.

Figura 7. Administrações de crovalimabe a partir da Semana 9 realizadas pelo paciente no local do estudo ou fora dele, ou por profissional de saúde no estudo COMMODORE 2



Fonte: Material suplementar (COMMODORE 2)⁵¹.
 Nota: HCP, sigla em inglês para *healthcare professional*.

No estudo de COMMODORE 3, o aumento ultrapassou 90% nas semanas 29, 37 e 45, período em que não foram necessárias visitas presenciais para administração do medicamento⁵².

Nenhum dos estudos relatou erros de medicação atribuíveis à autoadministração ou à administração por cuidadores. Também não foram observadas reações adversas relacionadas ao local de injeção ou necessidade de ajustes de dose associadas à via de administração domiciliar.

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

O demandante utilizou a ferramenta GRADEpro (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para a avaliação da qualidade da evidência dos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 2. Conforme dossiê do demandante, o estudo COMMODORE 3 não foi considerado por se tratar de estudo de braço único. A avaliação da certeza global da evidência foi moderada para ambas as populações: pacientes previamente tratados com inibidores de C5 (COMMODORE 1) e outra para os pacientes sem tratamento prévio com inibidores de C5 (COMMODORE 2).

A avaliação da qualidade da evidência pelo parecerista também foi realizada por meio da ferramenta GRADEpro para a avaliação da qualidade da evidência dos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 2 (**Figuras Figura 10 e Figura**

11). Para o estudo COMMODORE 1, a certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos avaliados, em razão de dois fatores principais: modificação substancial no protocolo original durante sua condução, com encerramento antecipado da randomização e consequente alteração do objetivo primário de eficácia para segurança; e redução progressiva no número de pacientes em tratamento com eculizumabe, o que levou ao encerramento da randomização em novembro de 2022, antes de atingir o número planejado de aproximadamente 200 participantes nos braços randomizados e 50 no braço não randomizado.

Para o estudo COMMODORE 2, a certeza da evidência foi classificada como moderada para todos os desfechos, em função do risco de viés classificado como algumas preocupações para o desfecho qualidade de vida e imprecisão associada à amplitude dos intervalos de confiança para os demais desfechos.

Na análise do parecerista, não foi considerado o estudo COMMODORE 3, por se tratar de estudo de braço único.

Figura 8. Classificação da qualidade de evidência para o crovalimabe comparado a eculizumabe para HPN em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 (COMMODORE 1)

Avaliação da certeza da evidência							Certeza	Importância
Desfechos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Tranfusões evitadas	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Controle de hemólise	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Qualidade de vida	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Eventos adversos	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE

Fonte: autoria própria. **Notas:** a. Modificação substancial no protocolo original durante sua condução, com encerramento antecipado da randomização e consequente alteração do objetivo primário de eficácia para segurança. b. O estudo COMMODORE 1 foi planejado para incluir aproximadamente 200 participantes nos braços randomizados e cerca de 50 em um braço não randomizado. Devido à redução progressiva no número de pacientes em tratamento com eculizumabe, a randomização foi encerrada em novembro de 2022. Imprecisão associada à amplitude dos intervalos de confiança, que incluem tanto benefício quanto ausência de efeito, sem alcançar significância estatística, em razão do número limitado de participantes e eventos.

Figura 9. Classificação da qualidade de evidência para o crovalimabe comparado a eculizumabe para HPN em pacientes virgens de tratamento com inibidores de C5 (naive) (COMMODORE 2)

Avaliação da certeza da evidência							Certeza	Importância
Desfechos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Tranfusões evitadas	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Avaliação da certeza da evidência							Certeza	Importância
Desfechos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Controle de hemólise	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Qualidade de vida	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Fonte: autoria própria. **Notas:** c. Risco de viés classificado como algumas preocupações. d. Imprecisão associada à amplitude dos intervalos de confiança, que incluem tanto benefício quanto ausência de efeito, sem alcançar significância estatística.

6.5 Análise de risco de viés

Para análise do risco de viés do ECR, o demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 (em inglês, *Risk of Bias in randomized clinical trials*), na qual foram analisados os domínios processo de randomização (em Inglês, *randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (em Inglês, *deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (em Inglês, *missing outcome data*), mensuração do desfecho (em Inglês, *measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (em Inglês, *selection of the reported result*) e viés geral (em Inglês, *overall bias*). O demandante utilizou a ferramenta para os três estudos, contudo, no domínio 1 do RoB 2 considerou que não seria possível utilizar a ferramenta para o estudo COMMODORE 3, por se tratar de um estudo de braço único. O domínio 2 apresentou para todos os desfechos avaliados algumas preocupações relativas ao desenho de estudo (estudo aberto - COMMODORE 1 e 2) e ausência de grupo controle (COMMODORE 3).

Na avaliação geral do demandante, para todos os desfechos avaliados, o risco de viés para os estudos COMMODORE 1 e 2 apresenta algumas preocupações e para o estudo COMMODORE 3 um risco de viés alto, pelos motivos supracitados. O parecerista identificou uma divergência entre a descrição textual e a representação gráfica do risco de viés geral no dossiê. Enquanto no texto o demandante classificou o estudo COMMODORE 3 como de alto risco de viés, a figura correspondente (**Figura 10**) apresenta a avaliação como risco moderado.

Figura 10. Análise do risco de viés realizada pelo demandante

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante

Conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, a avaliação do risco de viés nos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 2 foi realizada por meio da ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0). Estudos sem braço comparador, – ou seja, *single arm* – ainda não possuem uma ferramenta específica para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés validada recomendada pela Colaboração Cochrane ou pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. Por isso, partiu-se da premissa de que o COMMODORE 3 apresentou alto risco de viés.

No estudo COMMODORE 1, no domínio “Viés devido a desvios das intervenções pretendidas”, o estudo foi avaliado como alto risco de viés, pois houve modificação substancial no protocolo original durante sua condução, com encerramento antecipado da randomização e consequente alteração do objetivo primário de eficácia para segurança. Segundo os autores, a randomização foi encerrada antecipadamente devido à redução progressiva do número de pacientes em uso de eculizumabe, o que inviabilizou o recrutamento planejado para os braços randomizados e comprometeu o poder estatístico para avaliar eficácia. Essa mudança compromete a comparabilidade entre os grupos

originalmente planejados e pode ter influenciado a exposição diferencial às intervenções, reduzindo a robustez das estimativas de efeito e a validade interna das conclusões.

Figura 11. Análise do risco de viés pelo parecerista

ID do estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
COMMODORE 1	crovalimabe	eculizumabe	Tranfusões evitadas	!	-	+	+	!	-
COMMODORE 1	crovalimabe	eculizumabe	Controle de hemólise	!	-	+	+	!	-
COMMODORE 1	crovalimabe	eculizumabe	Qualidade de vida	!	-	+	-	+	-
COMMODORE 1	crovalimabe	eculizumabe	Eventos adversos gerais e graves	!	-	+	!	+	-
COMMODORE 2	crovalimabe	eculizumabe	Tranfusões evitadas	!	+	+	+	+	!
COMMODORE 2	crovalimabe	eculizumabe	Controle de hemólise	!	+	+	+	+	!
COMMODORE 2	crovalimabe	eculizumabe	Qualidade de vida	!	+	+	!	+	!
COMMODORE 2	crovalimabe	eculizumabe	Eventos adversos gerais e graves	!	+	+	!	+	!

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Dados perdidos do desfecho
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

Fonte: autoria própria.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em conjunto, os três estudos incluídos nesta avaliação indicam que o medicamento crovalimabe demonstra a capacidade de controlar a hemólise em pacientes com HPN, além de evitar transfusões e apresentar ganhos relacionados à qualidade de vida. Os resultados, em conjunto, reforçam a hipótese de não inferioridade do medicamento quando comparado ao eculizumabe, conforme evidenciado nos ensaios clínicos randomizados COMMODORE 1 e COMMODORE 2^{50,51}. Em relação aos efeitos indesejáveis, no estudo que incluiu pacientes que utilizavam, previamente, outros inibidores de C5, aparentemente, o crovalimabe apresentou maiores índices de eventos adversos, incluindo reações relacionadas à infusão, infecções e alterações laboratoriais hematológicas⁵⁰. No estudo que incluiu pacientes virgens (*naive*) de tratamento, o grupo crovalimabe apresentou, aparentemente, mesma frequência de eventos adversos totais e menos eventos adversos graus 3, 4 e graves⁵¹. Não foram registrados eventos que levaram à descontinuação do tratamento em decorrência de efeitos adversos nos estudos analisados. Foram relatados dois óbitos, sendo um no grupo eculizumabe no estudo COMMODORE 2⁵¹ e um no grupo crovalimabe no estudo de braço único COMMODORE 3⁵². Todos esses eventos foram classificados como não relacionados à intervenção.

A avaliação da não inferioridade do crovalimabe em relação ao eculizumabe em pacientes previamente tratados com outros inibidores de C5 pode apresentar algumas limitações, dado que no COMMODORE 1 a eficácia foi investigada apenas de forma exploratória em indivíduos com doença controlada, em razão das mudanças no protocolo e do recrutamento limitado.

No que se refere à administração, o crovalimabe oferece a possibilidade de aplicação subcutânea, com intervalos ampliados entre as doses e potencial para autoadministração pelo paciente, tanto em ambiente clínico

quanto domiciliar. Essa característica pode representar um diferencial em termos de potencial conveniência e potencial redução da necessidade de visitas presenciais aos serviços de saúde para administração do medicamento. Os estudos disponíveis apresentam fase de tratamento/intervenção com duração máxima de 24 semanas. Após esse período, os dados referem-se apenas ao seguimento, no qual houve redução progressiva do número de pacientes acompanhados. Esse cenário limita a interpretação sobre o padrão de uso e a adesão à autoadministração em períodos mais prolongados.

Relatório preliminar

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Segundo o demandante, há evidências que demonstram que os três inibidores de C5 possuem eficácia e segurança semelhantes^{50,51,53-55}. Com base nisso, o demandante elaborou uma análise de custo-minimização (ACM) para estimar o custo incremental da tecnologia avaliada para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com mais de 13 anos e pelo menos 40 kg com HPN virgens ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5. Na análise, o crovalimabe foi comparado com o eculizumabe e com o ravulizumabe.

7.1.1 Descrição do modelo

A ACM foi desenvolvida na perspectiva do SUS. Segundo o demandante, foi considerado como horizonte temporal o *lifetime* e foi aplicada uma taxa de 5% de desconto aos custos com a aquisição e administração dos medicamentos, além dos custos com a vacinação meningocócica profilática. No **Quadro 20**, estão apresentadas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde³⁵. No **Quadro 20**, também constam os comentários sobre as características apresentadas.

Quadro 20. Características da avaliação econômica elaborada pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de avaliação	Análise de custo-minimização	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Crovalimabe x eculizumabe e crovalimabe x ravulizumabe	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos e pediátricos com pelo menos 13 anos e 40 kg com HPN, virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com outros inibidores de C5	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Nenhum	Adequado
Dados de eficácia	Controle de hemólise, transfusão evitada, hemólise de escape e estabilização da hemoglobina	Adequado
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i>	Adequado
Taxa de desconto	5%	Parcialmente adequado. O demandante informa ter aplicado taxa de desconto de 5%. Todavia, nas planilhas enviadas não foi possível encontrar a aplicação da taxa de desconto.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos com a aquisição e administração dos medicamentos, além do custo com a vacinação meningocócica profilática	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Custo-minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	Para cálculos dos custos com os tratamentos, foram seguidas as posologias recomendadas pelas bulas do crovalimabe e de seus comparadores	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade probabilística e determinística	Inadequado. Não foi apresentada análise de sensibilidade aplicando taxa de desconto de 0 a 10% na ACM.

Fonte: autoria própria

7.1.2 Premissas consideradas no modelo

Foram consideradas como premissas as posologias definidas nas bulas do crovalimabe e de seus comparadores. Dada a dose dependente do peso para os três medicamentos, foi adotado também como premissa a distribuição de faixas de peso dos pacientes em tratamento para o eculizumabe no SUS durante o ano de 2023.

7.1.3 Custos

Foram considerados os custos com a aquisição do crovalimabe e dos demais inibidores de C5 incorporados no SUS. Para o custo com crovalimabe foi utilizado o preço proposto pelo demandante no dossiê que motivou este Relatório, R\$ 36.700,00 por frasco. Para o custo com eculizumabe foi considerado o preço do medicamento definido em contrato entre o Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde e a Multicare Pharmaceuticals Ltda, R\$ 15.081,70 por frasco⁵⁶. Para o custo com ravulizumabe foi considerado o preço proposto pelo seu fabricante ao solicitar incorporação do medicamento no SUS, R\$ 14.778,40 por frasco⁵⁷.

Nos custos com a administração dos medicamentos foi considerado o procedimento 03.01.10.001-2, administração de medicamentos na Atenção Especializada, que definiu em R\$ 0,63 o custo com a administração dos medicamentos administrados no SUS⁵⁸.

Foram considerados ainda os custos com a vacinação meningocócica profilática. De acordo com o modelo econômico, o preço foi definido em R\$ 58,03⁵⁹.

De posse dos esquemas terapêuticos previstos em bula para o crovalimabe e os demais inibidores de C5, foram calculados os custos diretos com aquisição e administração dos medicamentos (**Figura 12**).

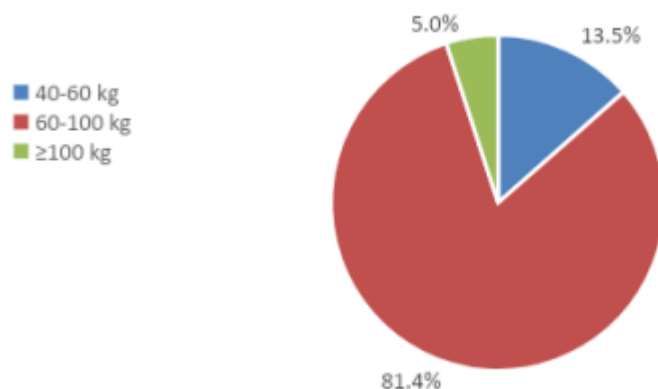
Figura 12. Esquemas terapêuticos considerados pelos demandantes para cálculo do custo anual com os tratamentos a serem incluídos na ACM

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

Fonte: dossiê do demandante

Dada a variabilidade dos números de frascos de medicamentos a serem utilizados de acordo com o peso de cada paciente, para efeito de cálculos, o demandante considerou a distribuição de peso dos pacientes com HPN com mais de 40 kg no Brasil. Segundo o demandante, a distribuição de peso foi obtida por meio do Sistema de Informações Ambulatoriais do DataSUS (SIA-DATASUS). De acordo com a distribuição de pesos, 13,5% dos pacientes com HPN pesavam entre 40 kg e 60 kg, 81,4% pesavam entre 60 kg e 100 kg e 5,0% pesavam mais de 100 kg. Tal distribuição de pesos foi considerada para obter a média dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5. A **Figura 13** apresenta a distribuição de pesos dos pacientes com mais de 40 kg com HPN no SUS.

Figura 13. Distribuição de pesos dos pacientes com mais de 40 kg com HPN no SUS



Fonte: dossiê do demandante.

7.1.4 Resultado

No **Quadro 21** estão apresentados os resultados dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5. Segundo as estimativas, os custos anuais com os tratamentos variaram entre R\$ 978.205,03 e R\$ 1.260.909,28. O crovalimabe apresentou um custo de tratamento menor quando comparado a qualquer um dos dois inibidores de C5 e em qualquer ano de tratamento.

Quadro 21. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5

	Crovalimabe	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.236.748,54	R\$ 1.251.799,37	R\$ 1.260.909,28
Demais anos	R\$ 978.205,03	R\$ 1.176.388,98	R\$ 1.048.503,69

Fonte: dossiê do demandante

No **Segundo** o cálculo da ACM, o tratamento com crovalimabe, quando comparado ao tratamento com eculizumabe, custa R\$ 15.050,83 a menos no primeiro ano de tratamento e R\$ 198.183,95 a menos no segundo ano. O tratamento com o crovalimabe, quando comparado ao tratamento com o ravulizumabe, custa R\$ 24.160,74 a menos no primeiro ano e R\$ 70.298,66 a menos a partir do segundo ano de tratamento.

Quadro 22 foram apresentados os resultados da ACM calculada. Segundo o cálculo da ACM, o tratamento com crovalimabe, quando comparado ao tratamento com eculizumabe, custa R\$ 15.050,83 a menos no primeiro ano de tratamento e R\$ 198.183,95 a menos no segundo ano. O tratamento com o crovalimabe, quando comparado ao tratamento com o ravulizumabe, custa R\$ 24.160,74 a menos no primeiro ano e R\$ 70.298,66 a menos a partir do segundo ano de tratamento.

Quadro 22. Resultado da ACM calculada

	Crovalimabe comparado a	
	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	-R\$15.050,83	-R\$24.160,74
Demais anos	-R\$198.183,95	-R\$70.298,66

Fonte: dossiê do demandante

Análises de sensibilidade para o cenário base

Foram conduzidas análises de sensibilidade probabilística e univariada para avaliar o impacto da variação dos parâmetros preço dos medicamentos, custo de infusão, custo da vacina meningocócica, distribuição de peso e idade de início do tratamento.

Nas análises, os custos variaram em 20%. A distribuição de pesos seguiu variação específica: 14% a 25% para os indivíduos que pesam entre 40 kg e 60kg e 5% a 10% para aqueles que pesam mais que 100 kg. Para a variável idade de início de tratamento foi considerada a amplitude do dado coletado no estudo COMMODORE 2⁵¹. Na **Figura 14** foi apresentada a distribuição dos parâmetros considerados nas análises de sensibilidade.

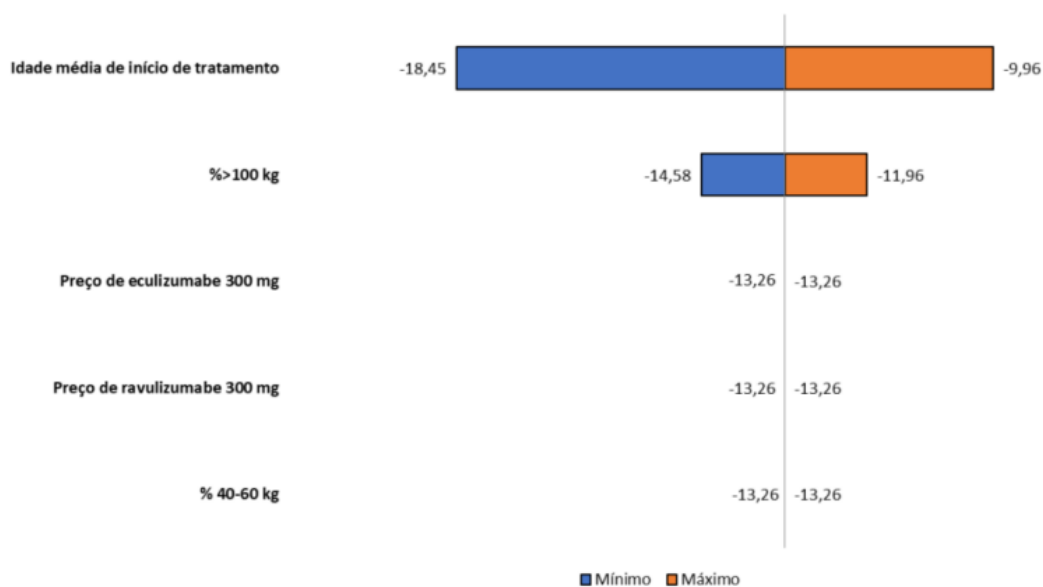
Figura 14. Distribuição dos parâmetros considerados nas análises de sensibilidade

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

Fonte: dossiê do demandante

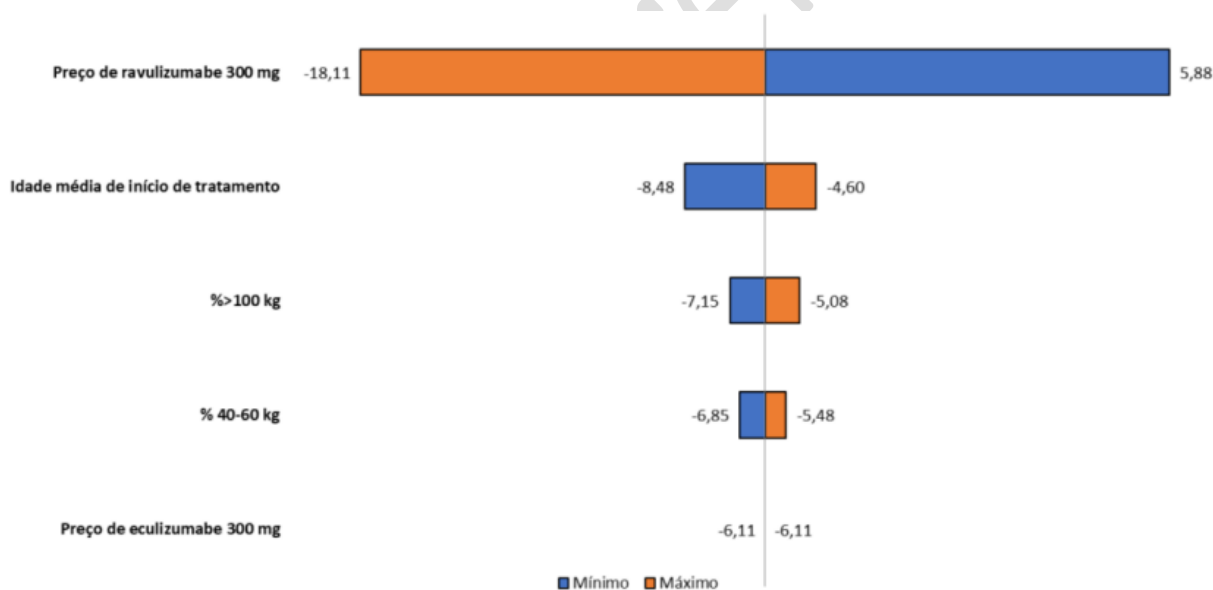
Segundo a análise de sensibilidade univariada, os valores com maior capacidade de alterar o resultado da análise são descontos de 20% nos preços do eculizumabe e do ravulizumabe, mas apenas um dos cenários avaliados (**Figura 16**) teria potencial para alterar o resultado de custo-minimização. Nas **Figuras 15 e Figura 16** estão apresentadas em detalhes as análises de sensibilidade univariadas.

Figura 15. Análise de sensibilidade univariada versus eculizumabe (em milhões de reais)



Fonte: dossiê do demandante.

Figura 16. Análise de sensibilidade univariada versus ravulizumabe (em milhões de reais)



Fonte: dossiê do demandante.

Segundo o demandante, em sua análise de sensibilidade probabilística, o crovalimabe foi menos custoso do que o eculizumabe em 100% das simulações. Quando comparado ao ravulizumabe, o crovalimabe foi menos custoso em 71% das simulações.

7.1.5 Considerações sobre o modelo do demandante

O demandante, com base nos estudos publicados, considerou que os três inibidores de C5 apresentam perfil de eficácia e segurança semelhantes, o que justificaria uma ACM. O parecerista examinou as referências apresentadas pelo demandante para sustentar essa escolha. Entre as referências, destaca-se o estudo COMMODORE 2, um ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia e a segurança do crovalimabe em relação ao eculizumabe. Esse estudo concluiu que o crovalimabe não foi inferior ao eculizumabe no tratamento de adultos virgens de inibidores de C5, tanto para os desfechos primários quanto secundários de eficácia. Ademais, os estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 3 reforçam a justificativa para a utilização da ACM. Adicionalmente, no Relatório de Recomendação nº 875 da Conitec⁵⁷ foi aponada similaridade terapêutica entre eculizumabe e ravulizumabe, o que sugere, de forma indireta, a similaridade terapêutica entre os três produtos.

Embora o demandante tenha informado a aplicação de uma taxa de desconto de 5% no modelo ACM, tal aplicação não pôde ser verificada nas planilhas disponibilizadas. Recomenda-se, portanto, a apresentação de esclarecimentos quanto ao uso desse parâmetro, uma vez que não está claro como foi incorporado ao modelo. Ademais, sugere-se a inclusão da taxa de desconto como variável na análise de sensibilidade da ACM, considerando valores entre 0% e 10%, em conformidade com a Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica.

No gráfico de análise de sensibilidade univariada apresentado pelo demandante em seu dossiê, verificou-se que determinados parâmetros não alterariam o resultado da ACM. O demandante relatou que os parâmetros com maior potencial de alterar o resultado da análise seriam os descontos de 20% nos preços do eculizumabe e do ravulizumabe. Entretanto, os preços de aquisição dos medicamentos são determinados pelos Relatórios de Recomendação e contratos efetivados entre o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/MS) e empresas fabricantes dos inibidores de C5, sendo pouco provável a variação de 20% no preço.

Foram previstas variações no preço do eculizumabe e do ravulizumabe, todavia na **Figura 15** parece haver um problema, pois ela apresenta análise de sensibilidade univariada *versus* preço do eculizumabe, mas esse parâmetro não apresentou variação. Na **Figura 16**, observa-se concordância com a legenda apresentando análise univariada *versus* variação no preço do ravulizumabe. O parecerista não encontrou nas planilhas enviadas pelo demandante as bases de cálculo das análises de sensibilidade realizadas.

De modo geral, a análise de sensibilidade apresentada pelo demandante não descreve de forma detalhada os métodos e as variações aplicadas aos parâmetros, o que limita a interpretação e a reprodutibilidade dos resultados. Não foram identificadas nas planilhas enviadas as bases de cálculo utilizadas e a análise probabilística não foi apresentada. Além disso, alguns parâmetros relevantes, como o preço do eculizumabe, não apresentaram variação aparente. Essas

limitações indicam a necessidade de maior clareza na apresentação e documentação da análise de sensibilidade por parte do demandante.

Cenários de ACM com custos reduzidos de eculizumabe

Em 2025, foi aprovada uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para a produção nacional do eculizumabe. Com a produção nacional, espera-se uma redução de preço do medicamento disponível no mercado nos próximos anos. Nesse contexto, o Ministério da Saúde elaborou estimativas de preço considerando possíveis mudanças de mercado associadas à internalização da produção. Para tal, foram aplicados descontos ao preço vigente do frasco, resultando em um valor estimado de R\$ 11.421,13, além da adoção do menor preço internacional identificado para biossimilares de eculizumabe, estimado em R\$ 6.918,90. O Quadro 23 reúne essas estimativas.

Quadro 23. Preços estimados pelo Ministério da Saúde para o eculizumabe produzido nacionalmente

Preço	Valor
Com desconto	R\$ 11.421,13
Menor preço internacional	R\$ 6.918,90

Fonte: autoria própria

No Quadro 24 estão apresentados os resultados dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5 onde o preço do frasco do eculizumabe seria de R\$ 11.421,13 (preço com desconto). Segundo as estimativas, os custos anuais com os tratamentos variaram entre R\$ 947.973,32 e R\$ 1.260.909,28. Neste cenário, o eculizumabe apresentou um custo de tratamento menor quando comparado a qualquer um dos dois inibidores de C5 e em qualquer ano de tratamento.

Quadro 24. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5, considerando o preço do frasco de eculizumabe com desconto (R\$ 11.421,13)

	Crovalimabe	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.236.748,54	R\$ 947.973,32	R\$ 1.260.909,28
Demais anos	R\$ 978.205,03	R\$ 890.848,14	R\$ 1.048.503,69

Fonte: dossiê do demandante

No Quadro 25 foram apresentados os resultados da ACM calculada. Segundo o cálculo da ACM, o tratamento com crovalimabe, quando comparado ao tratamento com eculizumabe, custa R\$ 288.775,22 a mais no primeiro ano de tratamento e R\$ 87.356,89 a mais no segundo ano.

Quadro 25. Resultado da ACM calculada, considerando o preço do frasco do eculizumabe com desconto (R\$ 11.421,13)

	Crovalimabe comparado a
	Eculizumabe (R\$ 11.421,13/frasco)
Ano 1	R\$ 288.775,22
Demais anos	R\$ 87.356,89

Fonte: dossiê do demandante

No Quadro 28 estão apresentados os resultados dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5 onde o preço do frasco do eculizumabe seria de R\$ 6.918,90 (menor preço). Segundo as estimativas, os custos anuais com os tratamentos variaram entre R\$ 539.674,20 e R\$ 1.260.909,28. Neste cenário, o eculizumabe apresentou um custo de tratamento menor quando comparado a qualquer um dos dois inibidores de C5 e em qualquer ano de tratamento.

Quadro 26. Resultado dos custos anuais do tratamento com cada um dos inibidores de C5, considerando o menor preço do frasco de eculizumabe (R\$ 6.918,90)

	Crovalimabe	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.236.748,54	R\$ 574.288,23	R\$ 1.260.909,28
Demais anos	R\$ 978.205,03	R\$ 539.674,20	R\$ 1.048.503,69

Fonte: dossiê do demandante

No Quadro 29 foram apresentados os resultados da ACM calculada. Segundo o cálculo da ACM, o tratamento com crovalimabe, quando comparado ao tratamento com eculizumabe, custa R\$ 662.460,31 a mais no primeiro ano de tratamento e R\$ 438.530,83 a mais no segundo ano.

Quadro 27. Resultado da ACM calculada, considerando o preço do frasco do eculizumabe com menor preço (R\$ 6.918,90)

	Crovalimabe comparado a
	Eculizumabe (R\$ 6.918,90/frasco)
Ano 1	R\$ 662.460,31
Demais anos	R\$ 438.530,83

Fonte: dossiê do demandante

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

7.2.1 Descrição do modelo do demandante

O demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário (AIO) com horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030). Foram considerados os custos de aquisição e administração do crovalimabe, eculizumabe e ravulizumabe, sem aplicação de taxas de desconto.

Custos

Foram adotados os custos anuais dos tratamentos com inibidores de C5, correspondentes aos mesmos valores utilizados na ACM (**Quadro 21**).

Cálculo da população elegível

O cálculo da população elegível foi baseado no Relatório de Recomendação nº 875, no qual foi avaliado o ravulizumabe para o tratamento da HPN. A estimativa foi realizada por meio de dois métodos:

- No método epidemiológico aplicou-se a prevalência de HPN em 15 anos (0,00159%) à população brasileira estimada pelo IBGE para 2023 (216.284.269 habitantes). Em seguida, considerou-se a taxa de 30% referente aos pacientes com atividade hemolítica comprovada. Esse método indicou 1.032 pacientes elegíveis para o ano de 2023 (**Figura 17**).
- No método de demanda aferida utilizou-se a demanda observada no Relatório de Recomendação nº 875 da Conitec⁵⁷, aplicando-se a taxa de crescimento da população elegível calculada pelo método epidemiológico para projetar os valores dos anos subsequentes até 2030 (**Figura 17**).

Figura 17. População elegível conforme demanda, segundo o demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

A AIO foi apresentada a partir de dois cenários de *market share*: cenário de referência e cenário proposto. O cenário de referência corresponde ao cenário atual, em que apenas o eculizumabe e o ravulizumabe estão disponíveis para o tratamento da HPN. Foram utilizadas as taxas de participação de mercado descritas no Relatório de Recomendação nº 875⁵⁷, segundo as quais o ravulizumabe inicia o primeiro ano após a incorporação com 30% de participação e atinge 70% de participação ao final do quinto ano, em substituição progressiva ao eculizumabe (**Figura 18**).

O cenário proposto incluiu o crovalimabe, que passou a dividir mercado com os outros dois inibidores de C5. Nesse cenário, o crovalimabe inicia com 15% de participação no primeiro ano, alcançando 55% no quinto ano. O ravulizumabe mantém participação constante de 15% ao longo do período, enquanto o eculizumabe segue o padrão de redução observado no cenário de referência, variando de 70% para 30% ao longo dos cinco anos (**Figura 18**).

Figura 18. Dinâmica do *market share* dos cenários referência e proposto, segundo o demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

Considerando que os três medicamentos apresentam dose de ataque, o que eleva o custo do primeiro ano de tratamento em relação aos anos subsequentes, o demandante estimou o número de pacientes novos e em tratamento em ambos os cenários e metodologias.

A quantidade de pacientes que estaria sendo tratada a partir do segundo ano de tratamento com o crovalimabe em 2026 variaria de 18 a 129 quando comparados os cálculos por demanda epidemiológica e demanda aferida, respectivamente. A quantidade de pacientes que estaria sendo tratada a partir do segundo ano de tratamento com o crovalimabe em 2030 variaria de 809 e 662 quando comparados os cálculos por demanda epidemiológica e demanda aferida, respectivamente (Figuras 19 e 20).

Figura 19. Cálculo de população elegível para cada cenário de acordo com a demanda epidemiológica, segundo o demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 20. Cálculo de população elegível para cada cenário de acordo com a demanda aferida, segundo o demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

Resultado

De acordo com o método de demanda epidemiológica, a incorporação do crovalimabe resultaria em uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 149.257.010 (Figura 21). De acordo com o método de demanda aferida, a economia seria de R\$ 116.638.566 (Figura 22).

Figura 21. Resultado da AIO do demandante segundo método de demanda epidemiológica

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

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 22. Resultado da AIO do demandante segundo método de demanda aferida

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

Fonte: dossiê do demandante.

Uma análise de sensibilidade avaliou a hipótese de 100% dos novos pacientes em tratamento utilizarem crovalimabe. Na **Figura 23** está apresentada a distribuição dos pacientes ao longo do horizonte temporal seguindo essa possibilidade. Na **Figura 24** está apresentada o resultado da AIO considerando tal hipótese. Caso 100% dos pacientes passem a utilizar crovalimabe, os valores da AIO projetam uma economia variando de R\$ 1.010.639.217 a R\$ 780.770.779.

Figura 23. Cálculo de população elegível para análise de sensibilidade do demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

Figura 24. Resultado da AIO para a análise de sensibilidade segundo cada método do demandante

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

Fonte: dossiê do demandante.

7.2.2 Considerações sobre a AIO do demandante e proposta de AIO do parecerista

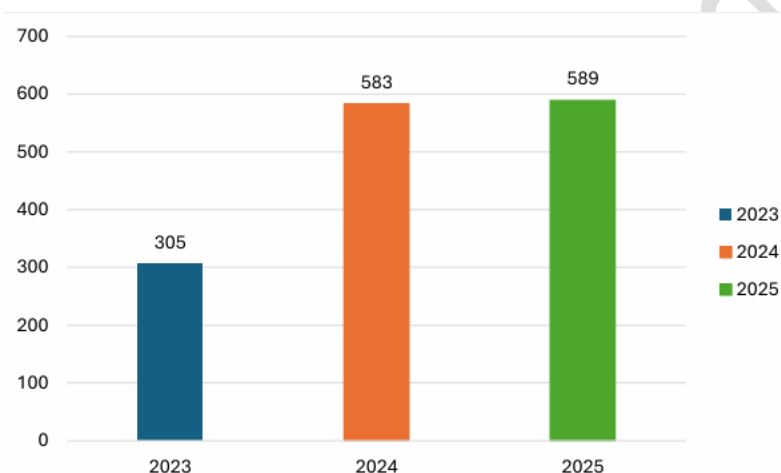
O demandante apontou como referência para os parâmetros do seu modelo de AIO o Relatório de Recomendação nº 875⁵⁷ no qual foi recomendada a incorporação do ravulizumabe para o tratamento da HPN. Por sua vez, ao consultar o Relatório, não foram localizadas as referências primárias para os seguintes dados: prevalência de HPN em 15 anos, incidência de HPN e taxa de pacientes com HPN com atividade hemolítica verificada.

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

O DGITS/SECTICS/MS encaminhou ao parecerista a Nota Técnica nº 654/2025 da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF) do DAF/SECTICS/MS. Na Nota foram fornecidas informações para melhor subsidiar o processo de avaliação do crovalimabe e dos demais inibidores de C5 para o tratamento da HPN.

Dentre as informações fornecidas, na Nota estão a quantidade de pacientes em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF, demonstrando que, em 2024, havia 583 pacientes em uso do eculizumabe no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (**Figura 25**).

Figura 25. Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF



Fonte: Nota Técnica nº 654/2025 da CGCEAF/DAF/SECTICS/MS.

Os dados, oriundos de uma referência robusta, correspondem a uma demanda aferida mais precisa e atual de pacientes com HPN aptos a utilizar inibidores de C5 no SUS. Dessa forma, o parecerista elaborou uma nova AIO para o crovalimabe, de modo a refletir as condições mais precisas e atuais de uso e incorporação das terapias inovadoras de inibidores de C5 no SUS.

A AIO proposta pelo parecerista foi elaborada na perspectiva do SUS e apresenta um horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030). Os custos anuais com os tratamentos com inibidores de C5 foram os mesmos estimados pelo demandante em sua ACM (**Quadro 21**).

Cálculo de população elegível

A estimativa de incidência da doença foi obtida a partir do estudo do Gualandro e colaboradores (2023)¹⁷, que fornece informações sobre a incidência anual e prevalência de pacientes com HPN, permitindo aprimorar as estimativas epidemiológicas e de consumo utilizadas no modelo do demandante. No estudo foram estimadas a ocorrência de casos

de HPN a partir do uso de serviços de saúde do SUS por pacientes com o CID da doença entre o período de 2008 a 2018. A partir da série histórica de ocorrência da doença, foram selecionadas as ocorrências dos últimos 10 anos (2015 a 2018) para calcular a taxa de incidência anual, com base na estimativa da população brasileira dos respectivos anos, segundo IBGE. Uma média das taxas de incidência dos anos selecionados foi calculada e foi utilizada para estimar a incidência de novos casos no ano imediatamente anterior ao horizonte temporal (2025) e nos demais anos abrangidos pelo horizonte temporal. Neste modelo, adotou-se a premissa de que 50% dos pacientes com HPN na forma hemolítica da doença utilizam inibidores de C5. Essa premissa foi estabelecida a partir de dados observacionais provenientes de um estudo multicêntrico brasileiro com 338 pacientes acompanhados entre 1988 e 2024⁶⁰.

Para a estimativa da prevalência utilizaram-se os dados não publicados da Nota Técnica 654/2025, do CGCEAF/DAF/ SECTICS/MS. Portanto, assumiu-se que o dado de 583 pacientes em 2024 corresponde à quantidade de pacientes com HPN aptos a utilizar inibidores de C5 no SUS. A prevalência de cada ano foi calculada somando-se a incidência do ano específico à prevalência do ano anterior.

Market share

Considerando que o ravulizumabe permanece em fase de implementação, com participação de mercado (*market share*) igual a 0% em 2025, segundo dados da Nota Técnica recebida, foi elaborado um cenário com a previsão de 20% de participação do ravulizumabe no mercado a partir de 2026 no cenário de referência e de 10% no novo cenário proposto. Nesse sentido, as projeções de substituição entre tecnologias (eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe) foram ajustadas no novo modelo.

7.2.3 Novo modelo de AIO elaborado pelo parecerista

No modelo elaborado pelo parecerista estimativa anual de pacientes foi calculada da seguinte forma Quadro 28

Quadro 28. Estimativa de população elegível assumida para a AIO elaborada pelo parecerista

	2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	40	40	40	40	40
Pacientes em tratamento	662	702	742	782	823
Total	702	742	782	822	863

Fonte: autoria própria.

Foram aplicadas taxas de *market share* para cada inibidor de C5 incorporado no SUS. No cenário de referência, o crovalimabe não estaria incorporado e o ravulizumabe seria implementado no ano de 2026. Para novos pacientes (incidentes) e para os pacientes em tratamento (prevalentes), o ravulizumabe iniciaria o primeiro ano do horizonte

temporal com 30% de participação no mercado chegando a 70% no último ano. O eculizumabe apresentaria um *market share* complementar ao ravulizumabe, iniciando o primeiro ano do horizonte temporal com 70% de participação e encerrando o quinto ano com 30% (Quadro 29).

No cenário proposto, para pacientes novos (incidentes), o crovalimabe apresentaria um *market share* que variaria entre 30% e 70%, o ravulizumabe apresentaria um *market share* constante de 15% e o eculizumabe apresentaria uma variação entre 55% e 15%. Para pacientes em tratamento (prevalentes), o *market share* do crovalimabe apresentaria um *market share* de 0% no primeiro ano e a partir do segundo variaria entre 20% e 50%, enquanto o ravulizumabe apresentaria um *market share* constante de 10% e o eculizumabe apresentaria um *market share* que variaria entre 90% no primeiro ano e 40% no último ano (Quadro 29). A redução do *market share* de ravulizumabe de 15% para 10% para novos pacientes justifica-se pelo fato de que, até 2025, a maioria ainda não estará em uso desse medicamento. Como o ravulizumabe apresenta limitada penetração atual e é utilizado principalmente em pacientes já tratados com eculizumabe, estima-se menor participação entre novos casos. O ajuste reflete, portanto, um cenário mais realista de adoção da tecnologia e de introdução do crovalimabe no tratamento da HPN.

Quadro 29. Taxas de *market share* da proposta de AIO elaborada pelo parecerista

CENÁRIO DE REFERÊNCIA					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
CENÁRIO PROPOSTO					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	30%	40%	50%	60%	70%
Ravulizumabe	15%	15%	15%	15%	15%
Eculizumabe	55%	45%	35%	25%	15%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	20%	30%	40%	50%
Ravulizumabe	10%	10%	10%	10%	10%
Eculizumabe	90%	70%	60%	50%	40%

Fonte: Elaboração própria.

A partir da estimativa de novos pacientes com HPN a partir de 2026 (Quadro 32), da distribuição de *market share* entre os diferentes inibidores de C5 ao longo do horizonte temporal (Quadro 29), foi calculada a quantidade de pacientes em uso de cada um dos inibidores de C5 foi calculada (Quadro 30). Essa quantidade é calculada considerando que haveria migração de pacientes do eculizumabe para o crovalimabe. Diante dessa dinâmica, tornou-se necessário distinguir os pacientes que estariam no '1º ano de tratamento' com o crovalimabe, fase em que se aplica a dose de ataque, daqueles que se encontrariam no '2º ano de tratamento em diante', recebendo apenas doses de manutenção.

Quadro 30. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a proposta de AIO elaborada pelo parecerista

CENÁRIO DE REFERÊNCIA						
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	207	87	94	102	110
	Eculizumabe	28	24	20	16	12
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	0	0	0	0	0
	Ravulizumabe	3	210	297	391	494
	Eculizumabe	464	421	371	313	247
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030
	Total de Pacientes	702	742	782	822	863

CENÁRIO PROPOSTO						
Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	12	145	86	94	103
	Ravulizumabe	66	4	4	4	4
	Eculizumabe	22	18	14	10	6
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	0	12	157	243	337
	Ravulizumabe	6	72	76	80	84
	Eculizumabe	596	491	445	391	329
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030
	Total de Pacientes	702	742	782	822	863

Fonte: Elaboração própria.

No cenário de referência, o custo com o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 845.048.601,11 e R\$ 962.250.514,16 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 4.480.710.540,23 em cinco anos. No cenário proposto, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 833.027.904,22 e R\$ 915.368.202,25 entre o primeiro e o quarto ano do horizonte temporal, reduzindo para R\$ 902.681.311,50 no quinto ano, totalizando R\$ 4.408.506.466,26 em cinco anos (Quadro 33).

Assim, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre um impacto positivo de R\$ 16.554.451,58 e uma economia de R\$ 59.569.202,66 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$ 72.204.073,97 em cinco anos (Quadro 34).

Quadro 31. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 261.008.220,96	R\$ 109.699.107,36	R\$ 118.525.472,32	R\$ 128.612.746,56	R\$ 138.700.020,80	R\$ 756.545.568,00
	Eculizumabe	R\$ 35.050.382,36	R\$ 30.043.184,88	R\$ 25.035.987,40	R\$ 20.028.789,92	R\$ 15.021.592,44	R\$ 125.179.937,00
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 3.145.511,07	R\$ 220.185.774,90	R\$ 311.405.595,93	R\$ 409.964.942,79	R\$ 517.960.822,86	R\$ 1.462.662.647,55
Eculizumabe	R\$ 545.844.486,72	R\$ 495.259.760,58	R\$ 436.440.311,58	R\$ 368.209.750,74	R\$ 290.568.078,06	R\$ 2.136.322.387,68	
ANO		2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL		R\$ 845.048.601,11	R\$ 855.187.827,72	R\$ 891.407.367,23	R\$ 926.816.230,01	R\$ 962.250.514,16	R\$ 4.480.710.540,23
CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 14.840.982,48	R\$ 179.328.538,30	R\$ 106.360.374,44	R\$ 116.254.362,76	R\$ 127.385.099,62	R\$ 544.169.357,60
	Ravulizumabe	R\$ 83.270.286,63	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 103.444.835,11
	Eculizumabe	R\$ 27.539.586,14	R\$ 22.532.388,66	R\$ 17.525.191,18	R\$ 12.517.993,70	R\$ 7.565.455,68	R\$ 87.680.615,36
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 0,00	R\$ 11.738.460,36	R\$ 153.578.189,71	R\$ 237.703.822,29	R\$ 329.655.095,11	R\$ 732.675.567,47
	Ravulizumabe	R\$ 6.249.216,89	R\$ 75.492.265,68	R\$ 79.686.280,44	R\$ 83.880.295,20	R\$ 88.074.309,96	R\$ 333.382.368,17
Eculizumabe	R\$ 701.127.832,08	R\$ 577.606.989,18	R\$ 523.493.096,10	R\$ 459.968.091,18	R\$ 344.957.714,01	R\$ 2.607.153.722,55	
ANO		2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL		R\$ 833.027.904,22	R\$ 871.742.279,30	R\$ 885.686.768,99	R\$ 915.368.202,25	R\$ 902.681.311,50	R\$ 4.408.506.466,26

Fonte: Elaboração própria

Quadro 32. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista

CENÁRIO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário de referência	R\$ 845.048.601,11	R\$ 855.187.827,72	R\$ 891.407.367,23	R\$ 926.816.230,01	R\$ 962.250.514,16	R\$ 4.480.710.540,23
Cenário proposto	R\$ 833.027.904,22	R\$ 871.742.279,30	R\$ 885.686.768,99	R\$ 915.368.202,25	R\$ 902.681.311,50	R\$ 4.408.506.466,26
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 12.020.696,89	R\$ 16.554.451,58	-R\$ 5.720.598,24	-R\$ 11.448.027,76	-R\$ 59.569.202,66	-R\$ 72.204.073,97

Fonte: Elaboração própria

Relatório preliminar

AIO considerando o preço com desconto (R\$ 11.421,13) do eculizumabe

No cenário de referência, o custo com o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 704.050.521,95 e R\$ 888.076.014,08 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 3.931.785.769,79 em cinco anos. No cenário proposto, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 656.161.390,48 e R\$ 902.681.311,50 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 3.839.966.563,74 em cinco anos (Quadro 35).

Assim, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre uma economia de R\$ 47.889.131,47 e um impacto positivo de R\$ 14.605.297,42 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$ 91.819.206,05 em cinco anos (Quadro 34).

Relatório preliminar

Quadro 33. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista, considerando o preço com desconto do eculizumabe

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 261.008.220,96	R\$ 109.699.107,36	R\$ 118.525.472,32	R\$ 128.612.746,56	R\$ 138.700.020,80	R\$ 756.545.568,00
	Eculizumabe	R\$ 26.543.252,96	R\$ 22.751.359,68	R\$ 18.959.466,40	R\$ 15.167.573,12	R\$ 11.375.679,84	R\$ 94.797.332,00
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 3.145.511,07	R\$ 220.185.774,90	R\$ 311.405.595,93	R\$ 409.964.942,79	R\$ 517.960.822,86	R\$ 1.462.662.647,55
	Eculizumabe	R\$ 413.353.536,96	R\$ 375.047.066,94	R\$ 330.504.659,94	R\$ 278.835.467,82	R\$ 220.039.490,58	R\$ 1.617.780.222,24
ANO		2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL		R\$ 704.050.521,95	R\$ 727.683.308,88	R\$ 779.395.194,59	R\$ 832.580.730,29	R\$ 888.076.014,08	R\$ 3.931.785.769,79

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 14.840.982,48	R\$ 179.328.538,30	R\$ 106.360.374,44	R\$ 116.254.362,76	R\$ 127.385.099,62	R\$ 544.169.357,60
	Ravulizumabe	R\$ 83.270.286,63	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 103.444.835,11
	Eculizumabe	R\$ 20.855.413,04	R\$ 17.063.519,76	R\$ 13.271.626,48	R\$ 9.479.733,20	R\$ 7.565.455,68	R\$ 68.235.748,16
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 0,00	R\$ 11.738.460,36	R\$ 153.578.189,71	R\$ 237.703.822,29	R\$ 329.655.095,11	R\$ 732.675.567,47
	Ravulizumabe	R\$ 6.249.216,89	R\$ 75.492.265,68	R\$ 79.686.280,44	R\$ 83.880.295,20	R\$ 88.074.309,96	R\$ 333.382.368,17
	Eculizumabe	R\$ 530.945.491,44	R\$ 437.406.436,74	R\$ 396.427.422,30	R\$ 348.321.622,74	R\$ 344.957.714,01	R\$ 2.058.058.687,23
ANO		2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL		R\$ 656.161.390,48	R\$ 726.072.857,96	R\$ 754.367.530,49	R\$ 800.683.473,31	R\$ 902.681.311,50	R\$ 3.839.966.563,74

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 34. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista,

CENÁRIO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário de referência	R\$ 704.050.521,95	R\$ 727.683.308,88	R\$ 779.395.194,59	R\$ 832.580.730,29	R\$ 888.076.014,08	R\$ 3.931.785.769,79
Cenário proposto	R\$ 656.161.390,48	R\$ 726.072.857,96	R\$ 754.367.530,49	R\$ 800.683.473,31	R\$ 902.681.311,50	R\$ 3.839.966.563,74
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 47.889.131,47	-R\$ 1.610.450,92	-R\$ 25.027.664,10	-R\$ 31.897.256,98	R\$ 14.605.297,42	-R\$ 91.819.206,05

Fonte: Elaboração própria.

AIO considerando o menor preço (R\$ 6.918,90) do eculizumabe

No cenário de referência, o custo com o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 530.642.631,27 e R\$ 796.851.829,82 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 3.256.685.385,75 em cinco anos. No cenário proposto, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$ 438.640.650,26 e R\$ 902.681.311,50 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 3.140.743.231,36 em cinco anos (Quadro 35).

Assim, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre uma economia de -R\$ 92.001.981,01 e um impacto positivo de R\$ 105.829.481,68 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$ 115.942.154,39 em cinco anos (Quadro 36).

Relatório preliminar

Quadro 35. Custo do tratamento de pacientes com HPN proposta de AIO elaborada pelo parecerista, considerando o menor preço do eculizumabe

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 261.008.220,96	R\$ 109.699.107,36	R\$ 118.525.472,32	R\$ 128.612.746,56	R\$ 138.700.020,80	R\$ 756.545.568,00
	Ecuzumabe	R\$ 16.080.070,44	R\$ 13.782.917,52	R\$ 11.485.764,60	R\$ 9.188.611,68	R\$ 6.891.458,76	R\$ 57.428.823,00
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 3.145.511,07	R\$ 220.185.774,90	R\$ 311.405.595,93	R\$ 409.964.942,79	R\$ 517.960.822,86	R\$ 1.462.662.647,55
	Ecuzumabe	R\$ 250.408.828,80	R\$ 227.202.838,20	R\$ 200.219.128,20	R\$ 168.918.024,60	R\$ 133.299.527,40	R\$ 980.048.347,20
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	TOTAL	R\$ 530.642.631,27	R\$ 570.870.637,98	R\$ 641.635.961,05	R\$ 716.684.325,63	R\$ 796.851.829,82	R\$ 3.256.685.385,75
CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 14.840.982,48	R\$ 179.328.538,30	R\$ 106.360.374,44	R\$ 116.254.362,76	R\$ 127.385.099,62	R\$ 544.169.357,60
	Ravulizumabe	R\$ 83.270.286,63	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 5.043.637,12	R\$ 103.444.835,11
	Ecuzumabe	R\$ 12.634.341,06	R\$ 10.337.188,14	R\$ 8.040.035,22	R\$ 5.742.882,30	R\$ 7.565.455,68	R\$ 44.319.902,40
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 0,00	R\$ 11.738.460,36	R\$ 153.578.189,71	R\$ 237.703.822,29	R\$ 329.655.095,11	R\$ 732.675.567,47
	Ravulizumabe	R\$ 6.249.216,89	R\$ 75.492.265,68	R\$ 79.686.280,44	R\$ 83.880.295,20	R\$ 88.074.309,96	R\$ 333.382.368,17
	Ecuzumabe	R\$ 321.645.823,20	R\$ 264.980.032,20	R\$ 240.155.019,00	R\$ 211.012.612,20	R\$ 344.957.714,01	R\$ 1.382.751.200,61
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	TOTAL	R\$ 438.640.650,26	R\$ 546.920.121,80	R\$ 592.863.535,93	R\$ 659.637.611,87	R\$ 902.681.311,50	R\$ 3.140.743.231,36

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN conforme proposta de AIO elaborada pelo parecerista.

CENÁRIO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário de referência	R\$ 530.642.631,27	R\$ 570.870.637,98	R\$ 641.635.961,05	R\$ 716.684.325,63	R\$ 796.851.829,82	R\$ 3.256.685.385,75
Cenário proposto	R\$ 438.640.650,26	R\$ 546.920.121,80	R\$ 592.863.535,93	R\$ 659.637.611,87	R\$ 902.681.311,50	R\$ 3.140.743.231,36
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 92.001.981,01	-R\$ 23.950.516,18	-R\$ 48.772.425,12	-R\$ 57.046.713,76	R\$ 105.829.481,68	-R\$ 115.942.154,39

Fonte: Elaboração própria

7.2.4 Custos de desembolso

Os custos de aquisição com crovalimabe foram descritos no Quadro 37, considerando o valor do frasco de R\$ 36.700,00 para o crovalimabe e as demais premissas anteriores. A população efetiva considerada foi a mesma da AIO elaborada pelo parecerista, conforme o Quadro 38.

Quadro 37. Custos de aquisição de crovalimabe por paciente

	Crovalimabe (somente aquisição da tecnologia)
Ano 1	R\$ 1.236.749,17
Demais anos	R\$ 978.205,03

Fonte: elaboração própria

Quadro 38. População efetiva em uso de crovalimabe

1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	12	145	86	94	103
2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0	12	157	243	337

Fonte: elaboração própria

Os custos de desembolso totais estimados com crovalimabe são apresentados a seguir. Ressalta-se que as estimativas de pacientes em cada grupo são altamente dependentes de fatores como a dinâmica de transição entre tecnologias e a velocidade de incorporação da nova alternativa terapêutica. Adicionalmente, considerando que os custos associados ao primeiro ano de tratamento diferem dos custos de manutenção nos anos subsequentes, a proporção de pacientes incidentes iniciando tratamento com crovalimabe em cada período analisado pode impactar significativamente o desembolso incremental estimado, estando, portanto, sujeita a incertezas relevantes.

Quadro 39. Custo de desembolso com crovalimabe para a população efetiva

	2026	2027	2028	2029	2030
1º ano de tratamento	R\$ 14.840.990,04	R\$ 179.328.629,65	R\$ 106.360.428,62	R\$ 116.254.421,98	R\$ 127.385.164,51
2º ano de tratamento em diante	R\$ 0,00	R\$ 11.738.460,36	R\$ 153.578.189,71	R\$ 237.703.822,29	R\$ 329.655.095,11
TOTAL	R\$ 14.863.500,00	R\$ 191.339.085,36	R\$ 260.099.939,71	R\$ 354.134.572,29	R\$ 457.233.470,11

Fonte: elaboração própria

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canada's Drug Agency (CDA-AMC)

O *Canadian Drug Expert Committee (CDEC)* do CDA-AMC recomendou, em junho de 2025, que o crovalimabe fosse reembolsado por planos públicos de medicamentos para o tratamento da HPN em adultos e adolescentes a partir dos 13 anos de idade, com massa corporal de pelo menos 40 kg, desde que observadas condições específicas. Entre as condições estabelecidas, o crovalimabe deve ser prescrito e reembolsado segundo os mesmos critérios aplicados aos demais inibidores de C5. Pacientes que apresentaram falha terapêutica ou ausência de resposta ao eculizumabe ou ravulizumabe não são elegíveis, devido à ausência de evidências de benefício nesse subgrupo. Além disso, o preço deve ser negociado para não exceder o custo do inibidor de C5 mais barato já reembolsado. A decisão da agência foi pautada na demonstração de não inferioridade do crovalimabe em relação ao eculizumabe nos desfechos clínicos avaliados (controle da hemólise, prevenção de transfusões, hemoglobina estável, eventos de hemólise de escape e fadiga), com benefício adicional da administração subcutânea mensal, que pode ser feita em casa e oferece maior conveniência aos pacientes⁶¹.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, recomendou o crovalimabe, em novembro de 2024, como uma opção de tratamento para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em pessoas com 12 anos ou mais e peso igual ou superior a 40 kg, dentro dos termos da sua autorização de comercialização. O medicamento é indicado para pacientes que apresentam hemólise com sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença e que estejam clinicamente estáveis após pelo menos seis meses de tratamento prévio com um inibidor do componente 5 do complemento. A recomendação é condicionada ao fornecimento do produto segundo o acordo comercial firmado com a fabricante do medicamento, cujo desconto aplicado ao preço de lista (£9.500 por frasco de 340 mg) é confidencial. O NICE também orienta que, em casos nos quais o crovalimabe for considerado uma entre várias opções terapêuticas adequadas, a escolha deve priorizar a alternativa de menor custo, considerando fatores como custos de administração, dosagem, preço por dose e acordos comerciais. A decisão do NICE baseou-se em evidências que demonstraram eficácia em comparação direta do crovalimabe em relação ao eculizumabe, e indireta em relação ao ravulizumabe, com potencial vantagem econômica, o que motivou sua recomendação por meio de um processo de comparação de custos⁶².

Scottish Medicines Consortium (SMC)

O *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomendou o uso restrito do crovalimabe (Piasky®) no NHS da Escócia, em janeiro de 2025, após submissão abreviada e com base em acordo do Programa de Acesso para Pacientes (Patient Access Scheme – PAS). A indicação aprovada foi para uso como monoterapia no tratamento da HPN em pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais e peso igual ou superior a 40 kg, nas seguintes condições: presença de hemólise com sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença e estabilidade clínica após pelo menos seis meses de tratamento prévio com inibidor de C5. O uso do medicamento está restrito à recomendação do serviço nacional de referência para HPN, sendo mais uma opção terapêutica disponível. A decisão do SMC baseou-se na evidência de eficácia comparável do crovalimabe em relação ao eculizumabe, conforme demonstrado nos estudos clínicos COMMODORE I e II, bem como em análise indireta com o ravulizumabe. A comparação de custos também indicou um impacto orçamentário limitado, o que contribuiu para sua aceitação como uma alternativa terapêutica adicional dentro da mesma classe farmacológica, reforçando a viabilidade do seu uso no contexto do NHS escocês, desde que mantidas as condições do acordo comercial estabelecido⁶³.

Haute Autorité de Santé (HAS)

A *Haute Autorité de Santé (HAS)*, na França, emitiu, em maio de 2025, parecer desfavorável ao reembolso do crovalimabe (Piasky®), registrado como monoterapia para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 12 anos de idade, com peso corporal igual ou superior a 40 kg. A avaliação incluiu pacientes com hemólise associada a um ou mais sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença e pacientes clinicamente estáveis após pelo menos seis meses de tratamento com inibidores de C5. A comissão considerou que, à luz dos dados clínicos disponíveis, não é possível excluir risco de perda de oportunidade terapêutica em termos de eficácia e segurança em comparação com os inibidores de C5 já estabelecidos (eculizumabe e ravulizumabe), os quais são atualmente os tratamentos de referência e contam com maior experiência de uso. Segundo a HAS, embora o crovalimabe apresente diferencial posológico, com administração subcutânea e possibilidade de autoadministração, nenhum benefício comprovado na qualidade de vida dos pacientes foi demonstrado. Dessa forma, a comissão concluiu que o crovalimabe não possui lugar na estratégia terapêutica atual da HPN, seja como tratamento inicial em pacientes com doença ativa, seja como opção de continuidade em pacientes estáveis em uso de inibidores do C5. O benefício clínico (*Service Médical Rendu – SMR*) foi considerado insuficiente para justificar reembolso, e o Valor Clínico Agregado (ASMR) foi classificado como não aplicável, diante da ausência de ganho terapêutico relevante frente às alternativas disponíveis no sistema de saúde francês⁶⁴.

Em suma, as agências de ATS do Canadá, Reino Unido e Escócia recomendaram o crovalimabe como alternativa restrita e condicionada a preço/descontos, enquanto a agência da França rejeitou seu reembolso por ausência de benefício clínico relevante frente às terapias já disponíveis.

Relatório preliminar

9 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 e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40kg com HPN, virgens de tratamento ou que receberam previamente tratamento prévio com inibidores de C5**. 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, 4⁶⁵;
- ClinicalTrials: *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*⁶⁶;
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*⁶⁷.

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 sanitárias⁶⁸⁻⁷⁰.

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*)⁷¹ e CDA (*Canada's Drug Agency*)⁷².

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se cinco tecnologias para tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5 (**Quadro 40**).

Quadro 40. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40kg com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Iptacopana	Inibidor do fator B do complemento	Oral	Fase 3	Anvisa (2025) EMA (2024) FDA (2023)	Recomendado pelo Nice e CDA
Lanoracopana	Inibidor do fator B do complemento	Oral	Fase 3	-	-
Cemdisirana+pozelimabe	Inibidor do gene C5; Inibidor do fator C5	Subcutânea	Fase 3	-	-
Nomacopana	Inibidor do fator C5	Subcutânea	Fase 2	-	-
Ruxoprubart	Inibidor do fator B do complemento	Intravenosa	Fase 2	-	-

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

A **iptacopana** é inibidor do Fator B pela via alternativa do sistema Complemento. Essa inibição impede a ativação da C3 convertase e a subsequente formação de C5 convertase, minimizando assim a hemólise extravascular mediada por C3 e a hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. A tecnologia é de uso oral, 200 mg, duas vezes ao dia, para o tratamento de pessoas adultas com HPN com anemia hemolítica. O estudo NCT06934967 planeja recrutar pacientes pediátricos com idade entre 2 e 18 anos. O Nice e a CDA recomendam o uso da iptacopana para HPN^{66,67,71,72}. Além disso, o medicamento recebeu recomendação preliminar favorável à sua incorporação pela Conitec para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina menor que 10 g/dL.

Ruxoprubart é um anti Fator B, bloqueador da via alternativa, para uso endovenoso, em mono ou terapia combinada com eculizumabe. Os ensaios de fase 2 (NCT05731050, NCT05646563), está recrutando adultos com HPN e anemia hemolítica, a despeito do tratamento com o inibidor de C5. Até o momento não há registro sanitário do produto nas agências pesquisadas^{66,67}.

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 e dezembro de 2026, respectivamente. O estudo de fase 2/3 já possui resultados preliminares, com resultados positivos^{66,67}.

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 componente 5 do complemento (inibidor C5)⁶⁶⁻⁷².

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 com aprovação para HPN na EMA e FDA^{66,67}.

Entre as tecnologias identificadas no horizonte, iptacopana possui registro na Anvisa, preço CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e apresenta custo anual do tratamento por paciente de R\$ 1.655.049,11 (**Quadro 41**).

Quadro 41. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço CMED ¹ PMVG 18%	Custo anual
Iptacopana	200 mg por via oral duas vezes ao dia	Embalagem com 56 cápsulas duras	R\$ 127.311,47	R\$ 1.655.049,11

Legenda: MHT – monitoramento do horizonte tecnológico; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG – preço máximo de venda ao Governo;

Nota: 1 - Consulta realizada em 28/7/2025 no documento publicado em 07/07/2025.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conjunto, os três estudos incluídos nesta avaliação indicam que o medicamento crovalimabe demonstra a capacidade de controlar a hemólise em pacientes com HPN, além de evitar transfusões e apresentar ganhos relacionados à qualidade de vida. Os resultados, em conjunto, reforçam a hipótese de não inferioridade do medicamento quando comparado ao eculizumabe, conforme evidenciado em ensaios clínicos randomizados COMMODORE 1⁵⁰ e COMMODORE 2⁵¹. Em relação aos efeitos indesejáveis, no estudo que incluiu pacientes que, previamente, utilizavam outros inibidores de C5, aparentemente, o crovalimabe apresentou maiores índices de eventos adversos, incluindo reações relacionadas à infusão, infecções e alterações laboratoriais hematológicas⁵⁰. No estudo que incluiu pacientes virgens (*naive*) de tratamento, o grupo crovalimabe apresentou, aparentemente, mesma frequência de eventos adversos totais e aparentemente menos eventos adversos graus 3, 4 e graves⁵¹. Não foram registrados eventos que levaram à descontinuação do tratamento em decorrência de efeitos adversos nos estudos analisados. Foram relatados dois óbitos, sendo um no grupo eculizumabe no estudo COMMODORE 2⁵¹ e um no grupo crovalimabe no estudo de braço único COMMODORE 3⁵². Todos esses eventos foram classificados como não relacionados à intervenção.

A avaliação da não inferioridade do crovalimabe em relação ao eculizumabe em pacientes previamente tratados com outros inibidores de C5 pode apresentar algumas limitações, dado que no COMMODORE 1⁵⁰ a eficácia foi investigada apenas de forma exploratória em indivíduos com doença controlada, em razão das mudanças no protocolo e do recrutamento limitado.

No que se refere à administração, o crovalimabe oferece a possibilidade de aplicação subcutânea, com intervalos ampliados entre as doses e potencial para autoadministração pelo paciente, tanto em ambiente clínico quanto domiciliar. Essa característica pode representar um diferencial em termos de potencial conveniência e potencial redução da necessidade de visitas presenciais aos serviços de saúde para administrar o medicamento. Os estudos disponíveis apresentam fase de tratamento/intervenção com duração máxima de 24 semanas. Após esse período, os dados referem-se apenas ao seguimento, no qual houve redução progressiva do número de pacientes acompanhados. Esse cenário limita a interpretação sobre o padrão de uso e a adesão à autoadministração em períodos mais prolongados.

A ACM demonstrou que o tratamento com o crovalimabe apresenta custo inferior ao dos demais inibidores de C5, tanto no primeiro ano de tratamento, quanto nos anos subsequentes. No primeiro ano, o custo estimado para o crovalimabe foi de R\$ 1.236.748,54 por paciente/ano, representando uma economia de R\$ 15.050,83 em relação ao tratamento com o eculizumabe e R\$ 24.160,74 em comparação ao ravulizumabe. Do segundo ano em diante, o custo anual do tratamento com crovalimabe foi estimado em R\$ 978.205,03, o que corresponde a uma redução de R\$ 198.183,95 frente ao eculizumabe e de R\$ 70.298,66 frente ao ravulizumabe.

O parecerista examinou as referências apresentadas pelo demandante para sustentar a escolha da ACM. O estudo COMMODORE 2⁵¹ concluiu que o crovalimabe não foi inferior ao ecolizumabe no tratamento de adultos virgens de inibidores de C5, tanto para os desfechos primários quanto secundários de eficácia. Além disso, os estudos COMMODORE 1⁵⁰ e COMMODORE 3⁵² reforçam a justificativa para a utilização da ACM. Adicionalmente, o Relatório de Recomendação nº 875 da Conitec⁵⁷ foi apontada similaridade terapêutica entre ecolizumabe e ravulizumabe, o que sugere, de forma indireta, a similaridade terapêutica entre os três produtos. Em relação à análise de sensibilidade da ACM apresentada pelo demandante, não foi descrita de forma detalhada os métodos e faixas de variação aplicadas aos parâmetros, o que limita a interpretação e a reprodutibilidade dos resultados. Também não foram identificadas nas planilhas enviadas as bases de cálculo utilizadas, e alguns parâmetros relevantes, como o preço do ecolizumabe, não apresentaram variação aparente. Essas limitações indicam a necessidade de maior clareza na apresentação e documentação da análise de sensibilidade. Além disso, não foi localizada a aplicação da taxa de desconto de 5% prevista no dossiê do demandante.

Dada a possível disponibilidade no mercado brasileiro de um ecolizumabe produzindo nacionalmente via PDP, espera-se que haja uma redução no preço deste inibidor de C5. Nesse sentido, o crovalimabe foi comparado ao ecolizumabe biossimilar em dois cenários de custo unitário (11.421,13/frasco e R\$ 6.918,90/frasco). Nessas comparações, o crovalimabe perdeu a vantagem de oferecer um tratamento mais barato que o ecolizumabe (com o preço atual, de R\$ 15.081,70/frasco). Entre os cenários, o crovalimabe passaria a custar de R\$ 288.775,22 a R\$ 662.460,31 a mais no primeiro ano e de \$ 87.356,89 a R\$ 438.530,83 a mais a partir do segundo ano de tratamento.

Na AIO desenvolvida pelo demandante, foram considerados os mesmos custos anuais de tratamento estimados na ACM. O cálculo de população elegível foi baseado no Relatório de Recomendação nº 875, no qual foi avaliado o ravulizumabe para o tratamento da HPN. Por sua vez, o parecerista, ao consultar o Relatório, não localizou todas as referências primárias para alguns parâmetros do modelo. Consideraram-se elegíveis ao crovalimabe os pacientes com atividade hemolítica verificada. Segundo o demandante, ao longo do horizonte temporal, a população elegível ao crovalimabe variaria entre 1.288 e 1.558 pacientes a partir de uma demanda epidemiológica e entre 949 e 1.291 pacientes a partir da demanda aferida pelos dados do DataSUS, segundo Relatório de Recomendação nº 875, da Conitec. Um cenário de referência, sem a incorporação do crovalimabe, foi comparado a um cenário proposto, com o crovalimabe compartilhando parcelas do mercado ao longo do horizonte temporal. O *market share* do crovalimabe variou entre 15% e 55%. Dessa forma, segundo a demanda epidemiológica, a economia com a incorporação do crovalimabe variaria entre R\$ 12.986.522 no primeiro ano a R\$ 51.718.192 no quinto ano, o que poderia representar uma economia acumulada de R\$ 149.257.010. Em um outro cenário, baseado na demanda aferida, a economia com a incorporação do crovalimabe variou entre R\$ 9.411.835 no primeiro ano a R\$ 42.037.785 no quinto ano, o que poderia representar uma economia acumulada de R\$ 116.638.566. O demandante também realizou uma análise de cenário na qual foi estimado que 100% dos pacientes com HPN utilizariam o crovalimabe durante os cinco anos do horizonte temporal. O parecerista considerou esse cenário factível, dado que o medicamento tem via de administração subcutânea, o que poderia influenciar a escolha

dos pacientes e familiares. Neste cenário, segundo a demanda aferida ou epidemiológica, a incorporação do crovalimabe poderia resultar em uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 780.770.779 a R\$ 1.010.639.217 para o SUS.

O parecerista recebeu do DGITS/SECTICS/MS a Nota Técnica nº 654/2025 da CGCEAF/DAF/SECTICS/MS). A partir dos dados informados na Nota Técnica, foi elaborado um novo modelo de AIO pelo parecerista, considerando novos valores de incidência e prevalência de HPN no Brasil e uma nova proposta de *market share*, visto que o ravulizumabe ainda se encontra em fase de implementação. No novo modelo, custo com o tratamento de pacientes com HPN por inibidores de C5 variaria de R\$ 845,0 milhões no primeiro ano a R\$ 962,3 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 4,48 bilhões em cinco anos (cenário de referência). No cenário proposto, os custos variariam de R\$ 833,0 milhões a R\$ 902,7 milhões no mesmo período, somando R\$ 4,41 bilhões em cinco anos. Dessa forma, o impacto orçamentário incremental indicaria economia acumulada de aproximadamente R\$ 72,2 milhões ao final do horizonte temporal. Considerando os dois modelos, do demandante e do parecerista, a economia com a incorporação do medicamento variaria entre R\$ 72,2 milhões a R\$ 149,2 milhões em cinco anos.

Ao considerar o eculizumabe a 11.421,13/frasco, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre uma economia de R\$ 47.889.131,47 e um impacto positivo de R\$ 14.605.297,42 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$ 91.819.206,05 em cinco anos. Ao considerar o eculizumabe a R\$ 6.918,90/frasco, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre uma economia de -R\$ 92.001.981,01 e um impacto positivo de R\$ 105.829.481,68 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$ 115.942.154,39 em cinco anos.

O CDA-AMC (Canadá) recomendou o reembolso do crovalimabe com alguns critérios, não sendo elegíveis pacientes com falha terapêutica ou ausência de resposta ao eculizumabe ou ravulizumabe. Além disso, o preço deve ser negociado para não exceder o custo do inibidor de C5 mais barato já reembolsado. O NICE (Reino Unido) recomendou o crovalimabe para pacientes que apresentam hemólise com sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença e que estejam clinicamente estáveis após pelo menos seis meses de tratamento prévio com inibidor de C5. A recomendação foi condicionada a um acordo comercial que previa desconto no preço do crovalimabe. O SMC (Escócia) recomendou o uso restrito do crovalimabe para pacientes com presença de hemólise com sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença e estabilidade clínica após pelo menos seis meses de tratamento prévio com inibidor de C5. A HAS (França) emitiu parecer desfavorável ao reembolso do crovalimabe considerando a ausência de benefício clínico relevante do medicamento frente às terapias já disponíveis.

Foram realizadas buscas estruturadas a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos maiores de 13 anos e com peso de pelo menos 40 kg com HPN, virgens de tratamento ou que receberam previamente tratamento prévio com inibidores de C5. Detectaram-se cinco tecnologias que contam com estudos entre as fases 2 e 3 de avaliação de eficácia: iptacopana, ruxoprubart, lanoracopana, cemdisirana+pozelimabe e

nomacopana. Iptacopana apresenta aprovação pelo FDA, EMA e Anvisa. Além disso, o medicamento foi recomendado pelo NICE e pela CDA e recebeu recomendação preliminar favorável à sua incorporação pela Conitec para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina menor que 10 g/dL.

Relatório preliminar

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 61/2025 esteve aberta durante o período de 11/07/2025 a 21/07/2025 e recebeu 4 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 para todos os inscritos.

O representante relatou ter iniciado tratamento para HPN com o eculizumabe, em 2021, obtido por meio de judicialização. No entanto, houve falha terapêutica e precisava realizar várias transfusões, além de ser internado em diferentes momentos. Segundo seu relato, como acessava o medicamento por meio de judicialização, havia atrasos recorrentes, o que prejudicava o seu tratamento. Posteriormente, por meio de participação em pesquisa clínica em um Centro de Referência para tratamento de HPN, passou a ter acesso ao crovalimabe. Segundo seu relato, desde o início do uso do medicamento não necessitou mais de novas transfusões sanguíneas. Em relação a administração, informou que a sua filha aplica na região abdominal, no intervalo de 28 dias, com retirada do medicamento na clínica a cada três meses. Destacou ainda que, atualmente, consegue praticar atividade física e não precisa mais faltar no trabalho para realizar o tratamento, diferentemente do período em que realizava infusões frequentes.

O vídeo da 28ª Reunião Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, foram avaliadas conjuntamente tecnologias indicadas para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). A análise integrada foi realizada após solicitação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, que demandou avaliação conjunta das tecnologias ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana, considerando tratar-se de alternativas terapêuticas para a mesma condição clínica no âmbito do SUS. Essa avaliação conjunta visa harmonizar a análise, a fim de aprimorar a tomada de decisão no contexto dessa condição. Os membros do Comitê discutiram principalmente sobre questões relacionadas ao impacto orçamentário, considerando a futura disponibilidade de biossimilares do eculizumabe a partir de 2027.

Foram levantados questionamentos acerca das premissas adotadas na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário, considerando seu potencial impacto sobre os resultados apresentados. Também foram discutidas as incertezas relacionadas aos preços futuros e à implementação de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o eculizumabe. Além disso, destacou-se como aspecto central do debate a comodidade posológica e os potenciais ganhos em qualidade de vida relatados pelos pacientes.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, deliberaram por maioria simples pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do crovalimabe para o tratamento de pessoas com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A decisão foi baseada nas incertezas relacionadas ao impacto orçamentário da tecnologia, especialmente diante da perspectiva de disponibilização de biossimilares do eculizumabe a partir de 2027, cenário que suscita dúvidas quanto aos preços futuros e à eventual implementação de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para esse medicamento. Adicionalmente, o Comitê reconheceu os potenciais benefícios associados à comodidade posológica.

Relatório preliminar

REFERÊNCIAS

1. Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 28 de julho de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>
2. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J ichi, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 28 de julho de 2005;106(12):3699.
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the *PIG-A* gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 21 de maio de 1993;73(4):703–11.
4. Navigating the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Landscape - Hematology & Oncology [Internet]. [citado 29 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.hematologyandoncology.net/supplements/navigating-the-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh-landscape/>
5. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 30 de outubro de 2014;124(18):2804–11.
6. Bessler M, Hiken J. The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology*. 1º de janeiro de 2008;2008(1):104–10.
7. Mastellos DC, Ricklin D, Yancopoulos D, Risitano A, Lambris JD. Complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: exploiting our current knowledge to improve the treatment landscape. *Expert Rev Hematol*. outubro de 2014;7(5):583–98.
8. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The complement system and innate immunity. Em: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th edition [Internet]. Garland Science; 2001 [citado 1º de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
9. Goldschmidt V, Apodaca EI, Gálvez KM, Wannesson B, Scheinberg P. Clinical characteristics and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Latin America: a narrative review. *Ann Hematol*. 2025;104(2):867–79.
10. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer*. 18 de maio de 2017;3(1):17028.
11. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment [Internet]. [citado 29 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16271>
12. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA*. 6 de abril de 2005;293(13):1653–62.
13. Nair RK, Khaira A, Sharma A, Mahajan S, Dinda AK. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 1º de junho de 2008;40(2):471–5.
14. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 15 de outubro de 2008;112(8):3099–106.
15. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004;126(1):133–8.
16. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 20 de junho de 2013;121(25):4985–96.

17. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli de Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. *PLOS ONE*. 26 de julho de 2023;18(7):e0288708.
18. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021;107(2):211–8.
19. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark. *Clin Epidemiol*. 22 de maio de 2020;12:497–508.
20. Dingli D, Maciejewski JP, Larratt L, Go RS, Höchsmann B, Zu K, et al. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2023;102(7):1637–44.
21. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 9 de novembro de 1995;333(19):1253–8.
22. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol*. 1º de junho de 2016;103(6):649–54.
23. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. maio de 2014;99(5):922–9.
24. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J*. 2016;46(9):1044–53.
25. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505–14.
26. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient-reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient-Rep Outcomes*. 28 de setembro de 2021;5:102.
27. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm*. dezembro de 2020;26(12-b Suppl):10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8.
28. 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*. março de 2013;43(3):298–307.
29. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult Cases of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Diagnosis and Therapeutic Novelties. *J Clin Med*. 1º de março de 2021;10(5):948.
30. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):3–11.
31. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna [Internet]. Brasília: Conitec; 2019 nov [citado 28 de julho de 2025] p. 34. Report No.: 482. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt__hpn.pdf

32. Goh YT, Yap ES, Tan CW, Tan D, Loh YSM, Lee YS, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 28 de junho de 2024;53(6):371–85.
33. Keeney M, Illingworth A, Sutherland DR. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Assessment by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. dezembro de 2017;37(4):855–67.
34. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. agosto de 2010;85(8):553–9.
35. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreassen J, Payne D, et al. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 2 – Reagent Selection and Assay Optimization for High-Sensitivity Testing. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):23–48.
36. 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*. 1º de julho de 2021;43(3):341–8.
37. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 5 de fevereiro de 2004;350(6):552–9.
38. Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls – A Critical Review Article. *EJIFCC*. 25 de novembro de 2019;30(4):355–70.
39. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2 de dezembro de 2016;2016(1):208–16.
40. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient-Rep Outcomes*. 5 de julho de 2023;7:63.
41. Cella D, Nowinski CJ. Measuring quality of life in chronic illness: The functional assessment of chronic illness therapy measurement system. *Arch Phys Med Rehabil*. 1º de dezembro de 2002;83:S10–7.
42. Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep*. 24 de abril de 2017;7:1080.
43. Sampei Z, Haraya K, Tachibana T, Fukuzawa T, Shida-Kawazoe M, Gan SW, et al. Antibody engineering to generate SKY59, a long-acting anti-C5 recycling antibody. *PLoS ONE*. 28 de dezembro de 2018;13(12):e0209509.
44. Sampei Z, Haraya K, Gan SW, Muraoka M, Hayasaka A, Fukuzawa T, et al. Beyond Recycling Antibodies: Crovalimab's Molecular Design Enables Four-Weekly Subcutaneous Injections for PNH Treatment. *Int J Mol Sci*. janeiro de 2024;25(21):11679.
45. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS ONE*. 12 de abril de 2018;13(4):e0195909.
46. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula Piasky® (crovalimabe) [Internet]. Disponível em: <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/piasky/piasky-bula-para-profissionais.pdf>

47. Röth A, Nishimura J, Nagy Z, Gaál-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 19 de março de 2020;135(12):912–20.
48. Sostelly A, Soubret A, Bucher C, Buatois S, Charoin JE, Jordan G, et al. Characterizing C5 Inhibition with the SMART-Ig Anti-hC5 Antibody Crovalimab in PNH Patients Using Free Available Paratopes. *Blood*. 13 de novembro de 2019;134(Supplement_1):1227.
49. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71.
50. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1757–67.
51. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1768–77.
52. Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1407–14.
53. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 15 de fevereiro de 2008;111(4):1840–7.
54. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 7 de fevereiro de 2019;133(6):530–9.
55. Röth A, Fu R, He G, Alzahrani H, Chou SC, Hicheri Y, et al. Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): Pooled Results From the Phase 3 COMMODORE Studies. *Eur J Haematol*. 2025;114(2):373–82.
56. Ministério da Saúde. Contrato N° 98/2025 [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto 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.pdf>
57. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Conitec n° 875. Ravulizumabe no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna [Internet]. 2024 fev [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf
58. Brasil M da. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
59. Brasil. Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/compras/pt-br>
60. Justino CC, Yamakawa PE, Azambuja AP, Marchesini R, Fonseca AR, Gomes IBR, et al. Terminal Complement Inhibition Exhibiting Higher Response in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Multicentric Real-World Evidence in Brazil. *Blood*. 5 de novembro de 2024;144(Supplement 1):5689.

61. CDA-AMC. Reimbursement Recommendation Crovalimab (Piasky) [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0858-Piasky_FINAL_Rec.pdf
62. NICE. Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over [Internet]. 2024 [citado 13 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019/resources/crovalimab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-in-people-12-years-and-over-pdf-2973528282160069>
63. SMC. Advice document SMC2728. Crovalimab solution for injection/infusion (Piasky®) [Internet]. 2024 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/8848/crovalimab-piasky-abb-final-dec-2024-for-website.pdf>
64. HAS HA de S. Avis sur les médicaments. crovalimab PIASKY 340 mg, solution injectable/pour perfusion [Internet]. 2025 [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21161_PIASKY_PIC_INS_AvisDef_CT21161.pdf
65. em 30/07/2025 16h08 P em 21/09/2020 00h00 A. Ensaios clínicos autorizados [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
66. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
67. Clarivate [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
68. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
69. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
70. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
71. Homepage | NICE [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
72. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 9 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™– Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes– EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual– OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (da Food and Drug Administration– FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 07 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"Piasky\" OR crovalimab"]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de 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 considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Até o momento não há informações públicas disponíveis que indiquem a existência de patentes vigentes, no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), relacionadas ao crovalimabe.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

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

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 04 de julho de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 04 de julho de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 04 de julho de 2025.
4. INPI. Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 04 de julho de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 04 de julho de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 04 de julho de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 04 de julho de 2025

APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante

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

Fonte: Dossiê do demandante. Data das buscas: 26 de maio de 2025.

APÊNDICE 3 – Busca estratégica atualizada pelo parecerista

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado 18/07/2025
MEDLINE (via PubMed)	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("Paroxysmal"[Title/Abstract] AND "Hemoglobinuria"[Title/Abstract]) OR ("Paroxysmal"[Title/Abstract] AND "Nocturnal"[Title/Abstract]) OR "marchiafava micheli syndrome"[Title/Abstract] OR "marchiafava micheli syndrome"[Title/Abstract] OR "PNH"[Title/Abstract]) AND ("Crovalimab"[All Fields] OR "piasky"[All Fields])	34
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #2 ("Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal"):ti, ab,kw OR ("Marchiafava-Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Marchiafava Micheli Syndrome"):ti,ab,kw OR ("Syndrome, Marchiafava-Micheli"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal"):ti,ab,kw OR ("Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Cold Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold"):ti,ab,kw OR ("Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold"):ti,ab,kw OR ("Cold Paroxysmal Hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal"):ti,ab,kw #3 ("crovalimab"):ti,ab,kw OR ("piasky"):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 #5 (#1 OR #2) AND #3	37
Embase	(('paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal':ti,ab,kw OR 'marchiafava-micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'marchiafava micheli syndrome':ti,ab,kw OR 'syndrome, marchiafava-micheli':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, nocturnal':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, nocturnal paroxysmal':ti,ab,kw OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'paroxysmal cold hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, paroxysmal cold':ti,ab,kw OR 'paroxysmal hemoglobinuria, cold':ti,ab,kw OR 'cold paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab,kw OR 'hemoglobinuria, cold paroxysmal':ti,ab,kw) AND 'crovalimab':ti,ab,kw OR 'piasky':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	73

Data das buscas: 18 de julho de 2025

APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Panse et al., 2025	Patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with crovalimab and approved C5 inhibitors in the phase III COMMODORE 2 and 1 studies	Tipo de estudo
Scheinberg et al., 2024	Phase III Randomized COMMODORE 1 Trial: 2-Year Safety and Efficacy of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Eculizumab	Tipo de estudo: resumo de congresso
Scheinberg et al., 2024	Phase III COMMODORE 1 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Ravulizumab	Tipo de estudo: resumo de congresso
Kulasekararaj et al., 2024	Phase III COMMODORE 2 and 1 Trials: Characterization of Breakthrough Hemolysis Events in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab or Eculizumab	Tipo de estudo: resumo de congresso
Roth et al., 2024	Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naive to Complement Inhibition	Tipo de estudo: resumo de congresso
Lundberg et al., 2023	Biomarker Analyses in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial	Desfecho incorreto
Roth et al., 2023	The phase III randomized, multicenter commodore 1 trial: Comparison of crovalimab vs eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Tipo de estudo: resumo de congresso
F. Hoffmann-La Roche AG, 2020	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors (COMMODORE 2)	Tipo de estudo: registro de ensaio clínico*
Kulasekararaj et al., 2021	Two currently recruiting phase iii trials: commodore 1 and 2 evaluating crovalimab vs eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without current anti- complement therapy	Tipo de estudo: resumo de congresso
F. Hoffmann-La Roche AG, 2020	A Study Evaluating The Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors (COMMODORE 1)	Tipo de estudo: registro de ensaio clínico*
Roeth et al., 2023	Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): pooled Results from the Phase III COMMODORE 1, COMMODORE 2, and COMMODORE 3 Studies	Tipo de estudo: resumo de congresso
F. Hoffmann-La Roche AG, 2020	A Phase Iii, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Pnh) Not Previously Treated With Complement Inhibitors	Tipo de estudo: registro de ensaio clínico*
Buhrer et al., 2025	Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Crovalimab Compared With Eculizumab, Ravulizumab and Best Supportive Care in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de estudo: resumo de congresso
F. Hoffmann-La Roche AG, 2024	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Crovalimab versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) not previously Treated with Complement Inhibitors	Tipo de estudo: registro de ensaio clínico*
F. Hoffmann-La Roche AG, 2024	A Study Evaluating The Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors (COMMODORE 1)	Tipo de estudo: registro de ensaio clínico*

Nota: *Foram excluídas as referências que correspondiam apenas ao registro dos ensaios clínicos, sem apresentação de resultados. Ressalta-se que esses mesmos ensaios já se encontram incluídos na avaliação por meio de suas publicações completas, de modo que a exclusão evitou duplicidade de informações.

APÊNDICE 5 – Cenários alternativos de impacto orçamentário

Como descrito na seção 8 (Recomendações de outras agências de ATS), algumas agências de ATS recomendaram o uso do crovalimabe restringindo o uso do crovalimabe a pacientes com HPN sem histórico de tratamento. Dessa forma, o parecerista, a pedido do DGITS/SECTICS/MS, elaborou dois novos cenários de AIO para estimar o impacto orçamentário do crovalimabe a depender do histórico prévio ou não de uso de outros inibidores de C5.

Cenário de AIO para pacientes que não haviam recebido tratamento prévio com inibidores de C5 (*naive*)

No modelo elaborado para pacientes *naive*, foram considerados elegíveis apenas os novos pacientes (casos incidentes), uma vez que, por definição, esse grupo não inclui indivíduos que tenham recebido tratamento prévio com outros inibidores de C5. Segundo este cenário, pacientes em tratamento (prevalentes) não poderiam migrar para o crovalimabe. Além disso, considerando a potencial comodidade terapêutica oferecida pelo crovalimabe, assumiu-se que nenhum paciente em uso dessa tecnologia migraria posteriormente para outro inibidor de C5.

O parecerista adotou como cálculo de população elegível para novos pacientes os parâmetros estimados pelo demandante (Quadro 42). Em ambas as metodologias de estimativas populacionais utilizadas pelo demandante (demanda epidemiológica e demanda aferida) a incidência de novos pacientes foi a mesma.

Quadro 42. Estimativa de população elegível assumida para a AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes *naive*)

	2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	86	86	86	87	87
Pacientes em tratamento	-	86	172	258	345
Total	86	172	258	345	432

Fonte: autoria própria.

Foram aplicadas taxas de *market share* para cada inibidor de C5 incorporado no SUS. No cenário de referência, o crovalimabe não estaria incorporado. O ravulizumabe iniciaria o primeiro ano do horizonte temporal com 30% de participação no mercado chegando a 70% no último ano. O eculizumabe apresentaria um *market share* complementar ao ravulizumabe, iniciando o primeiro ano do horizonte temporal com 70% de participação e encerrando o quinto ano com 30%

Já no cenário proposto, para pacientes novos (incidentes, *naive*), o crovalimabe apresentaria um *market share* que variaria entre 15% e 35%, o ravulizumabe apresentaria um *market share* constante de 15% e o eculizumabe

apresentaria uma variação entre 70% e 30%. Para pacientes em tratamento (prevalentes), o *market share* do crovalimabe apresentaria um *market share* de 0% no primeiro ano e a partir do segundo variaria entre 15% e 30%, enquanto o ravulizumabe apresentaria um *market share* constante de 15% e o eculizumabe apresentaria um *market share* de 0% no primeiro ano e a partir do segundo variaria entre 70% e 55%.

Quadro 43. Taxas de *market share* da proposta de AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes *naive*)

CENÁRIO DE REFERÊNCIA					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
CENÁRIO PROPOSTO					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	15%	25%	35%	45%	35%
Ravulizumabe	15%	15%	15%	15%	15%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	15%	20%	25%	30%
Ravulizumabe	0%	15%	15%	15%	15%
Eculizumabe	0%	70%	65%	60%	55%

Fonte: Elaboração própria.

A partir da estimativa de novos pacientes com HPN a partir de 2026 (Quadro 42), da distribuição de *market share* entre os diferentes inibidores de C5 ao longo do horizonte temporal (Quadro 43), a quantidade de pacientes em uso de cada um dos inibidores de C5 foi calculada (Quadro 44).

Quadro 44. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes *naive*)

CENÁRIO DE REFERÊNCIA						
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	26	34	43	52	61
	Eculizumabe	60	52	43	35	26
	Prevalentes - 2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030
	Crovalimabe	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	-	26	60	103	155
	Eculizumabe	-	60	112	155	190
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030
	Total de Pacientes	86	172	258	345	432
CENÁRIO DE REFERÊNCIA						

Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	
	Crovalimabe	13	22	30	39	48	
	Ravulizumabe	13	13	13	13	13	
	Eculizumabe	60	52	43	35	26	
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	
	Crovalimabe	-	13	34	65	104	
	Ravulizumabe	-	13	26	39	52	
	Eculizumabe	-	60	112	155	190	
	ANO		2026	2027	2028	2029	2030
	Total de Pacientes		86	172	258	345	432

Fonte: Elaboração própria.

No cenário de referência, o custo com o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$107.891.603,48 e R\$491.802.403,27 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$1.507.978.571,58 em cinco anos. No cenário proposto, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$107.577.513,86 e R\$475.069.222,88 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$1.483.181.452,79 em cinco anos (

Quadro 45).

Assim, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre uma economia de R\$314.089,62 a R\$16.733.180,39 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$24.797.118,79 em cinco anos (Quadro 46).

Quadro 45. Custo do tratamento de pacientes com HPN sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes *naive*) no cenário de referência, sem a incorporação do crovalimabe

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE			HORIZONTE TEMPORAL		
Cenário SEM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 32.783.641,28	R\$ 52.958.189,76	R\$ 76.915.466,08	R\$ 98.350.923,84	R\$ 121.047.290,88	R\$ 382.055.511,84
	Eculizumabe	R\$ 75.107.962,20	R\$ 65.093.567,24	R\$ 53.827.372,91	R\$ 43.812.977,95	R\$ 32.546.783,62	R\$ 270.388.663,92
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$ 0,00	R\$ 27.261.095,94	R\$ 71.298.250,92	R\$ 135.256.976,01	R\$ 217.040.263,83	R\$ 450.856.586,70
	Eculizumabe	R\$ 0,00	R\$ 61.172.226,96	R\$ 101.169.452,28	R\$ 121.168.064,94	R\$ 121.168.064,94	R\$ 404.677.809,12
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL	R\$ 107.891.603,48	R\$ 206.485.079,90	R\$ 303.210.542,19	R\$ 398.588.942,74	R\$ 491.802.403,27	R\$ 1.507.978.571,58	
Relatório							
CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE			HORIZONTE TEMPORAL		
Cenário COM Crovalimabe	1º ano de tratamento	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 16.077.731,02	R\$ 27.208.467,88	R\$ 37.102.456,20	R\$ 48.233.193,06	R\$ 59.363.929,92	R\$ 187.985.778,08
	Ravulizumabe	R\$ 16.391.820,64	R\$ 32.783.641,28	R\$ 52.958.189,76	R\$ 108.438.198,08	R\$ 88.263.649,60	R\$ 298.835.499,36
	Eculizumabe	R\$ 75.107.962,20	R\$ 63.841.767,87	R\$ 53.827.372,91	R\$ 43.812.977,95	R\$ 32.783.641,28	R\$ 269.373.722,21
	2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$ 0,00	R\$ 12.716.665,39	R\$ 34.237.176,05	R\$ 63.583.326,95	R\$ 101.733.323,12	R\$ 212.270.491,51
	Ravulizumabe	R\$ 0,00	R\$ 13.630.547,97	R\$ 40.891.643,91	R\$ 84.928.798,89	R\$ 175.100.116,23	R\$ 314.551.107,00
	Eculizumabe	R\$ 0,00	R\$ 55.290.282,06	R\$ 81.170.839,62	R\$ 45.879.170,22	R\$ 17.824.562,73	R\$ 200.164.854,63
	ANO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
TOTAL	R\$ 107.577.513,86	R\$ 205.471.372,45	R\$ 300.187.678,45	R\$ 394.875.665,15	R\$ 475.069.222,88	R\$ 1.483.181.452,79	

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 46. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN sem histórico de uso de inibidores de C5 (pacientes *naive*)

CENÁRIO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário de referência	R\$ 107.891.603,48	R\$ 206.485.079,90	R\$ 303.210.542,19	R\$ 398.588.942,74	R\$ 491.802.403,27	R\$ 1.507.978.571,58
Cenário proposto	R\$ 107.577.513,86	R\$ 205.471.372,45	R\$ 300.187.678,45	R\$ 394.875.665,15	R\$ 475.069.222,88	R\$ 1.483.181.452,79
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	-R\$ 314.089,62	-R\$ 1.013.707,45	-R\$ 3.022.863,74	-R\$ 3.713.277,59	-R\$ 16.733.180,39	-R\$ 24.797.118,79

Fonte: Elaboração própria.

Relatório preliminar

AIO considerando a incorporação apenas para pacientes que já haviam recebido tratamento prévio com inibidores de C5 (previamente tratados)

De modo semelhante ao modelo anterior, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do crovalimabe apenas para pacientes previamente tratados com inibidores de C5, um modelo com premissas e parâmetros próximos ao modelo elaborado pelo demandante foi desenvolvido. A AIO proposta foi desenvolvida na perspectiva do SUS e tinha como horizonte temporal o período de 2026 a 2030 (5 anos).

No modelo que considera a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes previamente tratados com outros inibidores de C5, considerou-se a estimativa populacional de pacientes com HPN obtida por demanda aferida. Os novos casos de HPN (pacientes incidentes) não seriam elegíveis para iniciar tratamento com crovalimabe no primeiro ano. Nesse modelo, foi prevista a migração de pacientes em tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe para o crovalimabe. Considerando a potencial comodidade terapêutica associada ao crovalimabe, assumiu-se que pacientes em uso desta tecnologia não migrariam posteriormente para outro inibidor de C5 (Quadro 47).

Quadro 47. Estimativa de população elegível assumida para a AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes sem histórico de uso de inibidores de C5

	2026	2026	2027	2028	2029	2030
Novos pacientes	85	86	86	86	87	87
Pacientes em tratamento	778	863	949	1027	1112	1204
Total	863	949	1.035	1.113	1.199	1.291

Fonte: autoria própria.

Desse modo, na AIO proposta pelo parecerista, foi mantido o *market share* do cenário de referência, uma vez que a quantidade de novos pacientes (incidentes) em uso de crovalimabe seria nula em todos os anos. Sendo assim, o ravulizumabe iniciaria o primeiro ano do horizonte temporal com 30% de participação no mercado chegando a 70% de participação no último ano. O eculizumabe apresentaria um *market share* complementar ao ravulizumabe, iniciando o primeiro ano do horizonte temporal com 70% de participação no mercado e encerrando o quinto ano com 30% de participação no mercado. No cenário proposto pelo parecerista, a distribuição de *market share* para novos pacientes foi igual à distribuição para novos pacientes no cenário de referência. Para pacientes em tratamento, a participação do crovalimabe variou entre 15% e 55%, o ravulizumabe manteve taxa fixa de 15% e o eculizumabe variou entre 70% e 30% (Quadro 48).

A partir da estimativa de novos pacientes com HPN a partir de 2026 (Quadro 47) e da distribuição de *market share* entre os diferentes inibidores de C5 ao longo do horizonte temporal (Quadro 48), a quantidade de pacientes em uso dos diferentes medicamentos foi calculada (Quadro 49). Nesse modelo, no cenário proposto pelo demandante, foi considerada a migração progressiva de pacientes em uso de eculizumabe e/ou ravulizumabe para o crovalimabe ao longo

dos anos. Diante dessa dinâmica, tornou-se necessário distinguir os pacientes que estariam no '1º ano de tratamento' com o crovalimabe, fase em que se aplica a dose de ataque, daqueles que já se encontrariam no '2º ano de tratamento em diante', recebendo apenas doses de manutenção (Quadro 48 e Quadro 49).

Quadro 48. Taxas de *market share* da proposta de AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para que já haviam recebido tratamento com inibidores de C5 (previamente tratados)

CENÁRIO DE REFERÊNCIA					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
CENÁRIO PROPOSTO					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0%	0%	0%	0%	0%
Ravulizumabe	30%	40%	50%	60%	70%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	15%	25%	35%	45%	55%
Ravulizumabe	15%	15%	15%	15%	15%
Eculizumabe	70%	60%	50%	40%	30%

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 49. Cálculo da quantidade de pacientes em uso dos diferentes inibidores de C5 na AIO que considerou a incorporação do crovalimabe apenas para pacientes já haviam recebido tratamento com inibidores de C5 (previamente tratados)

CENÁRIO DE REFERÊNCIA					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0	0	0	0	0
Ravulizumabe	26	34	43	52	61
Eculizumabe	60	52	43	35	26
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0	0	0	0	0
Ravulizumabe	259	380	518	673	846
Eculizumabe	604	569	518	448	362
ANO	2026	2027	2028	2029	2030
Total de Pacientes	949	1.035	1.113	1.199	1.291
CENÁRIO PROPOSTO					
Novos pacientes	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	0	0	0	0	0
Ravulizumabe	26	34	43	52	61
Eculizumabe	60	52	43	35	26
Pacientes em tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Crovalimabe	129	238	359	500	662
Ravulizumabe	129	142	154	167	181

Eculizumabe	605	569	514	445	361
ANO	2026	2026	2026	2026	2026
Total de Pacientes	949	1.035	1.113	1.199	1.291

Fonte: autoria própria.

No cenário de referência, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$1.108.375.700,77 e R\$1.448.519.903,19 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$6.401.659.721,60 em cinco anos (Quadro 50). No cenário proposto, o tratamento dos pacientes com HPN utilizando inibidores de C5 variaria entre R\$1.114.372.265,49 e R\$1.416.668.675,21 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$6.327.780.385,85 em cinco anos (Quadro 51).

Assim, o impacto orçamentário incremental com o cenário proposto variaria entre R\$5.996.564,72 e uma economia de R\$31.851.227,98 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando uma economia de R\$73.879.335,75 em cinco anos (Quadro 52).

Quadro 50. Custo do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 no cenário de referência

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário de Referência	Incidentes (naíve) <i>1º ano de tratamento</i>	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$32.531.459,42	R\$43.375.279,23	R\$54.219.099,04	R\$65.819.464,42	R\$76.789.375,15	R\$272.734.677,26
	Eculizumabe	R\$75.358.322,07	R\$64.592.847,49	R\$53.827.372,91	R\$43.562.618,08	R\$32.671.963,56	R\$270.013.124,11
	Prevalentes - 2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$289.829.336,45	R\$418.609.933,25	R\$565.215.092,78	R\$729.432.409,45	R\$912.735.198,13	R\$2.915.821.970,06
	Eculizumabe	R\$710.656.582,82	R\$669.835.885,21	R\$608.781.297,15	R\$527.492.818,63	R\$426.323.366,35	R\$2.943.089.950,16
	TOTAL	R\$1.108.375.700,77	R\$1.196.413.945,19	R\$1.282.042.861,88	R\$1.366.307.310,57	R\$1.448.519.903,19	R\$6.401.659.721,60

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 51. Custo do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 no cenário proposto

CENÁRIO		PERFIL DE PACIENTE		HORIZONTE TEMPORAL			
Cenário proposto	Incidentes (naíve) <i>1º ano de tratamento</i>	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	-	-	-	-	-	-
	Ravulizumabe	R\$32.531.459,42	R\$43.375.279,23	R\$54.219.099,04	R\$65.819.464,42	R\$76.789.375,15	R\$272.734.677,26
	Eculizumabe	R\$75.358.322,07	R\$64.592.847,49	R\$53.827.372,91	R\$43.562.618,08	R\$32.671.963,56	R\$270.013.124,11
	Prevalentes - 2º ano de tratamento em diante	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
	Crovalimabe	R\$160.097.098,50	R\$259.757.291,19	R\$386.169.616,10	R\$530.965.262,08	R\$690.895.101,52	R\$2.027.884.369,39
	Ravulizumabe	R\$135.728.802,67	R\$149.254.500,27	R\$162.780.197,87	R\$176.305.895,47	R\$189.988.868,63	R\$814.058.264,92
	Eculizumabe	R\$710.656.582,82	R\$669.835.885,21	R\$608.781.297,15	R\$527.492.818,63	R\$426.323.366,35	R\$2.943.089.950,16
	TOTAL	R\$1.114.372.265,49	R\$1.186.815.803,40	R\$1.265.777.583,07	R\$1.344.146.058,68	R\$1.416.668.675,21	R\$6.327.780.385,85

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 52. Impacto orçamentário incremental do tratamento de pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5

CENÁRIO	2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário de referência	R\$1.108.375.700,77	R\$1.196.413.945,19	R\$1.282.042.861,88	R\$1.366.307.310,57	R\$1.448.519.903,19	R\$6.401.659.721,60
Cenário proposto	R\$1.114.372.265,49	R\$1.186.815.803,40	R\$1.265.777.583,07	R\$1.344.146.058,68	R\$1.416.668.675,21	R\$6.327.780.385,85
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	R\$5.996.564,72	-R\$9.598.141,79	-R\$16.265.278,81	-R\$22.161.251,90	-R\$31.851.227,98	-R\$73.879.335,75

Fonte: Elaboração própria.

Relatório preliminar



Relatório preliminar