Conitec

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Pegcetacoplana
no tratamento de pacientes adultos com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento

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
Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)
Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Marco André Vinhas de Souza
Maria Cristina Peres da Silva
Mônica Vinhas de Souza
Alícia Dorneles Dornelles – HCPA/UFRGS
Ida Vanessa Doederlein Schwartz – HCPA/UFRGS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Karine Medeiros Amaral
Ana Carolina de Freitas Lopes

Patentes
Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)
Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Perspectiva do Paciente
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

Supervisão
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE/MS

Relatório Preliminar

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico- Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Relatório Preliminar

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

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Relatório Preliminar

Lista de Tabelas

Tabela 1. Medicamentos da classe de inibidores de C5 incorporados no SUS para o tratamento da HPN. 14

Lista de Quadros

Quadro 1 Comparativo entre os relatórios de recomendação anteriores e o relatório atual. 16
Quadro 2.Caracterização técnica da tecnologia avaliada 20
Quadro 3. Preço da tecnologia por apresentação (54 mg/mL em frascos de dose única de 20 mL) 21
Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS) 22
Quadro 5. Pergunta PICOT reestruturada pelo NATS 31
Quadro 6. Principais características dos estudos incluídos na busca do NATS 35
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência. 59
Quadro 8. Características do estudo de custo-efetividade (utilidade) elaborado pelo demandante e observações do NATS 60
Quadro 9. Custos utilizados na análise econômica realizada pelo demandante. 63
Quadro 10. Probabilidades de transição para o medicamento pegcetacoplana e os comparadores eculizumabe e ravulizumabe. 65
Quadro 11. Resultado da análise de custo-utilidade empreendida. 65
Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante e observações do NATS. 67
Quadro 13. Análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante (cenários 1 e 2, análise de sensibilidade probabilística). 71
Quadro 14. Desembolso nos cenários propostos pelo demandante 72
Quadro 15. Cálculo orçamentário para o Cenário 1 proposto pelo demandante nos anos de 2027 a 2031. 74
Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. 78
Quadro 17. Recomendações das agências de ATS. 83

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos 33
Figura 2. Representação gráfica dos estados do modelo de Markov proposto pelo demandante. 62

Relatório Preliminar

Sumário

1. APRESENTAÇÃO 8
2. CONFLITOS DE INTERESSE 8
3. RESUMO EXECUTIVO 9
4. INTRODUÇÃO 12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 12
4.2 Tratamento recomendado 13
4.3 Recomendações anteriores da Conitec 15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 20
5.1 Preço proposto para incorporação 21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante 22
6.2. Avaliação crítica da demanda 26
6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS 31
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS 34
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS 38
6.6 Síntese dos resultados 38
6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia 38
6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia 49
6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 54
6.8 Evidências adicionais 55
6.9 Avaliação da Qualidade da Evidência 58
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 60
7. 1 Avaliação Econômica 60
7.1.1 Análise crítica da Avaliação de Custo-efetividade apresentada pelo demandante 66
7.2 Análise de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante. 67
7.2.1. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante 74
8. ACEITABILIDADE 75
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 76
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 77
11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 82
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS 83

Relatório Preliminar

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE 87
14. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL 87
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 88
16. REFERÊNCIAS 89
APÊNDICE 1 – Patentes da tecnologia 94
APÊNDICE 2 – Métodos da síntese de evidências clínicas 96
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos 108
APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos 113
APÊNDICE 5 – Análise de sensibilidade da Avaliação econômica e AIO desenvolvidos pelo demandante . 120

Relatório Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Pint Pharma Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, visando avaliar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório Preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pegcetaclopana

Indicação: Pacientes adultos com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) previamente tratados com inibidores de complemento.

Demandante: Pint Pharma Ltda

Introdução: A HPN é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Caracteriza-se pela ativação descontrolada do complemento, que pode levar à hemólise intravascular (que por sua vez causa os episódios de hemoglobinúria), danos a órgãos (por exemplo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar), eventos trombóticos, aumento da morbidade e mortalidade. Inibidores do C5 são opções de tratamento primário para esta doença, sendo o eculizumabe o primeiro desta classe licenciado no mundo em 2007. Em 2019 foi publicado o PCDT para HPN, que conta com a inclusão do eculizumabe. Dados de uma coorte nacional de pacientes com HPN mostram que 16% dos pacientes tiveram síndrome mielodisplásica e cerca de metade da amostra apresentava outras anemias aplásticas e/ou outras síndromes de falha de produção das demais linhas de células do sangue (plaquetas e leucócitos). Embolia venosa e trombose venosa ocorreram em 4,3% da amostra. Entre os pacientes hospitalizados com HPN, a taxa de mortalidade foi de 4,5%. Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do pegcetacoplana para o tratamento de pacientes com HPN, visando avaliar a incorporação desta tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

Pergunta: Pegcetacoplana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao Eculizumabe e Ravulizumabe?

Evidências clínicas: Foram incluídas nove publicações correspondentes ao estudo pivotal PEGASUS, cinco análises *post hoc* e três estudos de extensão. No estudo pivotal, a pegcetacoplana foi associada a maior proporção de pacientes livres de transfusão em 16 semanas, com 85% *versus* 15% no grupo eculizumabe, além de aumento da hemoglobina, com diferença média ajustada de 3,84 g/dL (IC95% 2,33 a 5,34), redução da contagem de reticulócitos, com diferença média ajustada de −164,0 $\times 10^9$/L (IC95% −189,9 a −137,3), e melhora da fadiga, com diferença média ajustada de 11,9 pontos no FACIT-F (IC95% 5,49 a 18,25). Para LDH, a diferença entre grupos foi pequena e imprecisa, de −5,0 U/L (IC95% −181,3 a 172,0), embora análises complementares tenham mostrado maior proporção de normalização com pegcetacoplana. As análises *post hoc* reforçaram a associação entre melhora hematológica e melhora da fadiga e da qualidade de vida, enquanto os estudos de extensão sugeriram manutenção dos ganhos em hemoglobina, controle de marcadores hematológicos, redução da necessidade transfusional e sustentação da melhora da fadiga por até 3 anos na coorte oriunda do PEGASUS. Em relação à segurança, a frequência global de eventos adversos foi semelhante entre pegcetacoplana e eculizumabe no período randomizado, com maior ocorrência de reações no local da injeção e diarreia com pegcetacoplana. A longo prazo, as reações no local da injeção foram predominantemente leves e tenderam a diminuir com a continuidade do tratamento. Entretanto, eventos hemolíticos, incluindo hemólise de escape, mantiveram-se como evento adverso relevante ao longo do seguimento, além de terem sido observados eventos adversos graves, descontinuações por eventos adversos e raros eventos tromboembólicos. Quanto à certeza da evidência, esta foi classificada como moderada para transfusões, níveis de hemoglobina e contagem de reticulócitos; e baixa para níveis de LDH, fadiga avaliada pelo FACIT-F, eventos adversos e eventos adversos graves.

Avaliação econômica: A avaliação de custo-utilidade teve como base um modelo de Markov com 4 estados. Em relação aos custos, o demandante considerou os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, complicações, vacinas e acompanhamento. Para os medicamentos, foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula, juntamente com as informações de apresentação, preço do medicamento

Relatório Preliminar

usado no modelo e custo por ciclo. Contabilizou-se os custos das complicações associadas à doença: trombose, sobrecarga de ferro e hemólise foram as complicações contabilizadas. Em relação aos resultados encontrados, a RCUI obtida da pegcetacoplana em relação ao eculizumabe foi R$ -1.899.884,94/AVAQ e para o ravulizumabe de R$ -3.564.777,50/AVAQ. De forma geral, a estrutura e os aspectos técnicos utilizados foram adequados, havendo, contudo, alguns pontos de atenção no que diz respeito a definição da população e às utilidades empregadas.

Análise do impacto orçamentário: Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário (AIO) com dados baseados na demanda aferida (com base nos registros existentes de uso de eculizumabe no SUS) e a realização de análises de sensibilidade bem construídas cujos resultados foram congruentes com a AIO basal. No cenário mais conservador desenhado pelo demandante (cenário 1), iniciando com 30% e com crescimento anual de 7%, dos 212 pacientes com HPN passíveis de receber pegcetacoplana, 64 receberiam o medicamento com uma economia de cerca de R$ 19 milhões. Em 5 anos estes números seriam, respectivamente cerca de 1080 pacientes (480 usando pegcetacoplana) e R$ 83 milhões poupados. Em um cenário no qual inicialmente 50% da população de interesse recebesse a nova tecnologia no 1º ano e que ocorresse um incremento anual de 5%, ao final do período de 5 anos haveria cerca de 650 em uso da nova tecnologia, com uma economia de cerca de R$ 138 milhões.

Recomendações internacionais: A pegcetacoplana foi recomendada, de forma restrita, para pacientes adultos com HPN que permanecem anêmicos após tratamento prévio com inibidor de C5, pelas seguintes agências e instâncias internacionais: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no Reino Unido; Scottish Medicines Consortium (SMC), na Escócia; Haute Autorité de Santé (HAS), na França; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA), no Canadá; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), na Austrália; e o Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) e Federal Joint Committee (G-BA).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 8 tecnologias para tratamento de pacientes com HPN, previamente tratados com inibidores do complemento: crovalimabe (inibidor de C5); iptacopana, HRS-5965, ciprocopana, lanoracopana e ruxoprubart (anti fatores B); pozelimabe + cemdisirana (anti fator C5 + RNAi de C5); LP-005 (anti fator C3 e C5). O crovalimabe e a iptacopana possuem aprovação para HPN na FDA, EMA e Anvisa, sendo que estão em avaliação pela Conitec. O HRS-5965 possui aprovação da China para a população em análise. As demais tecnologias estão em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica.

Patentes vigentes: PI0619023 (formulação, vigência prevista até 28/11/2026); BR112013028816 (formulação, vigência prevista até 11/05/2032); BR112015011244 (formulação, vigência prevista até 15/11/2033).

Considerações finais: As evidências sugerem benefício clínico da pegcetacoplana em comparação ao eculizumabe para desfechos hematológicos, transfusionais e de fadiga, porém com limitações importantes relacionadas à existência de apenas um ensaio clínico comparativo direto, ao caráter aberto do estudo pivotal e à menor robustez metodológica das análises derivadas e dos estudos de extensão. Em relação ao ravulizumabe, a evidência disponível se restringe a uma comparação indireta ajustada por correspondência, cujos resultados também favoreceram a pegcetacoplana em alguns desfechos, mas devem ser interpretados com cautela em razão das limitações metodológicas inerentes à comparação indireta e da menor confiança atribuída a esse tipo de evidência. A avaliação econômica, do tipo custo-utilidade, teve como base num modelo de Markov com 4 estados. Foram considerados os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, complicações, vacinas e acompanhamento. Foram também contabilizadas as seguintes complicações: trombose, sobrecarga de ferro e hemólise. A pegcetacoplana foi comparada com o eculizumabe e o ravulizumabe separadamente, em ambos os casos foi a tecnologia dominante em relação às opções (sendo as RCUI respectivamente: R$ -1.899.884,94 e de R$ -3.564.777,50). A despeito de ter sido construída com uma estrutura técnica adequada, a avaliação carrega alguns aspectos que merecem atenção, como a congruência entre a população de interesse definida *a piori* e àquela de fato utilizada nos estudos realizados, assim como

Relatório Preliminar

o uso de dados de qualidade de vida adaptados e não coletados primariamente em pacientes com HPN. A AIO no “cenário 1” se iniciou, no primeiro ano, com 212 pacientes com HPN tratados previamente com inibidores do complemento disponíveis no SUS, destes seriam tratados 64 indivíduos com pegcetacoplana, com uma economia de custos da ordem de R$ 19 milhões. Já em 5 anos estes números seriam, respectivamente cerca de 1080 pacientes (em torno de 480 usando pegcetacoplana) e R$ 83 milhões poupados. Em um “cenário 2” mais abrangente, no primeiro ano levaria a 106 pacientes recebendo pegcetacoplana, o que por sua vez, levaria a uma economia no mesmo ano de quase R$ 39 milhões. O demandante realizou análises de sensibilidade apropriadas, cujos resultados foram congruentes com os resultados da AIO. O NATS calculou o desembolso necessário com a eventual incorporação da tecnologia. Para o cenário 1 proposto pelo demandante, o desembolso no 1º ano seria de cerca de R$64 milhões, considerando 64 pessoas em uso de pegcetacoplana. Já ao longo de 5 anos, o desembolso seria de R$ 475,4 milhões, para 476 pessoas.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 34/2026 esteve aberta durante o período de 9 a 19 de março de 2026 e recebeu 13 inscrições. No relato, a representante titular, diagnosticada com HPN em 2015, mencionou ter iniciado o tratamento com eculizamabe, mas o medicamento não apresentou efetividade completa. Em abril de 2025, substituiu o tratamento pela pegcetacoplana. Mencionou que após o uso do medicamento, percebeu melhora significativa da disposição física para realizar atividades diárias e laborais, sem episódios de fadiga e de esquecimento. Além disso, destacou a praticidade da administração da pegcetacoplana.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec foi discutida a incorporação da pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Foram discutidos os aspectos clínicos e econômicos da pegcetacoplana, assim como de outros tratamentos para HPN, sendo que pegcetacoplana e iptacopana foram consideradas terapias de segunda linha para fins de deliberação. Reconheceu-se o potencial benefício clínico da pegcetacoplana em pacientes com anemia persistente após uso prévio de inibidores do complemento, bem como sua maior conveniência posológica em relação ao eculizumabe. Contudo, foram ressaltadas incertezas quanto ao impacto orçamentário, à sustentabilidade para o SUS e à competitividade do preço proposto em comparação ao eculizumabe, além da necessidade de análises comparativas de custo-efetividade entre eculizumabe e as opções de segunda linha.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela submissão do tema à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da pegcetacoplana, para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. A decisão considerou as incertezas quanto à custo-efetividade das opções de segunda linha, pegcetacoplana e iptacopana, entre si e com o eculizumabe, bem como a baixa competitividade do preço proposto para a pegcetacoplana.

Relatório Preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Esta se caracteriza pela ativação descontrolada do complemento, que pode levar à hemólise intravascular (que por sua vez causa os episódios de hemoglobinúria), danos a órgãos (como por exemplo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar), eventos trombóticos (ETs) e aumento da morbidade e mortalidade[1–4]. Evidências retrospectivas prévias ao surgimento dos chamados inibidores de complemento indicam uma taxa de mortalidade de 35% em 5 anos após o diagnóstico, chegando a 50% após 10 anos, com o melhor tratamento de suporte fornecido[4,5]. A trombose é a complicação mais grave e a principal causa de morte entre pacientes com HPN, representando entre 40 e 70% dos óbitos[5].

Essa condição clínica pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a quarta e sexta décadas de vida, sendo muito infrequente em criança (apenas 5-10% dos pacientes com HPN são pediátricos)[4,6,7]. A HPN afeta homens e mulheres aproximadamente na mesma proporção[4].

Na HPN, mutações somáticas no gene do glicano A da fosfatidilinositol (*PIGA*), que se encontra no braço curto do cromossomo X, em células-tronco hematopoiéticas, resultam em uma deficiência das proteínas reguladoras do complemento CD55 e CD59, que são ancoradas por glicofosfatidilinositol (GPI), na superfície de eritrócitos (hemácias), plaquetas e leucócitos (glóbulos brancos). A expansão clonal de células-tronco com mutação no gene *PIGA* resulta na ausência completa ou parcial dessas proteínas reguladoras: a CD55 (também chamada de fator acelerador de decaimento do complemento) tem um papel na regulação da formação e destruição da enzima convertase do componente 3 do complemento (C3), que está envolvida na ativação dos fatores do complemento C3 e C5. Já a CD59 (ou fator de inibição do complexo de ataque à membrana) impede a agregação do fator do complemento C9, evitando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que atua na lise celular. As alterações nestas proteínas tornam as hemácias daqueles com HPN sensíveis à hemólise intravascular e à trombose, sendo estas as principais manifestações clínicas, assim como a trombofilia e insuficiência da medula óssea [3–5,8]

A HPN pode ser classificada em três formas: a clássica, a com presença de síndrome de falência medular e a subclínica. Entretanto, por ser uma doença de características complexas e dinâmicas, a forma de HPN apresentada por um paciente pode mudar ao longo do tempo[3,8–10].

Revisão da literatura publicada por Goldschmidt *et al.*[11] procurou avaliar o perfil da HPN em países da América Latina tendo encontrado 24 artigos relevantes publicados, a maioria (n = 15) do Brasil. Entre as

Relatório Preliminar

amostras de sangue enviadas para triagem por citometria de fluxo para suspeita de HPN no Brasil e na Colômbia, 14 a 30% foram positivas. Segundo os autores, há indícios de que os subtipos da doença podem diferir entre as populações da América Latina, sendo a HPN clássica mais comum em pacientes brasileiros e HPN com anemia aplásica mais comum em pacientes mexicanos. A mediana da idade ao diagnóstico de HPN variou de 24 a 41 anos.

Em relação à doença no Brasil, um estudo de coorte de 2023[12] conduzido a partir de dados secundários anonimizados advindos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), com pacientes que tivessem pelo menos um procedimento codificado com o código D59.5 da CID-10, entre 1º de janeiro de 2008 e 30 de dezembro de 2018, identificou 675 pacientes com HPN, sendo 52,4% do sexo feminino, e indicou uma prevalência de 1:237.000 pessoas. Destes pacientes, cerca de 16% apresentavam síndrome mielodisplásica, enquanto metade da amostra apresentava outras anemias aplásicas e/ou outras síndromes de falência da medula óssea. Em relação a complicações, trombose da veia porta foi relatada em 4,3% dos pacientes. Já em relação às hospitalizações, 263 pacientes com HPN apresentaram 416 internações hospitalares no período avaliado. Por fim, doze óbitos ocorreram durante o período do estudo, dos quais dois tiveram o código CID para HPN relacionado à causa da morte.

4.2 Tratamento recomendado

Historicamente, o tratamento da HPN era exclusivamente de suporte, sendo a sobrevida mediana destes pacientes em torno de 15 anos. As principais medidas do tratamento de suporte incluíam corticosteroides durante as crises hemolíticas, uso de andrógenos e transfusões de hemácias para manejo da anemia, além de terapia anticoagulante para os eventos trombóticos[13]. Uma outra opção disponível, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, a despeito de ser considerado a única opção de cura da HPN, tem seu uso limitado particularmente a pacientes jovens com comprometimento funcional da medula óssea[14].

Na primeira década do século 21 surgiram os inibidores do complemento, desenvolvidos para o tratamento primário da doença, tendo sido licenciado em 2007 pelo FDA e EMA o primeiro deles: o eculizumabe[15,16]. A introdução deste medicamento na prática clínica, possibilitou ganhos relevantes, inclusive na sobrevida destes pacientes, que se tornou mais próxima aos controles da mesma faixa etária e sexo.

Os inibidores do complemento são utilizados para o tratamento da forma hemolítica clássica da HPN. As indicações para iniciar o tratamento neste contexto incluem trombose, fadiga debilitante, dependência de

Relatório Preliminar

transfusão, paroxismos de dor e complicações orgânicas. O eculizumabe, o primeiro inibidor desenvolvido, é um anticorpo monoclonal anti-C5 humanizado (mAb) que impede a clivagem de C5 em C5a e C5b, bloqueando a cascata terminal do complemento. A clivagem C5 é o ponto final comum das vias clássica, alternativa e da lectina do complemento, assim, a inibição de C5 pode bloquear de forma eficaz a cascata do complemento, independentemente dos desencadeantes[16].

Apesar disso, ainda existem vários aspectos a serem melhorados no tratamento da HPN hemolítica. Cerca de um quarto dos pacientes tratados com bloqueadores de C5 terminais mantém necessidade de transfusões sanguíneas e a causa mais relevante dessa anemia residual sob o uso dos inibidores terminais de C5 é secundária à inibição do próprio C5, como é o caso da hemólise extravascular mediada por C3 observada em pacientes tratados com inibidores de C5[17]. Os medicamentos anti-C5 previnem eficazmente a montagem do MAC e a lise intravascular dos eritrócitos da HPN, porém ainda há atividade desregulada da C3 convertase por ativação constitutiva da via alternativa e à ausência de CD55, o que resulta na opsonização e destruição prematura dos eritrócitos, a chamada anemia hemolítica extravascular residual[18]. É importante ainda ressaltar que o uso de inibidores do complemento deve ser acompanhado de vacinação contra *Neisseria meningitidis*[19], devido ao risco de meningite meningocócica destes pacientes.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HPN[19], de novembro de 2019, o tratamento da HPN envolve manejo sintomático, contemplando medidas medicamentosas e não medicamentosas, com o objetivo de reduzir a hemólise intravascular, assim como prevenção e tratamento dos episódios tromboembólicos e complicações associadas. Ainda de acordo com o PCDT de HPN, existem dois tipos de tratamento para HPN, o curativo e não curativo. O tratamento curativo é composto pelo transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e o não curativo contempla eculizumabe (inibidor de C5), corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores e anticoagulantes. À época da publicação do referido PCDT, o único inibidor de C5 disponível no SUS era o eculizumabe; contudo, em 2024 houve decisão da CONITEC para incorporação de outro medicamento da mesma classe, o ravulizumabe[20] (Tabela 1).

Tabela 1. Medicamentos da classe de inibidores de C5 incorporados no SUS para o tratamento da HPN.

Medicamento	Apresentação	Esquema de administração
Eculizumabe *	10 mg/mL solução injetável, frasco com 30 mL	Fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção: ● Fase inicial: 600 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.

Relatório Preliminar

<table>
<tr><td></td><td></td><td>● Fase de manutenção: 900 mg de eculizumabe administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada duas semanas.</td></tr>
<tr><td>Ravulizumabe</td><td>100mg/mL, solução injetável, frasco com 3mL;

100mg/mL, solução injetável, frasco com 11mL.</td><td>Dose conforme peso corporal, fase indução e manutenção. Primeira dose é chamada fase de indução, seguida de duas semanas após a indução, da fase/dose de manutenção. Esta é repetida a cada 8 semanas para pacientes com ≥ 20 kg e a cada 4 semanas para pacientes < 20 kg.
<table>
<tr><th>Intervalo de peso corporal (kg)</th><th>Dose de indução (mg)</th><th>Dose de manutenção (mg)</th></tr>
<tr><td>De 10 a menos de 20**</td><td>600</td><td>600</td></tr>
<tr><td>De 20 a menos de 30**</td><td>900</td><td>2100</td></tr>
<tr><td>De 30 a menos de 40**</td><td>1200</td><td>2700</td></tr>
<tr><td>De 40 a menos de 60</td><td>2400</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>De 60 a menos de 100</td><td>2700</td><td>3300</td></tr>
<tr><td>Acima de 100</td><td>3000</td><td>3600</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Fontes: *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_hemoglobinria-paroxstica-noturna_isbn_final.pdf[19] **Relatório de recomendação 875/2024. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf[20]

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

Em 04 de dezembro de 2024, duas submissões de pegcetacoplana feitas pelo demandante Pint Pharma Ltda (o mesmo demandante da presente submissão) para o tratamento da HPN passaram por análise na 136ª Reunião Ordinária da Conitec: A) Uma delas dirigia-se a 'pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio' (relatório 955/2024)[21], tendo recebido à época como recomendação final na Conitec o seguinte parecer: "Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto às evidências científicas de superioridade da tecnologia, comparada aos tratamentos atuais"; e, B) Outra submissão tinha como população alvo 'pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento' (Relatório 954/2024)[22], tendo recebido, na mesma reunião a seguinte recomendação final: "não incorporação de pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto aos desfechos, alguns estimados a partir de comparações indiretas e outros desfechos secundários. Além das incertezas clínicas, foram verificadas incertezas não sanadas quanto aos custos envolvidos nas avaliações econômicas e de

Relatório Preliminar

impacto orçamentário, como a não inclusão da bomba de infusão entre os custos, além de dificuldades operacionais envolvidas na implementação da tecnologia."

O relatório atual visa avaliar de forma crítica a nova submissão da referida tecnologia para o tratamento da mesma doença para a população de **adultos previamente tratados com inibidores do complemento**. O Quadro 1 apresenta um comparativo entre os aspectos principais das submissões avaliadas nos relatórios anteriores (de 2024) e da atual (2026).

Quadro 1 Comparativo entre os relatórios de recomendação anteriores e o relatório atual.

Relatório	N° 955 – Dezembro/2024	N° 954 – Dezembro/2024	Relatório atual/2026
Pergunta apresentada pelo demandante	Pegcetacoplana é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN **sem tratamento prévio** quando comparado ao eculizumabe, ao ravulizumabe e ao tratamento padrão?	Pegcetacoplana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN **previamente tratados** com inibidores do complemento quando comparado ao Eculizumabe, Ravulizumabe?	Pegcetacoplana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN **previamente tratados** com inibidores do complemento quando comparado ao Eculizumabe, Ravulizumabe?
População	Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.
Comparador(es) utilizado(s) na pergunta PICO	Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.	Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.	Eculizumabe e ravulizumabe.
Desfechos avaliados	Estabilização de hemoglobina, nível de LDH, resposta da hemoglobina, contagem de reticulócitos, transfusões realizadas e evitadas, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.	Nível de hemoglobina, nível de LDH, contagem de reticulócitos, transfusões realizadas e evitadas, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde	Eficácia: ▪ Níveis de hemoglobina; ▪ Níveis de reticulócitos; ▪ Transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão); ▪ Níveis de LDH (alteração nos níveis, normalização); ▪ Hemólise de escape (HE). Qualidade de vida:

Relatório Preliminar

			▪Fadiga (FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale*); ▪ Qualidade de vida (EQ-5D, SF-36); ▪ Satisfação com o tratamento; ▪ Produtividade. Segurança: ▪ Eventos adversos; ▪ Eventos adversos graves; ▪ Eventos tromboembólicos; ▪ Reação no local da injeção.
Tipos de estudos incluídos	Revisões sistemáticas com meta-análise e ECRs.	Revisões sistemáticas com meta-análise e ECRs.	Revisões sistemáticas de ECRs, preferencialmente com metanálises; Comparações indiretas; ECRs e seus estudos derivados (Estudos de extensão e análises *post hoc*); Estudo observacionais.
Bases de Dados utilizadas	MEDLINE, via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Lilacs.	MEDLINE, via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e Lilacs.	MEDLINE, via PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Cinahl e Google acadêmico.
N° total de publicações incluídas	Dois	Seis	Dez
Estudos incluídos	Os dois estudos incluídos foram: um ECR e um MAIC tiveram o mesmo autor principal e foram publicados no mesmo ano (2023): O estudo PRINCE de Wong et al.[23] comparou pegcetacoplana com o tratamento padrão, definido pelos autores como transfusões, corticosteroides e suplementos (ferro, folato e vitamina B12). ECR aberto com	Foram apresentados os seguintes estudos: um ECR – Estudo PEGASUS; quatro análises *post hoc* derivadas do estudo PEGASUS e um estudo MAIC. Estudo de Hillmen et al.[25] (PEGASUS): ECR de fase 3, aberto, controlado, randomizado, com 16 semanas de acompanhamento, em adultos com HPN, com um n total de 80.	Os estudos foram classificados da seguinte forma: um ECR de fase 3 – Estudo PEGASUS; quatro análises *post hoc* derivadas do estudo PEGASUS; dois estudos de extensão, que avaliaram a efeitos terapêuticos e segurança em longo prazo; dois estudos observacionais e um estudo MAIC. O estudo de Hillmen et al.[25] (PEGASUS): um Ensaio clínico fase 3, aberto, controlado, randomizado, com 16 semanas de acompanhamento, em adultos com HPN, com um n total de 80.

Parecer Preliminar

	duração de 26 semanas, com objetivo de avaliar eficácia e segurança do pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento. O estudo Wong et al.[24] é um estudo MAIC, o qual comparou de forma indireta a pegcetacoplana (com base nos dados do estudo PRINCE), com o eculizumabe e o ravulizumabe em uma população de pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores de complemento.	Artigo de autoria de Bhak et al. [26] é estudo MAIC, no qual foram incluídos 2 ECRs com pacientes que utilizaram eculizumabe previamente. Estudo de Cella et al.[27] avaliou através de análise *post hoc* na 16ª semana, feita com os pacientes do ensaio PEGASUS. O trabalho de Latour et al.[28], avaliou 77 participantes do estudo do PEGASUS na fase aberta, acompanhados por até 48 semanas. O artigo de Panse *et al*.[29] também é uma análise *post hoc* na semana 16, com 80 adultos com HPN. O estudo de Latour et al.[30] é uma análise *post hoc* que avaliou os 26 EAs de hemólise experimentados em 19 pacientes durante a terapia com pegcetacoplana no estudo PEGASUS.	Estudo de Cella et al.[27] avaliou através de uma análise post hoc na 16ª semana, com os pacientes do ensaio PEGASUS. O estudo de Latour et al.[28] avaliou 77 participantes do estudo do PEGASUS na fase aberta, acompanhados por até 48 semanas. O estudo de Panse 2023 et al [29] também uma análise post hoc na semana 16, com 80 adultos com HPN. E de Schwartz et al.[31] outra análise *post hoc* avaliou desfechos entre a semana 16 e a semana 48 de seguimento. Em ambos os estudos de extensão: Sharma et al, 2023 (307 OLE - NCT03531255)[32] e Patriquin et al.[33] (307 OLE - NCT03531255), foram acompanhados participantes dos estudos de fase 1 (PHAROAH, PADDOCK), fase 2 (PALOMINO) ou fase 3 (PEGASUS, PRINCE) com Pegcetacoplana por 48 semana. Griffin et al.[34] tratou-se de um estudo observacional retrospectivo, com 48 pacientes com HPN que apresentavam hemólise extravascular clinicamente significativa apesar do tratamento com inibidores de C5. Um estudo transversal, de Wilson et al.[35] com coleta retrospectiva e pacientes com HPN em 5 países (EUA, França, Alemanha, Itália, Espanha) em uso de PEG por ≥1 mês, com um n de 61 pacientes.

Relatório Preliminar

			Por fim, foi incluída um estudo MAIC, de autoria de Bhak et al.[26], na qual foram incluídos 2 ECRs com pacientes que utilizaram eculizumabe previamente.
Desfechos avaliados no GRADE	Concentração de hemoglobina (%), concentração de LDH (U/L), resposta da hemoglobina (%), contagem de reticulócitos (x10^9cel/L), transfusões evitadas (%), FACIT-F, segurança (eventos adversos) e qualidade de vida.	Concentração de hemoglobina (%), concentração de LDH (U/L), contagem de reticulócitos (x10^9cel/L), transfusões evitadas (%), FACIT-F e segurança (eventos adversos)	Alteração de hemoglobina (g/dL), concentração de LDH (U/L), Concentração de reticulócitos (ARC), FACIT-F, transfusões evitadas (%) e segurança.
Tipo da avaliação econômica escolhida	Avaliação de custo-utilidade.	Avaliação de custo-utilidade.	Avaliação de custo-utilidade.
Comparador(es) utilizado(s) na avaliação econômica	Eculizumabe Ravulizumabe	Eculizumabe Ravulizumabe	Eculizumabe Ravulizumabe
Estimativa da população tratada no primeiro ano de uso da tecnologia	Abordagem epidemiológica 65 no 1º ano	Abordagem epidemiológica 787 no 1º ano	Demanda aferida 212 no 1º ano
Estimativa da população tratada no quinto ano de uso da tecnologia	Abordagem epidemiológica 263 no 5º ano	Abordagem epidemiológica 1.022 no 5º ano	Demanda aferida 219 no 5º ano

Relatório Preliminar

Preço proposto para incorporação	R$ 10.108,81	R$ 10.108,81	R$ 9.603,37
RCEI	RCUI: eculizumabe= - R$ 8.164.479,67. RCUI: ravulizumabe= - R$ 507.860,77.	RCUI: eculizumabe= - R$ 3.816.473,44 RCUI: ravulizumabe= - R$ 1.858.994,53	RCUI: eculizumabe= -R$ 1.899.884,94. RCUI: ravulizumabe= -R$ 3.564.777,50.
Impacto orçamentário ao longo dos 5 anos avaliados	R$ 1.068.790.688,00 (em 5 anos), para um cenário conservador, (iniciando com 10% e atingindo 50% da população de interesse ao final de 5 anos).	R$ 4.741.983.997, 00 (em 5 anos), para um cenário conservador, (iniciando com 10% e atingindo 50% da população de interesse ao final de 5 anos).	R$ -83.094.253 (em 5 anos), para um cenário conservador, (iniciando com 30% e atingindo 58% da população de interesse ao final de 5 anos).

Fonte: Relatórios de Recomendação nº 955/2024 e nº 954/2024. LDH = Lactato desidrogenase. ECRs= Ensaios clínicos randomizados. MAIC = *matching-adjusted indirect comparison methodology*. EAs = eventos adversos. FACIT-F = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale*.

Relatório Preliminar

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pegcetacoplana é um imunossupressor seletivo que se liga à proteína C3[36] do complemento e seu fragmento de ativação C3b, regulando assim a clivagem de C3 e a geração de efetores a jusante da ativação do complemento. A pegcetacoplana exerce uma regulação da cascata do complemento atuando proximalmente tanto na formação C3b quanto na formação MAC, controlando assim os mecanismos que levam à hemólise intravascular e à hemólise extravascular. Os aspectos técnicos da tecnologia demandada, pegcetacoplana, se encontram no quadro 2, a seguir.

Quadro 2.Caracterização técnica da tecnologia avaliada

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pegcetacoplana
Nome comercial	Empaveli®
Apresentações	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL em frascos de dose única de 20 mL, embalados individualmente, disponível em embalagens de 1 ou 8 frascos. Cada frasco contém 1.080 mg de pegcetacoplana.
Detentor do registro	No Brasil: PINT PHARMA PRODUTOS MÉDICO-HOSPITALARES E FARMACEUTICOS LTDA, (número de Registro 1.39000007– MS).
Patente*	BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 11/05/2032); BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 15/11/2033).

Fabricante	Fabricado pela Cangene BioPharma LLC, uma empresa localizada em Maryland, Estados Unidos da América.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)
Indicação proposta	Tratamento de adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 1.080 mg por infusão SC, 02 vezes por semana. (Obs: para reduzir o risco de hemólise com a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que os pacientes que mudem de eculizumabe, iniciem pegcetacoplana, enquanto continuam a utilizar o primeiro em sua dose atual por 4 semanas. Após esse período, eculizumabe é descontinuado. Já para pacientes que mudam de ravulizumabe, a recomendação é que iniciem pegcetacoplana não mais de 4 semanas após a última dose).

Fonte: Empaveli. Pegcetacoplana. Bula do Profissional- ANVISA[36]. *Patente: Apêndice 1

5.1 Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou na página 102 do Dossiê do demandante submetido à Conitec, uma proposta de preço para incorporação, essa consiste numa redução de 39,7% em relação ao PMVG 18 (Quadro 3).

Quadro 3. Preço da tecnologia por apresentação (54 mg/mL em frascos de dose única de 20 mL)

Medicamento	Preço por frasco proposto pelo demandante	Preço governo (contrato 22/2025)[38]	PMVG 18%[1]
Pegcetacoplana	R$ 9.603,37	R$ 11.072,12	R$ 15.913,94

[1]Tabela CMED, 2026[39].

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante PINT PHARMA LTDA sobre eficácia e segurança da Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, visando avaliar a incorporação do produto no SUS.

Relatório Preliminar

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências que se encontra no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS)

População	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento
Intervenção	Pegcetacoplana
Comparação	Eculizumabe e Ravulizumabe
Desfechos	Eficácia: ▪ Níveis de hemoglobina; ▪ Níveis de reticulócitos; ▪ Transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão); ▪ Níveis de lactato desidrogenase (LDH) (alteração nos níveis; normalização); ▪ Hemólise de escape (HE). Qualidade de vida: ▪ Fadiga (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale); ▪ Qualidade de vida (EQ-5D, SF-36); ▪ Satisfação com o tratamento; ▪ Produtividade. Segurança: ▪ Eventos adversos; ▪ Eventos adversos graves; ▪ Eventos tromboembólicos; ▪ Reação no local da injeção.
Delineamento dos estudos	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, preferencialmente com metanálises; Comparações indiretas; Ensaios clínicos randomizados (ECR) e os estudos derivados dos ECR (Estudos de extensão e análises post hoc); Estudo observacionais.

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 48). Legenda: HPN – Hemoglobinúria paroxística noturna.

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de busca realizada até maio de 2025, utilizaram-se as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Embase, Cochrane e CINAHL. Também foram citadas buscas conduzidas no Google Acadêmico. As estratégias de busca para cada

Relatório Preliminar

uma das bases consideradas, bem como o número de referências recuperadas por base, estão apresentadas no Apêndice A (pág. 128 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de idioma ou período.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: estudos cuja a população-alvo foi composta por pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento; estudos de extensão ou revisões sistemáticas que tenham incluídos pacientes refratários, mas também pacientes virgens de tratamento foram incluídos desde que fosse possível separar os dados da população de interesse; os comparadores definidos para busca foram Eculizumabe e Ravulizumabe (medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da HPN); estudos com os seguintes desenhos: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, preferencialmente com metanálise, comparações indiretas, ensaios clínico randomizados (ECRs) e os estudos derivados dos ECRs (estudos de extensão e análises *post hoc*), além de estudos observacionais com ou sem braço comparador, para prover evidências do uso da Pegcetacoplana em contexto de mundo real, as quais podem demonstrar se os resultados dos ECR se sustentam em diferentes contextos e em diferentes tempos de avaliação, além de poder agregar resultados de segurança e desfechos não avaliados nos ECRs.
- Critérios de exclusão: Não foram considerados estudos farmacocinéticos, avaliações econômicas e resumos de congressos.

A partir das estratégias e critérios utilizados, foram identificadas 602 citações. Após remoção das duplicatas, foram avaliadas 407 citações na elegibilidade por título e resumo e foram selecionadas 31 citações para leitura na íntegra, dos quais 10 foram incluídos, conforme é apresentado no fluxograma presente na página 51 do dossiê.

Foram incluídas 10 referências no dossiê, compreendendo um ensaio clínico fase 3, randomizado, controlado e aberto (PEGASUS), quatro análises post hoc derivadas desse mesmo estudo, dois estudos de extensão em fase aberta, dois estudos observacionais (de mundo real) e uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) baseada em dois ensaios clínicos randomizados. De modo geral, os estudos incluíram pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, predominando indivíduos com anemia persistente em uso estável de eculizumabe por pelo menos três meses, embora os estudos observacionais também tenham contemplado pacientes com hemólise extravascular clinicamente significativa e pacientes em uso de pegcetacoplana por pelo menos um mês.

Relatório Preliminar

O estudo pivotal PEGASUS[25] incluiu 80 participantes e avaliou pegcetacoplana subcutânea, na dose de 1.080 mg duas vezes por semana, em comparação com eculizumabe por 16 semanas. As análises post hoc utilizaram, em sua maioria, a mesma população do PEGASUS, com amostras de 73 a 80 participantes, e examinaram principalmente desfechos de fadiga, qualidade de vida, parâmetros hematológicos e necessidade transfusional ao longo de 16 ou 48 semanas. Os estudos de extensão 307-OLE foram multicêntricos, com seguimento de 48 semanas, incluindo 137 pacientes no total, dos quais 64 eram provenientes do PEGASUS e corresponderam à subpopulação considerada no presente dossiê.

Os estudos observacionais incluíram 48 pacientes no Reino Unido e na França, em delineamento retrospectivo antes e depois, e 61 pacientes acompanhados por 14 médicos em cinco países (Estados Unidos, França, Alemanha, Itália e Espanha), em estudo transversal com coleta retrospectiva. A comparação indireta de Bhak et al.[26]. utilizou dados individuais do PEGASUS e dados agregados do estudo ALXN1210-PNH-302, envolvendo 68 participantes do PEGASUS após refinamento dos critérios de elegibilidade e 195 participantes do estudo comparador. Os desfechos mais frequentemente avaliados foram níveis de hemoglobina, contagem de reticulócitos, lactato desidrogenase (LDH), necessidade transfusional, fadiga mensurada pelo FACIT-F, qualidade de vida, produtividade e eventos adversos, incluindo eventos tromboembólicos e reações no local da injeção. Ressalta-se, contudo, que há importante sobreposição populacional entre as publicações derivadas do PEGASUS e seus estudos de extensão, razão pela qual os tamanhos amostrais não foram somados entre si como se representassem populações independentes. Nas tabelas das páginas 52 a 54 do dossiê estão resumidas as principais características dos estudos incluídos.

A seleção dos estudos foi descrita como um processo realizado em duas etapas por dois revisores independentes, compreendendo inicialmente a triagem por títulos e resumos das referências recuperadas e, posteriormente, a leitura dos textos completos das publicações não excluídas na etapa anterior, com o objetivo de verificar o atendimento aos critérios de elegibilidade previamente definidos. A extração dos dados dos estudos incluídos também foi conduzida em duplicata, por revisores independentes, utilizando-se uma planilha padronizada em Excel para coleta de informações relativas a autor, ano de publicação, nome do estudo, delineamento, população incluída, número de participantes, tempo de seguimento, desfechos e resultados, sendo as divergências resolvidas por consenso. Quanto à análise e à disposição dos resultados, o demandante descreveu as características dos estudos incluídos, como desenho, braços de comparação, desfechos avaliados, dose utilizada, número de participantes e, no caso das comparações indiretas, o número de ensaios clínicos randomizados considerados, sendo os resultados apresentados por estudo e por desfecho de interesse.

Relatório Preliminar

A avaliação de risco de viés apresentada pelo demandante foi realizada apenas para o ensaio clínico randomizado incluído, mediante a ferramenta *Risk of Bias* 2.0 (RoB 2) da Cochrane. Segundo o dossiê, no domínio referente ao processo de randomização foram identificadas algumas preocupações, em razão da ausência de descrição do método de geração da sequência aleatória e do mecanismo de ocultação da alocação; nos domínios relacionados a desvios das intervenções pretendidas e a dados de desfechos ausentes, o estudo foi considerado de baixo risco; no domínio de mensuração do desfecho, o risco foi classificado como baixo para os desfechos hemoglobina, LDH, contagem de reticulócitos, transfusões e segurança; e alto para o desfecho subjetivo de fadiga avaliado pelo FACIT-F, em virtude da ausência de mascaramento; e, no domínio de seleção do resultado reportado, foram descritas algumas preocupações, uma vez que, embora os desfechos tenham sido pré-especificados, não estavam publicamente disponíveis todos os detalhes do plano estatístico antes do início do estudo. O dossiê não apresenta avaliação do risco de viés para os estudos observacionais, também informa que não foram identificadas ferramentas adequadas para avaliação do risco de viés da comparação indireta.

Em relação à avaliação da certeza da evidência, o demandante informa ter utilizado a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), considerada apropriada para esse tipo de análise, com apresentação dos resultados em tabela de resumo dos achados. Segundo o dossiê, essa avaliação foi conduzida para os desfechos primários das evidências obtidas, não havendo descrição de aplicação do GRADE para todos os desfechos de interesse incluídos na pergunta de pesquisa. Adicionalmente, o documento informa que não foi realizada avaliação formal da certeza da evidência para os estudos de comparação indireta, sob a justificativa de ausência de orientação consolidada para esse tipo de estimativa e em consonância com relatórios recentes da Conitec, que não incorporariam esses resultados na avaliação GRADE. Dessa forma, a apreciação da certeza da evidência no dossiê ficou restrita aos desfechos primários do ECR, sem detalhamento equivalente para os desfechos secundários, estudos observacionais e evidências indiretas. Segundo o dossiê, a certeza da evidência foi classificada como alta para os desfechos alteração da hemoglobina, LDH, reticulócitos e transfusões evitadas, uma vez que, para esses desfechos, não foram identificados problemas considerados graves nos domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. Para os desfechos FACIT-F e segurança, a certeza da evidência foi classificada como moderada.

O demandante concluiu que as evidências clínicas demonstraram que a pegcetacoplana é eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com eculizumabe, sobretudo naqueles com anemia persistente apesar do bloqueio do complemento em C5. Segundo o dossiê, o tratamento

Relatório Preliminar

com pegcetacoplana esteve associado à melhora de desfechos hematológicos e clínicos, incluindo aumento da hemoglobina, melhora da fadiga, redução da necessidade transfusional e ganhos em qualidade de vida, além de apresentar perfil de segurança considerado comparável ao do eculizumabe, com predomínio de eventos adversos leves, especialmente reações no local da injeção. Adicionalmente, o demandante sustenta, com base na comparação indireta apresentada, que pacientes previamente tratados com eculizumabe e posteriormente tratados com pegcetacoplana apresentaram melhores resultados clínicos, hematológicos e de qualidade de vida quando comparados àqueles tratados com ravulizumabe. Dessa forma, a pegcetacoplana é apresentada no dossiê como uma alternativa terapêutica eficaz e segura para pacientes com HPN com resposta subótima aos inibidores de C5.

6.2. Avaliação crítica da demanda

O dossiê apresenta componentes metodológicos esperados para uma síntese de evidências em avaliação de tecnologias em saúde (ATS), ao descrever pergunta estruturada segundo PICOS, critérios de elegibilidade, busca em múltiplas bases, seleção e extração por revisores independentes, avaliação de risco de viés e uso da abordagem GRADE para avaliação da certeza da evidência. Embora esses elementos demonstrem que houve a sistematização da busca e da síntese, a robustez metodológica, de modo geral, é apenas parcial, sobretudo em razão da discrepância entre a amplitude da pergunta de pesquisa e a real extensão da base de evidências que sustenta as conclusões.

A pergunta de pesquisa foi formulada para avaliar se a pegcetacoplana é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, em comparação com eculizumabe e ravulizumabe. Essa formulação, embora clinicamente pertinente para o contexto do SUS, é mais ampla do que a população efetivamente estudada no principal ensaio incluído. O estudo PEGASUS[25], que constitui a principal fonte de evidência comparativa direta, recrutou pacientes adultos com HPN, anemia persistente definida por hemoglobina inferior a 10,5 g/dL e uso estável de eculizumabe por pelo menos três meses. Portanto, a evidência apresentada não se refere a todos os pacientes previamente tratados com inibidores do complemento, mas especificamente a um subgrupo com resposta hematológica insatisfatória ao bloqueio de C5. De modo que essa divergência entre a pergunta ampla e a população realmente estudada introduz evidência indireta em relação à população e exige cautela na extrapolação dos achados para pacientes com HPN em uso prévio de inibidores do complemento que não apresentem anemia persistente ou hemólise extravascular residual clinicamente relevante.

Relatório Preliminar

O componente comparador também se constitui um dos principais pontos críticos. A inclusão de eculizumabe e ravulizumabe como comparadores é justificável sob a ótica assistencial, por corresponderem aos medicamentos incorporados no SUS para HPN. Entretanto, apenas eculizumabe foi comparador direto no estudo randomizado pivotal[25]. A comparação com ravulizumabe foi baseada exclusivamente em um estudo MAIC[26], utilizando o eculizumabe como comparador comum entre o estudo PEGASUS e o estudo ALXN1210-PNH-302. Assim, a pergunta de pesquisa sugere um corpo de evidência direta contra dois comparadores relevantes, quando, na prática, apenas um deles dispõe de comparação randomizada direta. Essa assimetria metodológica deveria ter sido mais explicitamente refletida na interpretação dos resultados e na graduação da confiança atribuída a cada comparação.

A comparação indireta com ravulizumabe apresenta limitações estruturais relevantes. O próprio dossiê descreve que, para viabilizar o MAIC[26], foi necessário aplicar critérios adicionais aos participantes do PEGASUS, com exclusão de pacientes após alinhamento por LDH e eventos adversos vasculares, reduzindo a amostra para 36 pacientes no braço pegcetacoplana e 32 no braço eculizumabe. Além disso, foram reconhecidas diferenças importantes entre os estudos originais, incluindo duração distinta de seguimento, critérios de inclusão não idênticos e definições de desfechos não exatamente equivalentes. Essas diferenças comprometem a suposição de transitividade, que é condição central para a validade inferencial de comparações indiretas. Em termos metodológicos, a MAIC[26] pode ser considerada uma evidência complementar, porém de confiabilidade substancialmente inferior à comparação direta, razão pela qual sua utilização para sustentar superioridade comparativa frente ao ravulizumabe deve ser considerada exploratória e não confirmatória.

Os desfechos contemplados no PICOS abrangem domínios clinicamente importantes, incluindo hemoglobina, reticulócitos, transfusões, LDH, hemólise de escape, fadiga, qualidade de vida, satisfação com o tratamento, produtividade e desfechos de segurança, como eventos adversos, eventos adversos graves, eventos tromboembólicos e reações no local da injeção. Em princípio, trata-se de uma seleção abrangente e clinicamente relevante. Todavia, não está explicita hierarquização entre os desfechos como primários ou secundários, o que é especialmente relevante em ATS. Também não há correspondência completa entre os desfechos definidos na pergunta e os desfechos efetivamente avaliados nos estudos incluídos. O estudo pivotal avaliou como desfecho primário a alteração da hemoglobina na semana 16 e, como secundários, pacientes livres de transfusão, reticulócitos, LDH, FACIT-F e segurança. Já desfechos como EQ-5D, SF-36, satisfação com o tratamento e produtividade não foram avaliados no ECR, aparecendo apenas em estudo

Relatório Preliminar

observacional sem comparador. Assim, parte dos desfechos listados no PICO não é sustentada por evidência comparativa robusta, o que reduz a aderência entre a pergunta e o conjunto efetivamente analisado.

O delineamento dos estudos elegíveis foi definido de forma excessivamente ampla, ao incluir revisões sistemáticas, comparações indiretas, ensaios clínicos randomizados, estudos de extensão, análises post hoc e estudos observacionais com ou sem braço comparador. Em doenças raras, essa ampliação pode ser metodologicamente aceitável para mapear a totalidade da evidência disponível, mas exige hierarquização da força inferencial de cada tipo de estudo. A base de eficácia comparativa depende essencialmente de um único ensaio fase 3, aberto, com 80 pacientes e seguimento randomizado de 16 semanas, ao passo que as demais evidências consistem em reanálises da mesma coorte, extensões abertas ou estudos observacionais sem controle comparativo. Nessa configuração, a maior parte da evidência tem valor adicional e complementar para contextualização de segurança, persistência de efeito e experiência de uso, mas não para sustentar, no mesmo nível de robustez, conclusões causais sobre efetividade comparativa.

A adequação dos estudos incluídos a PICO é, portanto, parcial. O estudo PEGASUS[25] apresenta boa correspondência com a intervenção e com o comparador eculizumabe, mas responde apenas a um recorte mais restrito da população-alvo. As análises *post hoc* de Cella[27], Panse[29] e Schwartz[31] (compartilham exatamente a mesma população do PEGASUS e não representam estudos independentes, consistindo em reanálises exploratórias ou derivadas do mesmo banco de dados. O estudo de Latour[28] embora descrito como seguimento de 48 semanas, perde validade comparativa após a semana 16, pois os pacientes inicialmente alocados para eculizumabe passam a receber pegcetacoplana, convertendo a análise subsequente em seguimento aberto com troca de intervenção. Os estudos de extensão 307-OLE, mesmo quando restritos à subcoorte do PEGASUS, são abertos e não comparativos. Os estudos observacionais, por sua vez, são úteis para descrever uso em mundo real, porém têm aderência apenas parcial a PICO e não oferecem comparação causal com os tratamentos de referência do SUS.

A estratégia de busca é abrangente e, em princípio, adequada, com consulta a múltiplas bases relevantes e ausência de restrição de idioma ou período. O processo de seleção em duas etapas e a extração de dados por dois revisores independentes também configuram pontos metodológicos positivos. Contudo, foi incluída como base de dados o Google acadêmico, não sendo descrito com detalhamento suficiente procedimentos para garantir reprodutibilidade do rastreamento nessa base, fonte conhecida por baixa padronização e variabilidade nos resultados.

Relatório Preliminar

A avaliação de risco de viés foi realizada apenas para o ensaio clínico randomizado, por meio da ferramenta RoB 2. Essa avaliação é adequada para o ECR e, particularmente, a classificação de alto risco para FACIT-F é coerente com a vulnerabilidade dos desfechos autorrelatados em estudos não cegados. No entanto, a avaliação de viés do conjunto da evidência é insuficiente, pois não houve apreciação formal dos estudos de extensão, nem dos observacionais, todos suscetíveis a vieses específicos relevantes.

A ausência de avaliação formal de risco de viés para os estudos não randomizados constitui limitação metodológica importante. O dossiê afirma não ter identificado ferramentas adequadas para a comparação indireta e menciona que relatórios recentes da Conitec não incorporam esses resultados na avaliação GRADE. Ainda assim, a ausência de um julgamento estruturado não elimina a necessidade de discutir, de modo sistemático, os riscos de confusão residual, seleção de pacientes, ausência de comparabilidade entre estudos, diferenças de mensuração de desfechos e limitações da inferência indireta. O mesmo raciocínio se aplica aos estudos observacionais, para os quais seria esperada, em uma análise crítica mais robusta, a utilização de instrumentos apropriados ou, ao menos, uma discussão estruturada sobre viés de seleção, ausência de grupo controle, influência de análises pós hoc e multiplicidade de hipóteses.

Do ponto de vista clínico, o estudo PEGASUS[25] mostra benefício relevante da pegcetacoplana em relação ao eculizumabe na população estudada. O desfecho primário demonstrou diferença média entre os tratamentos de 3,84 g/dL na alteração da hemoglobina até a semana 16, com IC95% de 2,33 a 5,34, favorecendo a pegcetacoplana. Também foram descritas melhoras em transfusões, reticulócitos, FACIT-F e normalização de variáveis hematológicas, além de manutenção do controle de LDH. Em termos clínicos, esse resultado é plausível e importante para pacientes com HPN e anemia persistente sob bloqueio de C5, sobretudo por refletir potencial benefício sobre hemólise extravascular. No entanto, a interpretação clínica deve permanecer circunscrita ao cenário estudado. Não se trata de evidência de superioridade universal da pegcetacoplana em toda a população com HPN previamente tratada com inibidores do complemento, mas de evidência favorável em um subgrupo com resposta subótima ao eculizumabe.

A interpretação dos desfechos clínicos também requer ponderação quanto à natureza dos desfechos utilizados. Hemoglobina, reticulócitos, LDH e bilirrubina são marcadores biologicamente relevantes e clinicamente úteis na monitorização da HPN, porém se mantêm como desfechos intermediários. A seção não apresenta, como desfechos comparativos robustos, eventos clínicos de maior impacto em longo prazo, como trombose, mortalidade, complicações maiores ou desfechos sustentados em horizontes temporais mais prolongados. Mesmo a necessidade transfusional, embora clinicamente relevante, foi observada em um horizonte de apenas 16 semanas no período comparativo randomizado. Assim, os resultados sugerem

Relatório Preliminar

benefício hematológico e funcional de curto prazo e a extrapolação para desfechos clínicos finais de longo prazo permanece incerta.

No campo da qualidade de vida, a evidência é especialmente vulnerável a interpretação. O estudo pivotal[25] mediu FACIT-F, e as análises post hoc exploraram também EORTC QLQ-C30. Entretanto, o próprio julgamento de risco de viés classificou o FACIT-F como desfecho de alto risco por ausência de mascaramento. Além disso, os estudos post hoc representam reanálises exploratórias do mesmo conjunto de pacientes, com risco adicional de multiplicidade e seleção analítica de resultados. Embora os achados em fadiga e qualidade de vida possam ser clinicamente coerentes com a melhora da hemoglobina, a confiança nesses resultados é inferior àquela atribuível aos desfechos laboratoriais objetivos. Os desfechos EQ-5D, SF-36, satisfação com tratamento e produtividade, previstos no PICO, aparecem apenas em estudo observacional transversal e retrospectivo, sem comparador e com forte susceptibilidade a viés de seleção, memória e aferição, não sendo apropriados para sustentar inferência comparativa robusta frente aos tratamentos disponíveis no SUS.

Em segurança, a seção informa taxas semelhantes de eventos adversos entre pegcetacoplana e eculizumabe durante o período randomizado de 16 semanas, com maior frequência de reações no local da injeção e diarreia no grupo pegcetacoplana e ausência de eventos trombóticos ou meningocócicos em ambos os braços. Embora esses achados sejam importantes, o tamanho amostral do estudo e o curto período comparativo limitam a capacidade de detectar diferenças em eventos raros, particularmente infecções graves e trombose, que são clinicamente centrais em HPN. Além disso, o próprio quadro de segurança relata hemólise de escape em 10% dos pacientes tratados com pegcetacoplana e descontinuação com retorno ao eculizumabe em parte deles, aspecto que merece interpretação clínica mais cuidadosa do que a apresentada de forma predominantemente favorável no texto. Os estudos de extensão e de mundo real agregam informações adicionais, mas não substituem a comparação controlada de longo prazo.

A forma de apresentação dos resultados não está integralmente alinhada com o padrão mais rigoroso esperado em relatórios para a Conitec. A descrição narrativa dos resultados é apresentada por estudo, demonstrando os achados provenientes do ECR, análises post hoc, extensões abertas e estudos observacionais, por vezes utilizando linguagem conclusiva semelhante para níveis de evidência distintos. Essa homogeneização da narrativa tende a superestimar a consistência do corpo de evidência e dificulta a distinção entre resultados comparativos robustos e achados meramente complementares ou exploratórios.

A avaliação da certeza da evidência foi declaradamente realizada com GRADE, para os desfechos considerados primários no ECR incluídos. Considerando o desenho aberto do ECR, o pequeno tamanho

Relatório Preliminar

amostral, o horizonte curto de seguimento e a presença de desfechos subjetivos com alto risco de viés, seria esperado rebaixamento da certeza em alguns domínios, especialmente para desfechos autorrelatados e para a extrapolação em longo prazo. Para a comparação indireta com ravulizumabe, a não inclusão no GRADE não deve ser interpretada como neutralidade metodológica, mas sim como indicação de que se trata de evidência complementar e de confiabilidade limitada.

Em síntese, a seção de evidências do dossiê é metodologicamente organizada, porém apresenta fragilidades relevantes para sustentar conclusões amplas de superioridade clínica. A principal força da evidência reside em um único ensaio clínico fase 3, aberto, de curta duração, que demonstra benefício da pegcetacoplana frente ao eculizumabe em pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe. Já a comparação com ravulizumabe é indireta, metodologicamente frágil e sujeita a limitações importantes de comparabilidade. Os estudos *post hoc*, de extensão e observacionais ampliam a compreensão do uso da tecnologia, mas não substituem evidência comparativa robusta e não devem receber o mesmo peso interpretativo do ensaio pivotal. Dessa forma, a conclusão tecnicamente mais adequada é que há evidência direta favorável à pegcetacoplana versus eculizumabe em um subgrupo específico de pacientes com HPN e anemia persistente sob bloqueio de C5, ao passo que a evidência para desfechos de longo prazo, qualidade de vida ampliada, produtividade e comparação com ravulizumabe deve ser considerada complementar, indireta e de menor confiança.

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

A PICOT elaborada pelo demandante foi reestruturada, considerando alterações nos desfechos e delineamento dos estudos, conforme é apresentado no Quadro 5, a seguir.

Quadro 5. Pergunta PICOT reestruturada pelo NATS

	Demandante	NATS
População	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento	Idem
Intervenção (tecnologia)	Pegcetacoplana	Idem
Comparação	Eculizumabe Ravulizumabe	Idem
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia: ▪ Níveis de hemoglobina; ▪ Níveis de reticulócitos;	<u>Primários:</u> ▪ Transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão);

Relatório Preliminar

	▪ Transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão); ▪ Níveis de LDH (alteração nos níveis; normalização); ▪ Hemólise de escape (HE). Qualidade de vida: ▪ Fadiga (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale); ▪ Qualidade de vida (EQ-5D, SF-36); ▪ Satisfação com o tratamento; ▪ Produtividade. Segurança: ▪ Eventos adversos; ▪ Eventos adversos graves; ▪ Eventos tromboembólicos; ▪ Reação no local da injeção.	▪ Fadiga (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale); ▪ Qualidade de vida (EQ-5D, SF-36); ▪ Eventos tromboembólicos; ▪ Eventos adversos graves; ▪ Hemólise de escape (HE). <u>Secundários:</u> ▪ Níveis de hemoglobina (alteração nos níveis; normalização); ▪ Níveis de LDH (alteração nos níveis; normalização); ▪ Níveis de reticulócitos; ▪ Níveis de bilirrubina; ▪ Hospitalizações; ▪ Eventos adversos; ▪ Reação no local da injeção. ▪ Satisfação com o tratamento; ▪ Produtividade.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, preferencialmente com metanálises; Comparações indiretas; Ensaios clínicos randomizados (ECR) e os estudos derivados dos ECR (Estudos de extensão e análises post hoc); Estudo observacionais.	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, Ensaios clínicos randomizados (ECR) e os estudos derivados dos ECR (Estudos de extensão e análises post hoc)

Legenda: LDH = Lactato desidrogenase.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, BVS, CINAHL e Embase. A busca foi realizada em março de 2026, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. Os quadros contendo as estratégias de busca, bem como os números de resultados podem ser consultados no **Apêndice 2**. O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 627 citações de estudos. Destas, 207 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 9 publicações para a avaliação por texto completo.

Relatório Preliminar

Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídas nove publicações que atendiam integralmente a PICOT. Na Figura 1, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

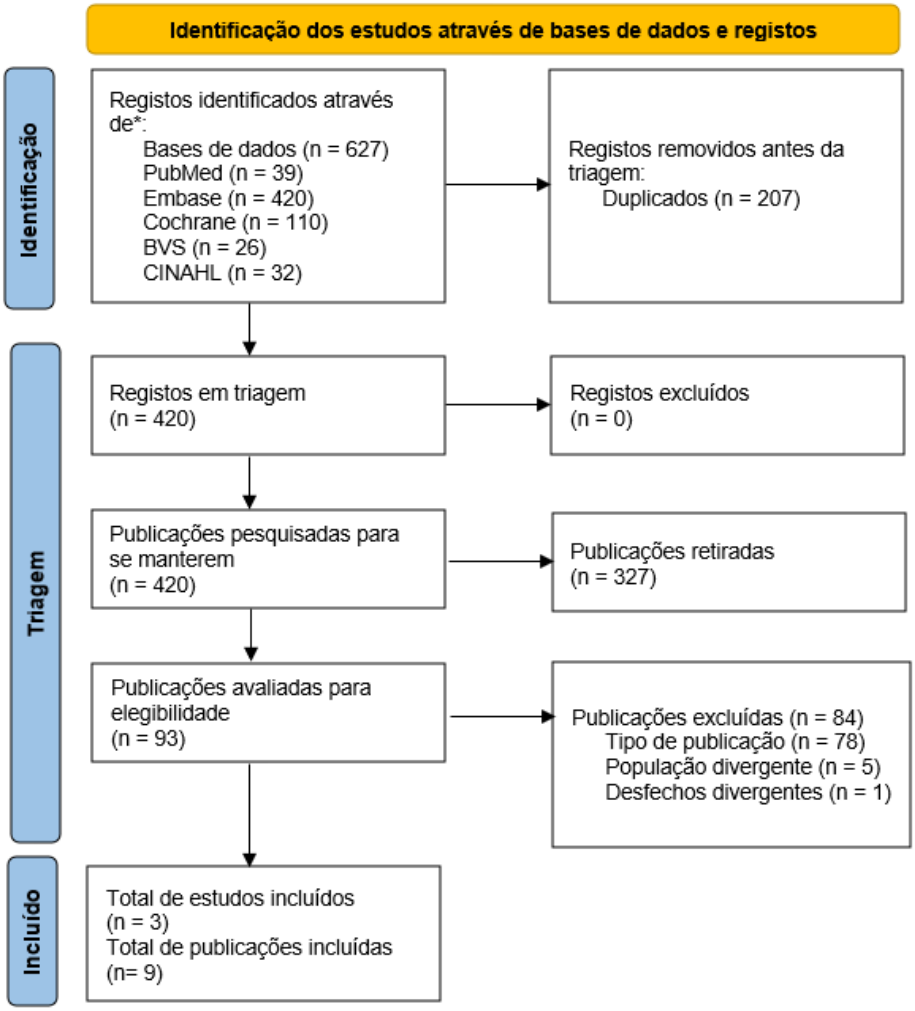


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos
Fonte: elaborado pelo NATS

A reprodução da busca pelo NATS identificou um número maior de citações na busca do que o demandante, posto que as buscas do NATS se deram posteriormente àquelas do demandante e de forma ampliada. Dentre as nove publicações incluídas pelo NATS, sete publicações já estavam presentes no relatório do demandante. Mais detalhes do processo de seleção dos estudos está demonstrado no **Apêndice 2**. Já os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo estão demonstrados, com suas devidas justificativas, no **Apêndice 3**.

Relatório preliminar

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Foram incluídos na síntese principal apenas o estudo pivotal, os estudos de extensão e as análises *post hoc* dele derivadas, por constituírem o núcleo da evidência clínica diretamente relacionada à pergunta de pesquisa e à avaliação comparativa da efetividade e segurança da pegcetacoplana. A comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) e os estudos observacionais não foram incorporados à síntese principal da evidência, sendo apresentados separadamente como evidência adicional, em razão de suas limitações metodológicas inerentes, especialmente a natureza indireta da comparação, a maior suscetibilidade a vieses e o menor grau de robustez inferencial em relação aos estudos comparativos provenientes do ensaio clínico pivotal. As principais características dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro 6**.

De forma geral, os estudos incluídos concentram-se no estudo PEGASUS[25], havendo importante sobreposição populacional entre o ensaio clínico pivotal, as análises *post hoc* e os estudos de extensão, de modo que essas publicações não devem ser interpretadas como evidências independentes entre si. O corpo principal da evidência foi composto por um ensaio clínico fase 3, randomizado, controlado e aberto, complementado por análises exploratórias de desfechos específicos e por estudos de seguimento em fase aberta, com tempos de avaliação variando de 16 semanas a 3 anos. Em relação a população, predominaram pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe, caracterizando uma subpopulação da PICO. Em conjunto, os estudos avaliaram desfechos laboratoriais, clínicos, de qualidade de vida e de segurança, com destaque para níveis de hemoglobina, LDH, contagem de reticulócitos, bilirrubina indireta, necessidade transfusional, fadiga, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, reações no local da injeção e hemólise de escape.

Relatório Preliminar

Quadro 6. Principais características dos estudos incluídos na busca do NATS

Tipo de estudo	Autor	Desenho do estudo / tempo de avaliação	População / N	Intervenção / comparador	Desfechos
Estudo pivotal	Hillmen et al.[25]	Ensaio clínico fase 3, aberto, controlado, randomizado (PEGASUS) 16 semanas de acompanhamento	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana (1080 mg SC 2x/semana, por 16 semanas) C: Eculizumabe (900–1500 mg a cada 2 semanas)	Desfecho primário: Alteração de Hb da linha de base na semana 16. Desfechos secundários: Proporção de pacientes livres de transfusão; Alteração na contagem absoluta de reticulócitos; Alteração no nível de LDH; Alteração na escala FACIT-Fatigue (FACIT-F); Segurança: incidência e gravidade de eventos adversos; incidência de eventos tromboembólicos; alterações laboratoriais e eletrocardiográficas.
Estudos de extensão	Sharma et al.[32]	Estudo de extensão (307 OLE) multicêntrico com participantes dos estudos de fase 1 (PHAROAH, PADDOCK), fase 2 (PALOMINO) ou fase 3 (PEGASUS, PRINCE) com Pegcetacoplana 48 semanas	Participantes dos estudos clínicos com Pegcetacoplana que continuaram na fase aberta utilizando o medicamento N = 137 (total) N = 64 do estudo PEGASUS	Pegcetacoplana	Incidência e gravidade de reações no local da injeção
	Patriquin et al.[33]				Concentrações de hemoglobina, fadiga (FACIT- F), transfusões evitadas, eventos adversos emergentes do tratamento, incluindo hemólise.
	Castro et al.[40]	Estudo de extensão dos estudos fase 3	Adultos com HPN, com ou sem tratamento prévio com	Pegcetacoplana	Níveis de Hemoglobina, LDH, contagem absoluta de

Relatório Preliminar

		PEGASUS e PRINCE e da extensão aberta subsequente 307 OLE com pegcetacoplana até 2,5 anos na população do PRINCE e até 3 anos na população do PEGASUS	inibidores de C5, provenientes dos estudos PEGASUS e PRINCE e que receberam ao menos uma dose de pegcetacoplana; N=133 (PEGASUS N=80; PRINCE N=53), dos quais 114 ingressaram na extensão 307 OLE		reticulócitos (ARC), bilirrubina indireta, fadiga pelo FACIT-F, taxas de transfusão evitada, adesão ao tratamento e segurança, incluindo eventos adversos, eventos adversos graves, reações no local da injeção, hemólise de escape, eventos trombóticos e óbitos.
Análises post hoc	Cella et al.[27]	Análise post hoc na semana 16	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana C: Eculizumabe	Fadiga (FACIT-F), Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30), Hb, reticulócitos, bilirrubina indireta.
	Latour et al. [28]	Estudo do PEGASUS na fase aberta 48 semanas	77 participantes que continuaram no estudo PEGASUS na fase aberta (38 Pegcetacoplana, 39 que passaram de Eculizumabe para Pegcetacoplana)	Pegcetacoplana vs Eculizumabe para Pegcetacoplana	Hb, reticulócitos (ARC), LDH, FACIT-Fatigue, transfusão e eventos adversos.
	Panse et al.[29]	Análise post hoc na semana 16	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	I: Pegcetacoplana C: Eculizumabe	Odds ratio por item de fadiga da escala FACIT-F, tempo até melhora, e associação com Hb/ARC.
	Schwartz et al.[31]	Análise post hoc na semana 16 e semana 48	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 73	Sem. 16: pergcetacoplana vs Eculizumabe Sem. 48: pergcetacoplana vs Eculizumabe para Pegcetacoplana	Fadiga (FACIT-F) em todos os participantes comparada aos participantes com normalização da Hb (Hb ≥12–16 g/dL para mulheres e ≥13,6–18 g/dL para homens)

Relatório Preliminar

Mulherin et al.[41]	Análise post hoc na semana 16 e semana 48	Adultos com HPN, Hb <10,5 g/dL, em uso estável de Eculizumabe por ≥3 meses N = 80	Sem. 16: pergcetacoplana vs Eculizumabe Sem. 48: pergcetacoplana vs Eculizumabe para Pegcetacoplana	Proporção de pacientes com normalização da hemoglobina na ausência de transfusão, normalização do LDH na ausência de transfusão e normalização da fadiga pelo FACIT-F; eventos adversos emergentes do tratamento, reações no local da injeção, infecções, distúrbios hemolíticos, trombose e hipersensibilidade.

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

Relatório Preliminar

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos está apresentada de forma detalhada no **Apêndice 4**. O estudo pivotal PEGASUS[25] foi avaliado com a ferramenta *Risk of Bias* 2 (RoB 2), apropriada para ensaios clínicos randomizados, com julgamento específico por desfecho. Foram avaliados os desfechos transfusões, níveis de hemoglobina, níveis de LDH, níveis de reticulócitos, fadiga mensurada pela escala FACIT-F, eventos adversos e eventos adversos graves. De forma global, os desfechos hemoglobina, LDH, reticulócitos, transfusões, eventos adversos e eventos adversos graves foram julgados como apresentando algumas preocupações, enquanto o desfecho fadiga avaliado pelo FACIT-F foi classificado como de alto risco de viés, sobretudo em razão da vulnerabilidade da mensuração subjetiva em estudo aberto.

Para o estudo de extensão de 48 semanas[33], de forma global, os desfechos níveis de hemoglobina, fadiga (FACIT-F) e transfusões evitadas foram julgados como de risco sério de viés. Para hemoglobina, esse julgamento decorre principalmente da ausência de comparador concorrente e da seleção de participantes em uma fase de extensão aberta. Para fadiga, soma-se a natureza subjetiva do desfecho em estudo não cegado. Para transfusões evitadas, além dessas limitações estruturais, pesam a dependência de decisão clínica e a possibilidade de influência de condutas assistenciais ao longo do seguimento. Assim, os resultados de Patriquin et al.[33] são mais adequados para descrever a manutenção de resposta em longo prazo do que para sustentar inferência causal robusta.

Para o estudo de extensão de três anos[40], de forma global, todos os desfechos foram julgados como de risco sério de viés. Para os desfechos de eficácia longitudinal, como hemoglobina, LDH, reticulócitos, bilirrubina indireta, FACIT-F e transfusões, esse julgamento decorre principalmente da ausência de comparador, do viés de seleção inerente ao seguimento de longo prazo e do impacto de dados faltantes ao longo das 156 semanas. Para os desfechos de segurança, embora a mensuração de alguns eventos seja mais objetiva, persistem limitações estruturais importantes relacionadas ao desenho aberto, à seleção dos participantes e à ausência de grupo controle. Assim, os resultados desse estudo são mais apropriados para documentar durabilidade descritiva de resposta e caracterização de segurança em longo prazo do que para sustentar inferência causal robusta.

6.6 Síntese dos resultados

6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Relatório Preliminar

Transfusões

Quatro publicações compõem este desfecho: o estudo pivotal[25], uma análise *post hoc*[28] e os dois estudos de extensão[33,40]. No estudo pivotal, Hillmen et al.[25] apresentaram resultados da proporção de pacientes livres de transfusão durante o período randomizado de 16 semanas, sendo que 35 de 41 pacientes (85%) no grupo pegcetacoplana permaneceram sem necessidade transfusional, em comparação com 6 de 39 pacientes (15%) no grupo eculizumabe, com diferença absoluta entre grupos de 63 pontos percentuais (IC95% 48 a 77; p<0,001). O artigo informa que esse efeito foi consistente independentemente do estrato transfusional prévio.

Na extensão aberta de 48 semanas do estudo PEGASUS[28], a necessidade transfusional foi descrita ao longo do seguimento em pacientes em monoterapia com pegcetacoplana após o período randomizado. Os resultados apontam que 30 de 41 pacientes (73%) originalmente randomizados para pegcetacoplana permaneceram sem necessidade transfusional desde o início do período randomizado até a semana 48 enquanto em monoterapia com pegcetacoplana. Entre os pacientes inicialmente tratados com eculizumabe, 28 de 39 (72%) não necessitaram de transfusão após a troca para pegcetacoplana durante o período *open-label*, entre as semanas 20 e 48. Os autores interpretam esses achados como manutenção do benefício transfusional observado no período controlado e rápida convergência dos pacientes que realizaram a troca terapêutica.

No estudo de extensão[33], na subpopulação oriunda do PEGASUS, a taxa de pacientes sem transfusão durante o seguimento de 48 meses foi de 76,6% (49/64). Como o estudo define esse desfecho a partir da entrada no estudo até o corte de 48 semanas.

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al.[40] apresentaram, na população PEGASUS, taxas anuais de transfusão evitada de 71,2% no ano 0–1, 79,2% no ano 1–2 e 74,8% no ano 2–3. Além disso, a análise de Kaplan–Meier indica que 51,6% dos pacientes da população PEGASUS permaneceram sem necessidade de transfusão por 1096 dias, correspondentes a aproximadamente 3 anos. Pela extração aproximada da curva de probabilidade de transfusão evitada, os valores do PEGASUS foram de cerca de 0,73 aos 365 dias, 0,64 aos 730 dias e 0,52 aos 1096 dias.

Níveis de hemoglobina

Sete publicações apresentaram resultados para este desfecho: o estudo pivotal[25], quatro análises *post hoc* [27–29,41] e os dois estudos de extensão[33,40]. No estudo pivotal PEGASUS[25], que randomizou 41 pacientes para pegcetacoplana e 39 para eculizumabe após fase de *run-in* de 4 semanas, o desfecho primário, correspondente

Relatório Preliminar

à alteração da hemoglobina da linha de base até a semana 16, favoreceu a pegcetacoplana. Na análise principal, em que os valores de hemoglobina obtidos após transfusão foram censurados, a variação média ajustada por mínimos quadrados foi de 2,37 g/dL no grupo pegcetacoplana e de −1,47 g/dL no grupo eculizumabe, resultando em diferença média entre tratamentos de 3,84 g/dL (IC95% 2,33 a 5,34; p<0,001). Adicionalmente, os autores apresentaram uma análise de suporte com inclusão de todos os dados observados até a semana 16, sem censura dos valores de hemoglobina após transfusão, com o objetivo de verificar a consistência do efeito observado na análise principal. Nessa análise, a variação média ajustada foi de 2,66 g/dL com pegcetacoplana e de −0,03 g/dL com eculizumabe, correspondendo a diferença média de 2,69 g/dL (IC95% 1,99 a 3,38; p<0,001). Os autores relatam, ainda, que a elevação da hemoglobina em favor da pegcetacoplana foi observada já na semana 2 e mantida ao longo das 16 semanas.

A análise *post hoc* de Cella et al.[27] explora a associação entre melhora hematológica e desfechos relatados pelos pacientes. O escore total de FACIT-F na semana 16 apresentou correlação moderada com os níveis de hemoglobina, com coeficiente de Spearman r=0,47 (p<0,0001). Na análise de responsividade, os pacientes foram agrupados segundo a magnitude de aumento da hemoglobina entre a linha de base e a semana 16, onde observou-se que os pacientes com maior incremento de hemoglobina apresentaram maior melhora de fadiga. Aqueles com aumento de hemoglobina ≥2 g/dL apresentaram melhora média de 11,3 pontos no FACIT-F, enquanto os pacientes com aumento entre 1,0 e <2,0 g/dL apresentaram melhora aproximada de 9 pontos e aqueles com aumento <1 g/dL tiveram piora discreta do escore. Essa associação foi estatisticamente significativa (p<0,0001). Os autores também relatam que resultados semelhantes foram observados para os domínios do EORTC QLQ-C30, incluindo funcionamento físico e fadiga, conforme o grau de aumento da hemoglobina.

Na análise *post hoc* do estudo PEGASUS[29], o aumento da hemoglobina se mostrou associado à melhora da fadiga relatada pelos pacientes. Cada incremento de 1 g/dL na hemoglobina esteve associado à melhora média de 2,84 pontos no escore total da FACIT-Fatigue (IC95% 1,69–3,98; p<0,001), reforçando a coerência clínica entre resposta hematológica e benefício em sintomas.

Na extensão aberta de 48 semanas do estudo PEGASUS[28], após a migração dos pacientes inicialmente tratados com eculizumabe para pegcetacoplana, os níveis de hemoglobina foram avaliados de forma descritiva, com dados disponíveis para 63 pacientes e comparação intra-grupo entre a semana 16 e a semana 48, sem ajuste para multiplicidade. Os pacientes do grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana mantiveram os ganhos observados no período randomizado. A concentração média de hemoglobina foi de 11,54 g/dL (DP 1,96) na

Relatório Preliminar

semana 16 e de 11,30 g/dL (DP 1,77) na semana 48, sem diferença estatisticamente significativa entre esses momentos (p=0,14). Entre os pacientes inicialmente tratados com eculizumabe e posteriormente convertidos para pegcetacoplana, a hemoglobina média aumentou de 8,58 g/dL (DP 0,96) na semana 16 para 11,57 g/dL (DP 2,21) na semana 48, com diferença estatisticamente significativa (p<0,0001). Na comparação entre os dois grupos na semana 48, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de hemoglobina (p=0,27).

Na análise *post hoc* do PEGASUS de Mulherin et al.[41], a normalização da hemoglobina na ausência de transfusão, definida como hemoglobina maior ou igual ao limite inferior da normalidade específico por sexo, ocorreu em 34,1% dos pacientes tratados com pegcetacoplana na semana 16 (14/41), em comparação com 0% dos pacientes tratados com eculizumabe (0/39). Na semana 48, durante o período aberto, a normalização da hemoglobina foi observada em 24,4% dos pacientes que permaneceram em pegcetacoplana desde o período randomizado (10/41) e em 30,8% daqueles inicialmente tratados com eculizumabe e posteriormente convertidos para pegcetacoplana (12/39). Os autores relatam ainda que a normalização da hemoglobina foi observada já na semana 2 em 43,9% dos pacientes tratados com pegcetacoplana e que o tempo mediano até a normalização foi de 4,1 semanas (variação de 1,1 a 48,3) entre os pacientes tratados com pegcetacoplana ao longo do PEGASUS, e de 3,2 semanas (3,1 a 15,6) entre aqueles que migraram de eculizumabe para pegcetacoplana.

No estudo de extensão de Patriquin et al.[33], na coorte proveniente do PEGASUS, a hemoglobina média foi de 8,7 g/dL no baseline do estudo parental, aumentando para 11,5 g/dL na entrada do estudo e foi mantida em 11,5 g/dL no seguimento de 48 semanas. Como desfechos categóricos complementares, entre os pacientes avaliáveis sem transfusão nos 60 dias prévios ao corte, 21 de 57 (36,8%) apresentaram hemoglobina >12 g/dL e 18 de 57 (31,6%) atingiram normalização da hemoglobina específica por sexo.

No estudo de extensão de longo prazo de Castro et al.[40], foi apresentado que, na população PEGASUS, as concentrações médias de hemoglobina aumentaram rapidamente após o início da pegcetacoplana e permaneceram próximas ao limite inferior da normalidade por até 3 anos. O valor basal médio na população PEGASUS foi de 9,0 g/dL, com manutenção da melhora ao longo do seguimento até a semana 156. Após extração de dados por software específico, sugere-se aumento para cerca de 12,4 g/dL na semana 4, com manutenção subsequente em torno de 11,7 a 11,9 g/dL ao longo do seguimento. Os valores aproximados da curva do PEGASUS foram de 11,9 g/dL na semana 16, 11,7 g/dL na semana 48, 11,5 g/dL na semana 96, 11,7

Relatório Preliminar

g/dL na semana 132 e 11,3 g/dL na semana 156. De forma geral, a hemoglobina permaneceu próxima ao limite inferior da normalidade ao longo do acompanhamento prolongado.

Níveis de LDH

Este desfecho foi informado pelos estudos: pivotal PEGASUS[25], duas análises *post hoc* [28,41] e um estudo de extensão[40]. No estudo pivotal PEGASUS [25], a alteração da linha de base até a semana 16 foi pequena em ambos os grupos. A mudança média ajustada foi de −15±43 U/L com pegcetacoplana e de −10±71 U/L com eculizumabe, correspondendo a diferença entre tratamentos de −5,0 U/L (IC95% −181,3 a 172,0). Os autores relatam que a não inferioridade não foi demonstrada para esse desfecho. Ainda assim, o artigo descreve que a normalização do LDH na semana 16 ocorreu em 71% dos pacientes tratados com pegcetacoplana e em 15% dos tratados com eculizumabe.

Na extensão aberta de 48 semanas do estudo PEGASUS, a análise *post hoc* de Latour et al.[28] demonstrou que os níveis de LDH foram avaliados de forma descritiva em 63 pacientes, com comparação intra-grupo entre a semana 16 e a semana 48, sem ajuste para multiplicidade. Nesta análise os pacientes que permaneceram em pegcetacoplana mantiveram valores médios predominantemente abaixo do limite superior da normalidade ao longo do seguimento. No grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana, a concentração média de LDH foi de 189,11 U/L (DP 78,06) na semana 16 e de 222,67 U/L (DP 141,09) na semana 48, sem mudança estatisticamente significativa (p=0,60). No grupo eculizumabe-pegcetacoplana, houve redução de 353,19 U/L (DP 477,50) na semana 16 para 224,08 U/L (DP 133,52) na semana 48, diferença que não atingiu significância estatística (p=0,17). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 48 (p=0,80).

Na análise *post hoc* do PEGASUS de Mulherin et al.[41], a normalização do LDH na ausência de transfusão, definida como LDH ≤226 U/L, foi observada em 70,7% dos pacientes tratados com pegcetacoplana na semana 16, em comparação com 15,4% dos tratados com eculizumabe. Na semana 48, essa proporção foi de 56,1% entre os pacientes que permaneceram em pegcetacoplana e de 51,3% entre aqueles que migraram de eculizumabe para pegcetacoplana. Os autores descrevem que a normalização do LDH ocorreu precocemente, já na semana 2 em 87,8% dos pacientes tratados com pegcetacoplana, com tempo mediano até a normalização de 1 dia (intervalo de 1 a 29 dias) entre os pacientes expostos continuamente à pegcetacoplana e de 1 dia (1 a 22 dias) entre aqueles que passaram de eculizumabe para pegcetacoplana.

Relatório Preliminar

No estudo de extensão de longo prazo de Castro et al.[40] foi apresentado que, na população PEGASUS, o LDH basal mediano era 217 U/L (IIQ 185–277), isto é, próximo ao limite superior da normalidade, e os autores relatam que os valores medianos permaneceram abaixo do limite superior da normalidade ao longo de até 3 anos de tratamento, com melhora rápida já nas primeiras semanas após o início da pegcetacoplana. A extração aproximada dos dados indica redução precoce para cerca de 145 U/L na semana 4, seguida de manutenção em faixa próxima de normalidade durante todo o seguimento. Os valores aproximados do PEGASUS foram de 175 U/L na semana 16, 190 U/L na semana 48, 190 U/L na semana 96, 180 U/L na semana 132 e 170 U/L na semana 156, todos abaixo do limite superior da normalidade informado pelos autores (226 U/L).

Contagem de reticulócitos

Este desfecho foi informado pelos seguintes estudos: pivotal PEGASUS [25] , duas análises *post hoc* [27,28] e um estudo de extensão[40]. No estudo pivotal PEGASUS [25], observou-se redução da contagem absoluta de reticulócitos com pegcetacoplana e discreto aumento com eculizumabe na semana 16. A mudança média ajustada foi de $-136\pm7\times10^9$/L no grupo pegcetacoplana e de $28\pm12\times10^9$/L no grupo eculizumabe, com diferença entre tratamentos de $-164{,}0\times10^9$/L (IC95% −189,9 a −137,3). Segundo os autores, a não inferioridade da pegcetacoplana em relação ao eculizumabe foi demonstrada para esse desfecho.

A análise *post hoc* de Cella et al.[27,28] se concentrou na correlação entre a contagem absoluta de reticulócitos e os desfechos relatados pelos pacientes, bem como na responsividade segundo a magnitude de sua redução. O escore total de FACIT-F na semana 16 apresentou correlação negativa com a contagem absoluta de reticulócitos, com coeficiente de Spearman $r=-0{,}37$ ($p<0{,}01$), indicando menor fadiga entre pacientes com menores contagens de reticulócitos. Na análise por grupos de responsividade, os pacientes com redução da contagem absoluta de reticulócitos maior ou igual à mediana do estudo, definida como 70×10^9 células/L, apresentaram melhora média de 9,3 pontos no FACIT-F, ao passo que aqueles com redução inferior à mediana apresentaram alteração próxima de zero, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0{,}0002$). O artigo informa ainda que padrão semelhante foi observado para os domínios do EORTC QLQ-C30, incluindo funcionamento físico e fadiga, em favor dos pacientes com maior redução da contagem de reticulócitos.

Na fase aberta de 48 semanas do estudo PEGASUS, a análise *post hoc* de Latour et al.[28], avaliou a contagem absoluta de reticulócitos de forma descritiva em 60 pacientes, mediante comparação intra-grupo

Relatório Preliminar

entre a semana 16 e a semana 48, sem ajuste para multiplicidade. A contagem absoluta de reticulócitos permaneceu dentro da faixa de normalidade entre os pacientes que continuaram recebendo pegcetacoplana e reduziu substancialmente entre aqueles que migraram de eculizumabe para pegcetacoplana. No grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana, a média foi de 77,14×10^9/L (DP 26,63) na semana 16 e de 79,95×10^9/L (DP 26,77) na semana 48, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,31). No grupo eculizumabe-pegcetacoplana, a contagem absoluta de reticulócitos diminuiu de 220,79×10^9/L (DP 88,73) na semana 16 para 94,02×10^9/L (DP 50,06) na semana 48, com diferença estatisticamente significativa (p<0,0001). Na semana 48, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,10).

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al.[40] apresentaram que, na população PEGASUS, a contagem absoluta basal média na população PEGASUS foi de 214×10^9/L. Pela extração aproximada, observou-se redução acentuada nas primeiras semanas, para cerca de 85×10^9/L na semana 4, com posterior estabilização abaixo do limite superior da normalidade do estudo (120×10^9/L). Os valores aproximados da curva do PEGASUS foram de 80×10^9/L na semana 16,85×10^9/L na semana 48,80×10^9/L na semana 96,90×10^9/L na semana 120 e 76×10^9/L na semana 156.

Níveis de bilirrubina

Duas publicações apresentaram resultados para este desfecho: uma análise *post hoc*[27] e um estudo de extensão[40]. Na análise *post hoc* de Cella et al. [27], o estudo avaliou a associação dos níveis de bilirrubina indireta com os desfechos de fadiga e qualidade de vida. O escore total de FACIT-F na semana 16 apresentou correlação negativa e estatisticamente significativa com a bilirrubina indireta, com coeficiente de Spearman r=−0,25 (p<0,05). Na análise de responsividade, os pacientes com redução da bilirrubina indireta maior ou igual à mediana, definida como 7,6 µmol/L, apresentaram melhora média de 9,22 pontos no FACIT-F, enquanto os pacientes com redução inferior à mediana tiveram alteração próxima de zero ou discreta piora, com significância estatística (p=0,0002). Assim, os autores relatam que pacientes com maior redução da bilirrubina indireta também apresentaram melhora nos desfechos do EORTC QLQ-C30, particularmente nos domínios de funcionamento físico e fadiga.

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al. [40] apresentaram que, na população PEGASUS, o valor basal médio na população PEGASUS foi de 33,2 µmol/L. A leitura aproximada dos dados do estudo sugere redução para cerca de 10,0 µmol/L na semana 4, seguida de discreta oscilação inicial e posterior manutenção

Relatório Preliminar

em torno ou abaixo do limite superior da normalidade (15,4 µmol/L). Os valores aproximados do PEGASUS foram de 14,0 a 15,0 µmol/L nas semanas 10–12, 11,2 µmol/L na semana 48, 10,5 µmol/L na semana 96, 11,6 µmol/L na semana 120 e 11,2 µmol/L na semana 156.

Fadiga (escala FACIT-F)

Oito publicações apresentaram resultados para este desfecho: o estudo pivotal[25], cinco análises *post hoc* [27–29,31,41] e os dois estudos de extensão[33,40]. No estudo pivotal[25], os escores aumentaram em 9,2 pontos no grupo pegcetacoplana e diminuíram em 2,7 pontos no grupo eculizumabe na semana 16. A diferença média ajustada entre os grupos foi de 11,9 pontos (IC95% 5,49 a 18,25). O artigo ressalta que essa magnitude foi considerada clinicamente significativa; contudo, a não inferioridade não foi formalmente testada nesse ponto, em razão de regra hierárquica pré-especificada, uma vez que o desfecho precedente de LDH não atingiu o critério de não inferioridade. Ademais, 73% dos pacientes no grupo pegcetacoplana apresentaram aumento de pelo menos 3 pontos no FACIT-F na semana 16, ao passo que esse percentual foi de 0% no grupo eculizumabe.

Na análise *post hoc* de Cella et al.[27], conduzida com dados do período randomizado de 16 semanas do estudo PEGASUS, a fadiga foi avaliada com análise tanto da variação média do escore quanto da proporção de respondedores segundo limiar de mudança clinicamente importante. O escore médio basal de FACIT-F foi de 32,2 (DP 11,4) no grupo pegcetacoplana e de 31,6 (DP 12,5) no grupo eculizumabe. Na semana 16, a alteração média ajustada por mínimos quadrados foi de 9,65 pontos (EP 1,64) com pegcetacoplana e de −1,7 ponto (EP 1,5) com eculizumabe, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p<0,0001). Considerando como resposta clinicamente importante um aumento de pelo menos 5 pontos no FACIT-F, 72,2% dos pacientes tratados com pegcetacoplana foram classificados como respondedores, em comparação com 22,9% dos tratados com eculizumabe. O estudo também informa que, utilizando limiar de pelo menos 3 pontos, 83,3% dos pacientes em uso de pegcetacoplana atingiram resposta na semana 16, em comparação com 28,6% no grupo eculizumabe.

Na análise *post hoc* do PEGASUS[29], a pegcetacoplana esteve associada a maior probabilidade de melhora clinicamente importante em múltiplos itens da escala FACIT-Fatigue, com *odds ratios* (OR) não ajustados variando de 4,30 a 38,81, além de maior chance de atingir melhora de pelo menos 5 pontos no escore total da escala (OR 11,19; IC95% 3,73–33,57). Em modelos ajustados, a superioridade da pegcetacoplana foi mantida, com OR ajustado de 42,58 (IC95% 8,64–209,89) para o escore total. A resposta também ocorreu mais

Relatório Preliminar

precocemente com pegcetacoplana ao longo do seguimento, inclusive até a semana 2 em diversos itens. Adicionalmente, a melhora da fadiga mostrou associação com parâmetros hematológicos, incluindo aumento da hemoglobina e normalização da contagem absoluta de reticulócitos.

Na extensão aberta de 48 semanas do estudo PEGASUS, análise *post hoc* de Latour et al.[28], a fadiga mensurada pela escala FACIT-Fatigue foi analisada de forma descritiva em 60 pacientes, com comparação intra-grupo entre a semana 16 e a semana 48, sem ajuste para multiplicidade. Observou-se manutenção do benefício entre os pacientes que seguiram em pegcetacoplana e melhora importante entre aqueles que trocaram de eculizumabe para pegcetacoplana. No grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana, o escore médio foi de 41,81 (DP 9,61) na semana 16 e de 40,60 (DP 10,12) na semana 48, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,82). No grupo eculizumabe-pegcetacoplana, o escore médio aumentou de 30,62 (DP 11,77) na semana 16 para 42,52 (DP 8,67) na semana 48, com melhora estatisticamente significativa (p<0,0001). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 48 (p=0,73). Considerando todos os pacientes em monoterapia com pegcetacoplana na semana 48, a mudança média em relação à linha de base foi de 9,89 pontos (DP 9,63), sendo 10,14 (DP 9,06) no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana e 9,62 (DP 10,34) no grupo eculizumabe-pegcetacoplana. Os autores inferem que um aumento de pelo menos 5 pontos é considerado clinicamente significativo para pacientes com HPN.

Na análise *post hoc* de Schwartz et al.[31], baseada em casos completos do estudo PEGASUS, a fadiga foi explorada em nível de item da escala FACIT-Fatigue, com estratificação segundo normalização da hemoglobina, definida como Hb entre 12 e 16 g/dL para mulheres e entre 13,6 e 18 g/dL para homens. Os autores descreveram a magnitude da mudança em cada item por meio do tamanho de efeito de Cohen, medida padronizada que expressa a intensidade da melhora ou piora observada. A análise incluiu, da linha de base até a semana 16, 36 pacientes no grupo pegcetacoplana e 37 no grupo eculizumabe, e, da linha de base até a semana 48, 30 pacientes no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana e 29 no grupo eculizumabe-pegcetacoplana. No subgrupo com normalização da hemoglobina, havia 14 pacientes no grupo pegcetacoplana e nenhum no grupo eculizumabe na semana 16; na semana 48, havia 10 pacientes no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana e 12 no grupo eculizumabe-pegcetacoplana.

Na semana 16 da análise *post hoc* de Schwartz et al.[31], os pacientes tratados com pegcetacoplana apresentaram melhora em todos os 13 itens da FACIT-Fatigue, com tamanhos de efeito variando de 0,342 a 0,894. As maiores magnitudes de melhora foram observadas em itens relacionados à sensação de cansaço (d=0,894), fraqueza generalizada (d=0,860), falta de energia (d=0,794), sensação de fadiga (d=0,793) e

Relatório Preliminar

necessidade de dormir durante o dia (d=0,764). Em contraste, os pacientes mantidos em eculizumabe apresentaram melhora em apenas um item, pouca ou nenhuma mudança na maioria dos demais e piora em alguns aspectos da fadiga, com tamanhos de efeito variando de −0,522 a 0,266. As piores variações nesse grupo foram observadas em itens relacionados à energia (d=-0,522) e à capacidade de realizar atividades habituais (d=-0,448). No subgrupo de pacientes que atingiram normalização da hemoglobina na semana 16, presente exclusivamente no grupo pegcetacoplana, os tamanhos de efeito foram predominantemente grandes, variando de 0,334 a 1,558. As maiores magnitudes de melhora foram observadas em itens relacionados à sensação de fadiga (d=1,558), sensação de cansaço (d=1,558), nível de energia (d=1,406), frustração por estar cansado demais para realizar o que desejava (d=1,362) e fraqueza generalizada (d=1,203). Esses achados sugerem que a melhora da fadiga foi maior entre os participantes que atingiram normalização da hemoglobina.

Na semana 48 da análise *post hoc* de Schwartz et al.[31], quando todos os pacientes estavam em uso de pegcetacoplana, observou-se manutenção da melhora da fadiga entre os pacientes originalmente randomizados para pegcetacoplana e melhora adicional entre aqueles que migraram de eculizumabe para pegcetacoplana. No grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana, os tamanhos de efeito dos 13 itens variaram de 0,385 a 1,075, com maiores magnitudes em itens relacionados à limitação de atividades sociais por cansaço (d=1,075), fraqueza generalizada (d=0,984), sensação de cansaço (d=0,949), dificuldade para iniciar atividades (d=0,933) e sensação de fadiga (d=0,880). No grupo eculizumabe-pegcetacoplana, todos os 13 itens apresentaram melhora, com tamanhos de efeito variando de 0,381 a 0,953; as maiores magnitudes foram observadas em itens relacionados à apatia ou falta de disposição (d=0,953), dificuldade para iniciar atividades (d=0,933), sensação de cansaço (d=0,893), limitação social por fadiga (d=0,762) e necessidade de dormir durante o dia (d=0,700). Ainda na semana 48, entre os pacientes com hemoglobina normalizada, os tamanhos de efeito permaneceram predominantemente moderados a grandes em ambos os grupos. Entre os pacientes pegcetacoplana-pegcetacoplana com hemoglobina normalizada, os maiores efeitos foram observados em itens relacionados à limitação social por cansaço (d=2,575), sensação de fadiga (d=1,220), dificuldade para iniciar atividades (d=1,220), frustração por estar cansado demais (d=1,108) e fraqueza generalizada (d=1,057). No grupo eculizumabe-pegcetacoplana com hemoglobina normalizada, os maiores tamanhos de efeito corresponderam a itens relacionados à energia (d=1,352), capacidade de realizar atividades habituais (d=1,125), apatia (d=1,096), sensação de cansaço (d=1,060) e limitação social por fadiga (d=1,001). Em conjunto, os resultados sugerem que a melhora da fadiga foi mais intensa nos participantes que atingiram normalização da hemoglobina, tanto na semana 16 quanto na semana 48.

Relatório Preliminar

Na análise *post hoc* do PEGASUS de Mulherin et al.[41], a normalização da fadiga, definida como escore FACIT-Fatigue ≥43,6, correspondente ao valor normativo da população geral, ocorreu em 48,8% dos pacientes tratados com pegcetacoplana na semana 16, em comparação com 10,3% dos tratados com eculizumabe. Na semana 48, a normalização do escore FACIT-F foi observada em 34,1% dos pacientes que permaneceram em pegcetacoplana e em 51,3% daqueles inicialmente tratados com eculizumabe e posteriormente convertidos para pegcetacoplana. O artigo também relata tempo mediano até a normalização de 2,3 semanas (0,1 a 40,1) entre os pacientes tratados com pegcetacoplana durante o PEGASUS e de 1,14 semana (0,14 a 5,14) entre aqueles que migraram de eculizumabe para pegcetacoplana no período aberto.

No estudo de extensão[33], na subpopulação oriunda do PEGASUS, o escore médio de FACIT-Fatigue foi de 31,5 no baseline do estudo parental, aumentando para 41,1 na entrada do estudo e mantido em 40,8 na semana 48, sugerindo persistência da melhora da fadiga ao longo do seguimento. O artigo não apresenta, para o PEGASUS, uma proporção específica de pacientes com normalização do FACIT-F na semana 48, mas descreve de forma global que as reduções de fadiga foram mantidas em todas as populações parentais, incluindo os participantes oriundos do PEGASUS.

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al.[40] apresentaram que, na população PEGASUS, o escore basal médio na população PEGASUS foi de 31,6 pontos, abaixo do valor normativo da população geral (43,6). A extração aproximada dos dados mostra elevação para cerca de 42,5 pontos na semana 4, com manutenção em torno de 40 a 42 pontos durante a maior parte do seguimento, embora com alguma variabilidade nas visitas tardias. Os valores aproximados da curva do PEGASUS foram de 42,0 pontos na semana 16, 41,6 pontos na semana 48, 41,8 pontos na semana 96, 38,3 pontos na semana 120, 40,1 pontos na semana 132 e 37,7 pontos na semana 156. Esses achados são compatíveis com melhora sustentada da fadiga, embora com flutuação em momentos mais tardios do acompanhamento.

<u>Qualidade de vida</u>

Este desfecho foi informado por apenas um estudo, uma análise *post hoc* de Cella et al.[27]. A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento *Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e os autores apresentaram resultados para domínios funcionais e escalas de sintomas na semana 16, com análise baseada em todos os dados disponíveis, sem censura após transfusão. Para o domínio de estado global de saúde/qualidade de vida, o escore basal foi de 56,30 (DP 20,39) no grupo pegcetacoplana e 56,53 (DP 20,24) no

Relatório Preliminar

grupo eculizumabe, com alteração média ajustada de 15,44 (EP 3,05) e −3,83 (EP 3,13), respectivamente. No domínio de funcionamento físico, os valores basais foram 71,38 (DP 20,23) e 72,11 (DP 20,14), com alteração média ajustada de 16,20 (EP 2,34) com pegcetacoplana e 0,53 (EP 2,44) com eculizumabe. Para funcionamento de papéis, a alteração média ajustada foi de 16,15 (EP 4,11) *versus* −6,93 (EP 4,25), e para funcionamento social, de 13,18 (EP 3,40) *versus* −0,16 (EP 3,54), favorecendo a pegcetacoplana. Entre os sintomas, observou-se melhora mais pronunciada com pegcetacoplana para fadiga, com alteração média ajustada de −22,34 (EP 3,31), em comparação com −0,47 (EP 3,41) com eculizumabe, e para dispneia, com −21,26 (EP 3,61) *versus* −3,86 (EP 3,70). Os autores descrevem essas mudanças como clinicamente significativas para múltiplas escalas do instrumento EORTC QLQ-C30, particularmente estado global de saúde/qualidade de vida, funcionamento físico, funcionamento de papéis, funcionamento social, fadiga e dispneia.

6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Cinco publicações apresentaram resultados para este desfecho: o estudo pivotal[25], duas análises *post hoc* [28,41] e os dois estudos de extensão[32,40]. No estudo pivotal[25], eventos adversos ocorridos durante o tratamento foram registrados em 36 de 41 pacientes (88%) no grupo pegcetacoplana e em 34 de 39 pacientes (87%) no grupo eculizumabe. Os eventos adversos mais frequentes com pegcetacoplana *versus* eculizumabe foram reações no local de injeção, reportadas globalmente em 37% *versus* 3%, diarreia em 22% *versus* 3%, hemólise de escape em 10% *versus* 23%, cefaleia em 7% *versus* 23% e fadiga em 5% *versus* 15%. Os dados detalham, entre os eventos ocorridos em mais de 5% dos pacientes em qualquer grupo, eritema no local da injeção em 17% *versus* 0%, reação no local da injeção em 12% *versus* 0%, edema no local da injeção em 10% *versus* 0%, indução no local da injeção em 7% *versus* 0%, diarreia em 22% *versus* 3%, dor abdominal em 12% *versus* 10%, hemólise em 10% *versus* 23%, anemia em 0% *versus* 13%, cefaleia em 7% *versus* 23% e hipertensão em 7% *versus* 3%, entre outros. Os autores inferem que a maioria das reações no local de injeção foi leve, ocorreu precocemente e não motivou descontinuação, e que os episódios de diarreia foram majoritariamente leves e isolados. No que se refere especificamente a eventos tromboembólicos, não houve ocorrência de eventos trombóticos em nenhum dos grupos durante o período randomizado de 16 semanas. Também não foram registradas mortes durante o estudo. Quanto a infecções, estas foram reportadas em 12 pacientes (29%)

Relatório Preliminar

no grupo pegcetacoplana e em 10 pacientes (26%) no grupo eculizumabe, sem casos de meningite em qualquer grupo; o artigo menciona ainda um caso de sepse durante a fase de *run-in*, considerado pelo investigador não relacionado ao início da pegcetacoplana.

Na análise *post hoc* de Latour et al.[28] não foi observada mudança substancial do perfil de segurança ao longo de 48 semanas. Durante o período *open-label*, qualquer evento adverso emergente do tratamento foi reportado em 37 de 38 pacientes (95%) no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana e em 33 de 39 pacientes (87%) no grupo eculizumabe-pegcetacoplana. Considerando os eventos mais frequentes no período *open-label* entre todos os pacientes em monoterapia com pegcetacoplana (n=77), destacaram-se reações no local de injeção em 20 pacientes (26%), hemólise em 15 (20%), nasofaringite em 12 (16%), diarreia em 10 (13%), fadiga em 8 (10%), infecção do trato respiratório superior em 8 (10%), cefaleia em 8 (10%) e tosse em 8 (10%). As reações no local de injeção que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes foram eritema em 9/77 (12%), prurido em 5/77 (7%), indução em 5/77 (7%) e dor em 4/77 (5%); a maioria foi leve e nenhuma levou à descontinuação. Os autores também descrevem redução da frequência dessas reações com a maior duração do tratamento, de 37% no período randomizado para 18% ao final do período *open-label* no grupo que permaneceu em pegcetacoplana. Em relação a eventos tromboembólicos, um paciente (3%) no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana apresentou trombose venosa profunda no contexto de linfoma difuso de grandes células B e sepse, e um paciente (3%) no grupo eculizumabe-pegcetacoplana apresentou trombose de veia jugular no contexto de pneumonia, insuficiência renal, sepse e colapso circulatório. Ambos os eventos foram considerados não relacionados à pegcetacoplana pelos autores.

Na análise *post hoc* de Mulherin et al.[41], no período randomizado do estudo PEGASUS, eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 87,8% dos pacientes tratados com pegcetacoplana e em 92,3% dos tratados com eculizumabe. Reações no local da injeção foram mais frequentes com pegcetacoplana, ocorrendo em 36,6% versus 2,6%, respectivamente. Infecções ocorreram em 29,3% e 28,2%, hipersensibilidade em 12,2% e 5,1%, e distúrbios hemolíticos em 12,2% e 35,9%, respectivamente. Não houve eventos tromboembólicos no período randomizado. No período aberto, entre os 77 pacientes expostos à pegcetacoplana, eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 92,2%, reações no local da injeção em 26,0%, infecções em 55,8%, hipersensibilidade em 18,2%, distúrbios hemolíticos em 23,4% e eventos tromboembólicos em 2,6%, sendo que, segundo os autores, os dois eventos trombóticos observados foram considerados não relacionados à pegcetacoplana.

Relatório Preliminar

No estudo de Sharma et al.[32], que analisou a coorte proveniente do PEGASUS no estudo de extensão aberto 307 OLE, a incidência e a gravidade das reações no local da injeção foram avaliadas de forma descritiva em 64 pacientes expostos à pegcetacoplana por até 48 semanas adicionais. Nessa coorte, 9 de 64 pacientes (14,1%) apresentaram reações no local da injeção durante o 307 OLE, proporção inferior à observada ao final do período *open-label* do PEGASUS, em que tais eventos haviam sido reportados em 20 de 77 pacientes (26,0%). Entre os pacientes com reação no local da injeção no 307 OLE, a maioria apresentou eventos de intensidade máxima leve, correspondendo a 7 de 9 pacientes (77,8%), enquanto 2 de 9 pacientes (22,2%) apresentaram eventos de intensidade máxima moderada. Não foram observadas reações no local da injeção classificadas como graves ou sérias, e nenhum desses eventos levou à descontinuação do tratamento.

Quanto aos tipos de reação, as mais frequentes no estudo 307 OLE[32] foram eritema no local da injeção e endurecimento no local da injeção, ambos observados em 4 de 64 pacientes (6,3%); prurido no local da injeção, reação no local da injeção e dor em local de vacinação ocorreram em 2 de 64 pacientes (3,1%); dor no local da injeção, reação em local de infusão, inchaço em local de infusão, hematoma em local da injeção, hemorragia em local da injeção e cicatriz em local da injeção foram reportados em 1 de 64 pacientes (1,6%). Considerando apenas os eventos julgados pelos investigadores como relacionados à pegcetacoplana, eritema e endurecimento no local da injeção permaneceram como os eventos mais frequentes, ambos em 3 de 64 pacientes (4,7%), seguidos de prurido no local da injeção em 2 de 64 pacientes (3,1%) e de inchaço, dor no local da injeção e inchaço em local de infusão em 1 de 64 pacientes (1,6%) cada. Os autores também apresentaram taxas ajustadas por exposição, mostrando redução progressiva desses eventos com o uso prolongado da pegcetacoplana. No período randomizado do PEGASUS, a taxa ajustada por exposição de eritema no local da injeção foi de 56,8 por 100 pacientes-ano, reduzindo para 20,1 por 100 pacientes-ano no período open-label do PEGASUS e para 6,5 por 100 pacientes-ano no estudo de extensão 307 OLE. Para endurecimento no local da injeção, a taxa foi de 24,4 por 100 pacientes-ano no período randomizado, 11,2 por 100 pacientes-ano no período *open-label* e 6,5 por 100 pacientes-ano no estudo de extensão 307 OLE. De forma semelhante, a taxa de reação no local da injeção caiu de 32,5 por 100 pacientes-ano no período randomizado para 4,5 por 100 pacientes-ano no período open-label e 3,1 por 100 pacientes-ano no estudo de extensão 307 OLE. Segundo os autores, esse padrão sugere redução da frequência das reações no local da injeção com a continuidade do tratamento.

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al.[40] informaram que, para a população PEGASUS, 79 de 80 pacientes (98,8%) apresentaram algum evento adverso, e 43 de 80 (53,8%) tiveram evento considerado

Relatório Preliminar

relacionado à pegcetacoplana. Entre os eventos de interesse especial, 35 de 80 pacientes (43,8%) apresentaram reações no local da injeção, sendo 28 (35,0%) de intensidade leve e sete (8,8%) moderada, sem eventos graves. Os autores também descrevem redução dessas reações ao longo do tempo, de 38,8% no primeiro ano para 9,1% entre os anos 2 e 3 na população PEGASUS.

Eventos adversos graves

Quatro publicações relataram resultados sobre este desfecho: o estudo pivotal[25], duas análises *post hoc* [28,41] e um dos estudos de extensão[40]. No estudo pivotal[25], a incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 7 de 41 pacientes (17%) tratados com pegcetacoplana e em 6 de 39 pacientes (15%) tratados com eculizumabe. O único evento adverso grave relatado em mais de um paciente no grupo pegcetacoplana foi hemólise, observada em dois pacientes (5%), em comparação com um paciente (3%) no grupo eculizumabe. Além disso, três pacientes do grupo pegcetacoplana descontinuaram o tratamento antes da semana 16 em razão de hemólise de escape. O artigo descreve que os quatro pacientes com hemólise de escape sob pegcetacoplana apresentaram elevação do LDH para mais de três vezes o limite superior da normalidade; entre esses eventos, um foi classificado como grave e dois como moderados.

Na análise *post hoc* de Latour et al.[28], 18 eventos graves foram reportados, dos quais quatro foram considerados relacionados ao tratamento com pegcetacoplana: isquemia intestinal, sepse biliar, pneumonite por hipersensibilidade e anemia hemolítica. Todos os pacientes se recuperaram desses eventos. Eventos adversos graves emergentes do tratamento ocorreram em 10 de 38 pacientes (26%) e 8 de 39 pacientes (21%), respectivamente. Cinco pacientes apresentaram infecções classificadas como eventos adversos graves, incluindo gastroenterite (n=2), infecção de vias aéreas superiores (n=1), diverticulite (n=1) e COVID-19 fatal (n=1). Houve apenas um óbito em todo o estudo, relacionado à COVID-19, correspondente a 1% da população total, e considerado não relacionado à pegcetacoplana. Em relação à hemólise como evento adverso, durante o período *open-label*, 18 de 77 pacientes (23%) apresentaram evento hemolítico agudo reportado pelo investigador, incluindo hemólise em 7/38 (18%) no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana e 8/39 (21%) no grupo eculizumabe-pegcetacoplana, anemia hemolítica em 1/38 (3%) e 1/39 (3%), respectivamente, além de um caso de hemólise intravascular no grupo pegcetacoplana-pegcetacoplana. Em 12 dos 15 pacientes com hemólise, a dose de pegcetacoplana foi aumentada, com benefício clínico documentado em 6 desses 12 casos. Durante todo o estudo, 13 de 80 pacientes (16%) descontinuaram antes da semana 48 em decorrência de

Relatório Preliminar

evento adverso emergente do tratamento, incluindo três casos de hemólise de escape no período randomizado e três descontinuações adicionais por eventos hemolíticos no período *open-label*.

Na análise *post hoc* de Mulherin et al.[41], no período randomizado do PEGASUS, eventos adversos graves ocorreram em 17,1% dos pacientes tratados com pegcetacoplana e em 12,8% dos tratados com eculizumabe, sendo um evento adverso grave considerado relacionado à pegcetacoplana. No período aberto, eventos adversos graves ocorreram em 23,4% dos pacientes expostos à pegcetacoplana, e 5,2% apresentaram eventos adversos graves considerados relacionados ao tratamento. Eventos que levaram à descontinuação ocorreram em 11,7% dos pacientes, incluindo hemólise em 2,6% e, individualmente, falência medular, anemia hemolítica, leucemia mieloide aguda, linfoma difuso de grandes células B, isquemia intestinal, COVID-19 e pneumonite por hipersensibilidade. O artigo informa ainda que houve um óbito no período aberto, relacionado à COVID-19, considerado não relacionado à pegcetacoplana.

No estudo de extensão de longo prazo, Castro et al.[40] informaram que, para a população PEGASUS, 46 de 80 pacientes (57,5%) da população PEGASUS apresentaram eventos adversos graves, dos quais cinco (6,3%) foram considerados relacionados à pegcetacoplana. Houve 16 descontinuações por eventos adversos na população PEGASUS, incluindo eventos hemolíticos em nove pacientes, seis deles no primeiro ano de tratamento. Também foi registrado um óbito (1,3%) na população PEGASUS, relacionado à COVID-19, considerado não relacionado à pegcetacoplana. É importante mencionar que 22 de 80 pacientes (27,5%) da população PEGASUS apresentaram hemólise de escape, totalizando 39 episódios. Entre esses pacientes, 14 (17,5%) tiveram um evento e três (3,8%) tiveram dois eventos. Durante os episódios, a hemoglobina média foi de 8,0 g/dL, com queda média de 4,3 g/dL, e o LDH mediano foi de 1783 U/L (IIQ 1369–2531). Os autores relatam ainda que 14 eventos ocorreram no contexto de infecção e três após vacinação.

Em relação aos eventos tromboembólicos, apresentados no estudo de extensão de longo prazo [40], os autores informaram que ocorreram quatro eventos trombóticos em três pacientes da população PEGASUS (3,8%), correspondendo a duas tromboses venosas profundas, uma embolia venosa e uma trombose de veia jugular. Esses eventos foram considerados não relacionados à pegcetacoplana, e todos os pacientes se recuperaram.

Relatório Preliminar

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis aponta para o favorecimento da pegcetacoplana na população de pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe, com incerteza relevante na magnitude dos benefícios e na precisão das estimativas. Entre os efeitos desejáveis, observou-se ganho funcional com significado clínico e estatístico em desfechos centrais da doença. No estudo pivotal, a pegcetacoplana esteve associada a aumento dos níveis de hemoglobina, com diferença média ajustada de 3,84 g/dL em relação ao eculizumabe, maior proporção de pacientes livres de transfusão, com diferença absoluta de 63 pontos percentuais, redução da contagem de reticulócitos e melhora da fadiga mensurada pelo FACIT-F, com diferença média ajustada de 11,9 pontos. A certeza para esses desfechos variou de moderada a baixa, sendo mais confiável para transfusões, hemoglobina e reticulócitos e menor para fadiga, sobretudo em razão do risco de viés associado à mensuração subjetiva em estudo aberto.

Com relação ao controle da hemólise intravascular, os resultados para LDH foram menos robustos. Embora os níveis de LDH tenham permanecido controlados e, em análises de extensão, se mantido abaixo ou próximos ao limite superior da normalidade, a comparação direta no período randomizado não demonstrou diferença estatisticamente entre os grupos, com ampla imprecisão da estimativa. Assim, esse desfecho contribui de forma mais limitada para o balanço global de benefícios, com certeza da evidência classificada como baixa.

Quanto aos efeitos indesejáveis, a frequência geral de eventos adversos foi semelhante entre pegcetacoplana e eculizumabe no período comparativo de 16 semanas, sem aumento claro de eventos adversos graves, eventos tromboembólicos ou óbitos. No entanto, a pegcetacoplana esteve associada a maior ocorrência de reações no local da injeção e diarreia, eventos em geral leves e autolimitados, mas que representam ônus adicional do tratamento. Em seguimento prolongado, os estudos de extensão descreveram manutenção de um perfil de segurança estável, embora com persistência de eventos hemolíticos, incluindo hemólise de escape, descontinuações por eventos adversos e ocorrência de eventos adversos graves em parte dos pacientes. A certeza para os desfechos de segurança foi baixa, em razão da imprecisão, do pequeno número de eventos e das limitações inerentes ao delineamento aberto dos estudos de extensão.

Dessa forma, os efeitos desejáveis parecem superar os efeitos indesejáveis na população avaliada, principalmente pelo benefício sobre hemoglobina, necessidade transfusional, reticulócitos e fadiga. Entretanto, a certeza global desse balanço é limitada pela existência de apenas um ensaio clínico randomizado, aberto e de

Relatório Preliminar

curta duração como principal fonte de evidência direta, além da menor confiança nas estimativas de segurança e na durabilidade do efeito em longo prazo. Assim, o balanço entre benefícios e riscos favorece a pegcetacoplana, mas de forma limitada quanto à magnitude e à consistência dos efeitos observados.

6.8 Evidências adicionais

Além dos estudos descritos, a busca na literatura recuperou os estudos observacionais de Griffin et al.[34], Wilson et al.[35] e Panse et al.[42], bem como a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) de Bhak et al.[26]. Esses estudos foram apresentados de forma complementar, com o objetivo de ampliar a descrição dos achados de efetividade, segurança, qualidade de vida e experiência em mundo real.

O estudo de Griffin et al.[34] foi um estudo observacional retrospectivo, do tipo antes e depois, conduzido no Reino Unido e na França, com 48 pacientes com HPN que apresentavam hemólise extravascular clinicamente significativa apesar do tratamento com inibidores de C5 e que passaram a receber pegcetacoplana. Os desfechos avaliados foram hemoglobina média, contagem de reticulócitos, LDH e eventos de hemólise disruptiva. Após aproximadamente três meses de tratamento, a hemoglobina média aumentou de 91 g/L para 115,8 g/L, correspondendo a variação média de +22,3 g/L, enquanto a contagem média de reticulócitos reduziu de 205 × 10^9/L para 107 × 10^9/L, com redução média de 133 × 10^9/L, equivalente a 48%. Os níveis médios de LDH permaneceram estáveis, passando de 0,82 para 0,87 vezes o limite superior da normalidade, sem mudança relevante. Em relação à hemólise disruptiva, 13 dos 48 pacientes (27%) apresentaram 32 eventos durante o período de estudo. Trata-se de evidência de mundo real particularmente relevante por descrever uma população com hemólise extravascular residual sob bloqueio de C5, cenário não plenamente capturado nos ensaios clínicos, embora seja oriunda de um estudo sem grupo comparador formal e sem avaliação estatística inferencial dos resultados.

Wilson et al.[35], por sua vez, foi um estudo observacional, transversal e não intervencional, com coleta retrospectiva de dados do programa *Adelphi PNH Disease Specific Programme*™, abrangendo 61 pacientes acompanhados por 14 médicos em cinco países (França, Itália, Alemanha, Espanha e Estados Unidos) todos em uso de pegcetacoplana por pelo menos um mês. Além de hemoglobina, LDH e fadiga, este estudo explorou desfechos não abordados ou pouco explorados nos ensaios clínicos, especialmente qualidade de vida relacionada à saúde, satisfação com o tratamento e produtividade. O aumento médio da hemoglobina desde o início do tratamento até o momento da coleta dos dados foi de 2,5 g/dL. Em relação ao LDH, observou-se

Relatório Preliminar

redução na proporção de pacientes com LDH muito elevado, sugerindo melhor controle da hemólise intravascular. Quanto à fadiga, houve aumento da proporção de pacientes sem fadiga segundo percepção médica de +11,8% entre 1 e <3 meses de tratamento, +9,5% entre 3 e <6 meses, e +56,5% após ≥6 meses; os escores médios de FACIT-F foram de 36,0, 33,4 e 40,3, respectivamente, indicando menor fadiga com maior duração do tratamento.

Nos desfechos de qualidade de vida, Wilson et al.[35] acrescentaram informações relevantes ao corpo de evidência ao empregar instrumentos ausentes no estudo PEGASUS. Os pacientes relataram melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, com escores de EQ-5D-VAS de 80,9 para o conjunto com pelo menos um mês de tratamento, 67,5 entre ≥1 e <3 meses, 77,5 entre ≥3 e <6 meses e 86,2 entre ≥6 meses. Os escores de utilidade do EQ-5D-5L foram de 0,84, 0,65, 0,78 e 0,92, respectivamente, com o valor de 0,92 após pelo menos seis meses aproximando-se do observado na população geral. O estudo também descreveu melhora percebida da qualidade de vida pelos médicos, sem pacientes classificados como tendo HRQoL ruim após o tratamento, independentemente da duração. Quanto à satisfação com o tratamento, para 91,1% dos 56 pacientes que haviam migrado de um inibidor de C5 para a pegcetacoplana, os médicos relataram maior satisfação com a nova terapia; adicionalmente, mais de 90% dos pacientes avaliados também declararam estar mais satisfeitos com a pegcetacoplana do que com o tratamento prévio com inibidor de C5. No domínio da produtividade, o estudo relata manutenção ou melhora da produtividade laboral, com baixas taxas de absenteísmo e comprometimento geral semelhante ou inferior ao observado com outros tratamentos. Assim, Wilson et al. contribui principalmente por trazer desfechos centrados no paciente e em vida real, como utilidade em saúde, satisfação terapêutica e produtividade, não contemplados de forma robusta nos ensaios clínicos.

Bhak et al.[26] realizaram uma MAIC, ancorada em eculizumabe, a partir de dois ensaios clínicos randomizados: o PEGASUS, que comparou pegcetacoplana versus eculizumabe, e o ALXN1210-PNH-302, que comparou ravulizumabe versus eculizumabe. A população-alvo foi composta por pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe. Após refinamento dos critérios de inclusão para alinhamento entre os estudos, foram analisados 36 pacientes do braço pegcetacoplana e 32 do braço eculizumabe do PEGASUS, em comparação com 97 pacientes recebendo ravulizumabe e 98 eculizumabe no estudo comparador. Os desfechos incluíram transfusões evitadas, número de unidades transfundidas, estabilização da hemoglobina, mudança e normalização do LDH, fadiga, saúde global e funcionamento físico. Após o ajuste, a pegcetacoplana foi associada a diferença ajustada de 71,4% na proporção de pacientes com prevenção de transfusão em relação ao ravulizumabe (IC95% 53,5% a 89,3%; p<0,0001), redução média de 5,7 unidades de concentrado de hemácias

Relatório Preliminar

transfundidas (IC95% 7,2 a 4,2; p<0,0001), e aumento de 75,5% na proporção de pacientes que alcançaram estabilização da hemoglobina (IC95% 56,4% a 94,6%; p<0,0001). Para LDH, não houve diferença significativa na alteração média em relação ao valor basal, com diferença ajustada de 0,3 U/L (IC95% −154,5 a 155,1; p=0,9970), mas a normalização do LDH na ausência de transfusão foi 64,0% maior com pegcetacoplana (IC95% 41,9% a 86,1%; p<0,0001). Nos desfechos de fadiga e qualidade de vida, a pegcetacoplana também favoreceu a comparação indireta, com diferença ajustada na alteração média do FACIT-F de 8,2 pontos (IC95% 3,8 a 12,6; p=0,0003), além de melhora de 9,6 pontos no estado global de saúde pelo EORTC QLQ-C30 (IC95% 0,1 a 19,0; p=0,0468), 11,5 pontos no funcionamento físico (IC95% 3,6 a 19,5; p=0,0044) e alívio de 13,3 pontos nos sintomas de fadiga pelo EORTC QLQ-C30 (IC95% 23,7 a 3,0; p=0,0116). Apesar desses resultados favoráveis, o próprio dossiê destaca limitações relevantes da comparação indireta, incluindo diferenças entre os estudos originais quanto à duração do seguimento, critérios de inclusão e definições de desfechos.

Por fim, o estudo de Panse et al.[42], de delineamento transversal com coleta retrospectiva, baseado no *Adelphi PNH Disease Specific Programme*™, conduzido em seis países (Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) entre dezembro de 2023 e abril de 2024, reuniu informações fornecidas por 48 médicos sobre 63 pacientes com HPN em uso de pegcetacoplana, dos quais 52 eram previamente expostos a inibidores do complemento. Como se trata de evidência adicional, seus achados são particularmente úteis para descrever desempenho clínico em prática real, sobretudo em desfechos de resposta clínica global, percepção médica de gravidade e controle da doença, que não foram explorados de forma estruturada nos ensaios clínicos.

No conjunto da amostra, observou-se melhora dos parâmetros hematológicos entre o início da pegcetacoplana e o momento da coleta. A mediana da hemoglobina passou de 8,9 g/dL para 11,1 g/dL; a mediana do LDH reduziu de 480 U/L para 263 U/L; e a mediana da contagem absoluta de reticulócitos diminuiu de 220×10^9/L para 113×10^9/L. Entre os pacientes previamente expostos a inibidores do complemento, que constituem o subgrupo mais aderente à pergunta do relatório, a mediana da hemoglobina aumentou de 9,0 g/dL para 11,0 g/dL, o LDH reduziu de 470 U/L para 265 U/L e a mediana dos reticulócitos caiu de 212×10^9/L para 120×10^9/L. O estudo também descreveu redução da carga transfusional: os pacientes haviam recebido média de 3,4 transfusões nos 12 meses anteriores ao início da pegcetacoplana e, entre aqueles em uso do medicamento por pelo menos seis meses, a média foi de 0,8 transfusões nos seis meses prévios à coleta; adicionalmente, nenhum paciente foi considerado dependente de transfusão pelos médicos no momento da pesquisa.

Relatório Preliminar

Um aspecto relevante desse estudo é a avaliação de resposta clínica categorizada, derivada de critérios baseados em hemoglobina, LDH, reticulócitos e transfusões. Entre os pacientes previamente expostos a inibidores do complemento, apenas 2,9% apresentavam resposta boa a completa no momento de início da pegcetacoplana, ao passo que, no momento da pesquisa, 77,1% haviam alcançado resposta boa a completa. Esses achados acrescentam ao corpo de evidência uma medida sintética de resposta clínica global, não explorada como desfecho formal nos ensaios randomizados.

O estudo de Panse et al.[42] também trouxe informações adicionais sobre sintomas, gravidade percebida e controle clínico da doença. No total da amostra, 15,9% dos pacientes estavam assintomáticos no momento da coleta, em contraste com ausência de pacientes assintomáticos ao diagnóstico. Entre os sinais e sintomas mais frequentemente relatados pelos médicos, anemia caiu de 96,8% para 38,1%, fadiga de 82,5% para 41,3% e dor abdominal de 54,0% para 11,1%. A proporção de pacientes considerados com HPN moderada ou grave diminuiu de 90,5% no início da pegcetacoplana para 30,2% no momento da pesquisa. De forma paralela, a proporção de pacientes considerados com doença bem ou muito bem controlada aumentou de 14,3% para 96,8%. Entre os pacientes com informação disponível sobre gravidade da fadiga, 92,3% eram classificados como tendo fadiga moderada ou grave no início da pegcetacoplana, em comparação com 46,2% no momento da coleta. Esses resultados são particularmente úteis por acrescentarem desfechos de percepção clínica global e carga sintomática em vida real, pouco detalhados nos ensaios clínicos.

Em conjunto, essas evidências reforçam a efetividade da pegcetacoplana em prática real, especialmente por demonstrar melhora de marcadores hematológicos, redução da carga transfusional e melhora de indicadores clínicos globais, como gravidade percebida, fadiga e controle da doença. Contudo, por se tratar de estudo observacional, transversal, sem comparador e com coleta retrospectiva, seus achados devem ser interpretados como evidência complementar, útil para contextualizar a experiência de uso em mundo real, mas com menor robustez inferencial do que aquela proveniente do estudo pivotal.

6.9 Avaliação da Qualidade da Evidência

A classificação da qualidade da evidência foi realizada por desfecho, delineamento e tempo de acompanhamento, conforme apresentado no Quadro 5 abaixo. O quadro completo conforme a metodologia GRADE encontra-se no **Apêndice 2.**

Relatório Preliminar

No ensaio clínico PEGASUS[25], fase 3, pivotal a certeza da evidência variou de moderada a baixa, dependendo do desfecho (quadro 7). Houve rebaixamento por evidência indireta para todos os desfechos, uma vez que o estudo pivotal avaliou um subgrupo mais específico da população-alvo do relatório, isto é, pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe, o que restringe a aplicabilidade dos achados à população mais ampla de pacientes previamente tratados com inibidores do complemento. Para o desfecho fadiga (FACIT-F), houve rebaixamento adicional por risco de viés, por se tratar de desfecho subjetivo mensurado em estudo aberto. Houve rebaixamento por imprecisão para LDH, dado o amplo intervalo de confiança e a incerteza quanto à direção e magnitude do efeito, e por grave imprecisão para eventos adversos, em razão da ausência de estimativas comparativas precisas e da baixa capacidade do estudo para detectar diferenças confiáveis em desfechos de segurança. Para eventos adversos graves, foi considerado rebaixamento por imprecisão grave, em virtude do pequeno número de eventos e da limitação do estudo para avaliar com precisão esse tipo de desfecho.

No estudo de extensão de 48 semanas[33] e no estudo de extensão de três anos[40], a evidência parte de baixa certeza, por se tratar de estudo observacional não randomizado, e foi rebaixada adicionalmente, sobretudo por risco de viés, evidência indireta e imprecisão, resultando em certeza muito baixa para os desfechos avaliados (quadro 7).

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência.

Certeza da evidência a partir do ensaio clínico entre pegcetacoplana vs Eculizumabe (fase 3, seguimento: 16 semanas)	
Transfusões	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Níveis de hemoglobina	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Níveis de LDH	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Contagem de reticulócitos	( ) Alta (X) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Fadiga (FACIT-F)	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 48 meses)	
Transfusões	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Níveis de hemoglobina	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Fadiga (FACIT-F)	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 3 anos)	
Transfusões	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Níveis de hemoglobina	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Níveis de LDH	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Níveis de reticulócitos	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Relatório Preliminar

Níveis de bilirrubina	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Fadiga (FACIT-F)	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa

Fonte: elaborada pelo NATS
Incidência e gravidade de reações no local da injeção
Fadiga (FACIT- F), eventos adversos emergentes do tratamento, incluindo hemólise.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7. 1 Avaliação Econômica

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de Markov, com 4 estados possíveis e ciclos temporais de 4 semanas, para estimar a relação de custo-utilidade da pegcetacoplana no manejo de adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, disponíveis no SUS.

O desenho do estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde sobre Avaliação Econômica (versão de 2014)[43], posto que não havia sido publicada a edição de 2025. Os principais aspectos dos estudos foram resumidos conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) *Task Force Report* [44]. As características principais do modelo construído se encontram no quadro 8.

Quadro 8. Características do estudo de custo-efetividade (utilidade) elaborado pelo demandante e observações do NATS

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	Eculizumabe, Ravulizumabe	Adequadas
População em estudo	Adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento	Ainda que adequada de acordo com bula e o que o demandante cita, é sujeita a ressalvas. As construções estão baseadas no ensaio clínico PEGASUS, no qual um critério central de inclusão eram níveis de hemoglobina (Hb) <10,5g/dl. Assim, a população de interesse/alvo do demandante deveria ser ajustada para aqueles que mantém anemia (com Hb<10,5g/dl).
Desfecho(s) de saúde	Necessidade de transfusão	Adequado

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

		(já que o interesse é refletir bom controle da hemólise a partir da necessidade ou não de transfusões)
Horizonte temporal	*Life-time*	Aceitável
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida de Efetividade (utilidade)	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: medicamentos e assistência às complicações da HPN.	Adequado
Unidade Monetária	R$	Adequado
Método de Modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Foram consideradas as probabilidades de transição de forma semelhante para todos os ciclos, não considerando diferença entre o primeiro ciclo e os ciclos subsequentes. As probabilidades de transição entre os estados utilizadas para eculizumabe e ravulizumabe foram consideradas as mesmas. As probabilidades de complicações por estado de saúde foram consideradas as mesmas para todos os medicamentos. Os autores adotaram a premissa de que qualquer um dos tratamentos resultaria em taxas de mortalidade semelhantes à população em geral.	Adequados em geral. A adoção de taxas de mortalidade semelhantes à "população em geral" pode ser considerada um tanto otimista, posto que não há dados na literatura claros sobre esse aspecto.
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada; Análise probabilística (simulações de Monte Carlo de segunda ordem).	Adequada.

Fonte: Elaboração própria

A população alvo foi composta por pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Em relação à idade de entrada no modelo, considerou-se a entrada aos 50 anos, com base nos dados do estudo PEGASUS[25], cujos participantes do braço pegcetacoplana tinham uma idade média de 50,2 anos.

Relatório Preliminar

A perspectiva adotada pelo demandante foi a do SUS, com um horizonte temporal '*lifetime*', tendo sido aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e para desfechos. O modelo construído adotou ciclos temporais de quatro semanas, tendo sido ainda aplicada uma taxa de correção de meio de ciclo.

Em relação à intervenção: trata-se do medicamento pegcetacoplana; tendo como comparadores eculizumabe e ravulizumabe (os inibidores de complemento disponíveis no SUS). A medida de efetividade da análise realizada pelo demandante foram os 'Anos de vida ajustados pela qualidade' (AVAQ). No caso base, o modelo não considerou a remissão espontânea.

O modelo assumiu um efeito de tratamento sustentado, sendo assim os pacientes acumularam custos e AVAQ até o momento do óbito. O demandante realizou uma análise do tipo custo-utilidade, no formato de um modelo de Markov, com 4 estados de saúde: i) sem transfusão e Hb <10,5 g/dL; ii) sem transfusão e Hb ≥10,5 g/dL; iii) transfusão necessária; e, iv) óbito. Segundo o demandante, todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde que evita transfusão, com Hb < 10,5 g/dL (figura 2).

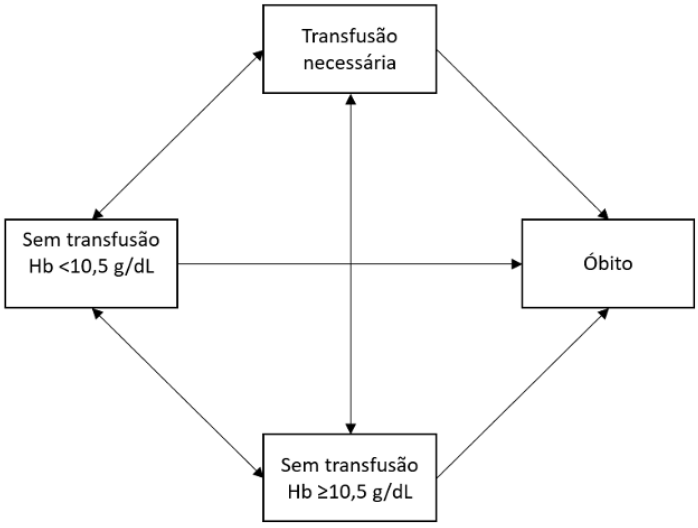


Figura 2. Representação gráfica dos estados do modelo de Markov proposto pelo demandante.
Fonte: Dossiê do demandante.

Em relação aos custos, o demandante considerou os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, complicações, vacinas e acompanhamento. Para os medicamentos, foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula, juntamente com as informações de apresentação, preço do medicamento usado no modelo e custo por ciclo.

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

Para a pegcetacoplana (apresentação 54 mg/ml, com 20ml) foi adotado o preço proposto pelo demandante, R$ 9.603,37 (39,7% de desconto em relação ao PMVG 18% vigente). Já para os medicamentos eculizumabe (apresentação 10mg/ml, com 30ml) e ravulizumabe (apresentação 10mg/ml, com 30ml), foram considerados os valores dos últimos contratos firmados com o Ministério da Saúde, respectivamente R$ 15.081,70 e R$ 18.339,39 (contrato 00394544000185-1-000528/2025 e contrato 149/2025)[45,46].

Como a aplicação da pegcetacoplana se dá por infusão subcutânea contínua, por meio de dispositivo de infusão específico, haveria custos associados a esse dispositivo. Entretanto, o demandante propôs fornecer os dispositivos necessários ao SUS, no modelo de comodato, por meio de gestão coordenada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), sendo assim o custo da aquisição do mesmo para o SUS seria zero (os custos incluídos estão no quadro 9). Os aspectos da proposta específica para acesso aos dispositivos são detalhados nas páginas 41 a 47 do Dossiê do demandante. De uma forma sintética, o demandante se compromete a fornecer para cada paciente elegível: um dispositivo de infusão reutilizável; o quantitativo mensal de consumíveis descartáveis (bases de transferência, conjuntos de infusão e conectores); e, manual de uso, orientação técnica e suporte remoto para pacientes e profissionais. Sendo assim o custo destes dispositivos não foi incluído nos cálculos da avaliação econômica empreendida.

Foram consideradas as complicações para todos os medicamentos. Para sobrecarga de ferro e hemólise, os dados foram extraídos do estudo de Hakimi et al.[47]. Para trombose, os dados foram extraídos do estudo PEGASUS[25] e de um estudo de 2023, com dados reais de pacientes acompanhados em um centro na Grécia[48].

Quadro 9. Custos utilizados na análise econômica realizada pelo demandante.

Posologia	Unid/sem	Custos (R$)			
		Ciclo 1	Ciclo 2+	Ano 1	Ano2+
Pegcetacoplana					
1.080 mg por infusão subcutânea	2	R$ 76.826,96	-	R$ 1.089.367,20	R$ 998.816,00
Eculizumabe					
Fase inicial: 1x por semana nas primeiras 4 semanas	2	R$120.715,50	NA	R$ 1.573.935,79	R$ 1.176.388,98
Manutenção: 900mg na 5ª semana e após a cada 2 semanas	3	NA	R$90.421,46		
Ravulizumabe					

Relatório Preliminar

Pacientes adultos e pediátricos com um peso corporal≥10 kg, com doses de manutenção a cada 4 ou 8 semanas, começando 2 semanas após a dose de ataque	Ataque= 9 unid. Manutenção= 11 unid.	R$ 366.848,44	R$ 100.590, 61	R$ 1.573.935,79	R$ 1.307.677,96

Eventos adversos ou Procedimentos		
Evento/Procedimento	Valor considerado (R$)	Fonte
Hemólise	R$ 582,60	DATASUS, SIH 2020 a 2024, procedimento 03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA, valor médio AIH
Trombose	R$ 624,26	ATASUS, SIH 2019 a 2024, procedimento 03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA, valor médio AIH
Sobrecarga de ferro	R$ 3.112,88	PCDT sobrecarga de ferro, SIGTAP e BPS
Transfusão (ciclo)	R$ 252,93	SIGTAP
Custo acompanhamento	R$ 16,80 (mensal) R$ 201,61 (anual)	PCDT e SIGTAP
Vacinação Meningocócica ACWY (Uso a cada cinco anos)	R$ 59,38	BPS SIASG, média ponderada, últimos 3 anos
Administração dos medicamentos injetáveis*	R$ 0,63	SIGTAP 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA

Fonte: Dossiê do demandante.
AIH: Autorização de Internação Hospitalar; BPS: Banco de Preços em Saúde; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS; SIH: Sistema de Informações Hospitalares.
*Para PEG foi considerado apenas no primeiro ciclo; os demais ciclos serão de administração domiciliar com treinamento e suporte da empresa

Em relação às probabilidades de transição e utilidades: as probabilidades de transição entre os estados de saúde para pacientes que receberam pegcetacoplana foram estimadas a partir dos dados do PEGASUS[25] no período de controle randomizado (Semanas 4 a 16). Já as probabilidades associadas ao ravulizumabe foram baseadas no estudo de Bhak et al.[26]. Por fim, como já mencionado, as probabilidades de transição associadas a ravulizumabe e eculizumabe foram consideradas equivalentes. Os dados se encontram no quadro 10.

Relatório Preliminar

Quadro 10. Probabilidades de transição para o medicamento pegcetacoplana e os comparadores eculizumabe e ravulizumabe.

Pegcetacoplana			
De/Para	Sem Transfusão Hb≥10,5g/dl	Sem Transfusão Hb<10,5g/dl	Transfusão necessária
Sem Transfusão Hb≥10,5g/dl	95,6%	3,1%	0,3%
Sem Transfusão Hb<10,5g/dl	49,0%	42,8%	7,2%
Transfusão necessária	61,2%	26,6%	11,2%
Eculizumabe e Ravulizumabe			
De/Para	Sem Transfusão Hb≥10,5g/dl	Sem Transfusão Hb<10,5g/dl	Transfusão necessária
Sem Transfusão Hb≥10,5g/dl	61,2%	26,6%	11,2%
Sem Transfusão Hb<10,5g/dl	0,1%	64,2%	34,7%
Transfusão necessária	0,1%	40,4%	58,5%

Fonte: Dossiê do demandante.
Obs: a probabilidade de óbito assumida foi de 1%, similar à mesma da população em geral, sem variações conforme idade.

Resultados

A pegcetacoplana foi comparada com o eculizumabe e o ravulizumabe separadamente: em ambos os casos a pegcetacoplana foi associada a um menor custo e maior efetividade incremental, mostrando-se dominante em relação aos medicamentos com os quais foi comparada. A RCUI obtida na comparação com o eculizumabe foi R$ -1.899.884,94/AVAQ, e na comparação com ravulizumabe foi de R$ -3.564.777,50/AVAQ. Os resultados obtidos se encontram detalhados no quadro 11.

Quadro 11. Resultado da análise de custo-utilidade empreendida.

Comparadores	Dominância	Custos	AVAQ
Eculizumabe	Dominado	R$ 17.047.235,77	10,22
Pegcetacoplana	Dominante	R$ 14.511.916,84	11,55
Incremental -	----------	-R$ 2.535.318,93	1,33
RCUI			-R$ 1.899.884,94
Comparadores	**Dominância**	**Custos**	**AVAQ**
Ravulizumabe	Dominado	R$ 19.178.475,14	10,22
Pegcetacoplana	Dominante	R$ 14.421.425,02	11,55
Incremental -	----------	-R$ 4.757.050,12	1,33
RCUI			-R$ 3.564.777,50

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Em relação às análises de sensibilidade determinísticas, variou-se arbitrariamente os valores em 20%. O Diagrama de Tornado foi utilizado para determinar os parâmetros que mais impactaram no modelo. Como resultado, as variáveis de maior impacto no modelo foram os custos dos medicamentos e o valor das utilidades, tanto na comparação da pegcetacoplana com o eculizumabe quanto com o ravulizumabe.

Na análise de sensibilidade probabilística, ao se avaliar a comparação entre pegcetacoplana e eculizumabe, observou-se que em 94% das simulações a pegcetacoplana foi dominante em relação ao eculizumabe. Ao se comparar pegcetacoplana com ravulizumabe, em 100% das iterações houve dominância da pegcetacoplana em relação ao ravulizumabe

7.1.1 Análise crítica da Avaliação de Custo-efetividade apresentada pelo demandante

Do ponto de vista formalístico e técnico, o modelo foi bem construído, tendo contemplado aspectos clínicos relevantes da doença HPN e de sua dinâmica. Porém, há alguns aspectos que devem ser comentados.

A definição da população adotada pelo demandante no relatório e no modelo econômico foi: adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, sem definição de outro critério/característica. Ao longo do dossiê é explicitado que as construções foram baseadas no ensaio clínico PEGASUS[25], que possuía como critério central de inclusão níveis de Hb <10,5g/dl (após ao menos 3 meses de uso do inibidor de complemento). Sendo que para o modelo econômico construído definiu-se que no momento de entrada todos os indivíduos teriam Hb <10,5g/dl. Seria, portanto, adequado que esse aspecto estivesse explicitado na definição da população alvo, posto que as conclusões limitar-se-iam, em princípio, àqueles pacientes adultos HPN previamente tratados com inibidores do complemento, com níveis de Hb <10,5g/dl.

Outra consideração diz respeito aos dados de utilidade do EQ-5D-5L, que não vieram do estudo PEGASUS ou de outro estudo com pacientes com HPN, e sim de dados do instrumento EORTC-QLQ-30 coletados em pacientes com algumas neoplasias (sólidas ou hematológicas), que não têm um curso clínico similar à HPN. Os autores utilizaram um algoritmo genético para o cálculo dos dados de utilidade dos estados de saúde. Tal abordagem poderia superestimar estes valores, pois a despeito de doenças neoplásicas serem em geral vistas como mais severas, estudos indicam que a autopercepção destes pacientes tende a ser melhor do que

Relatório Preliminar

indivíduos saudáveis ou com doenças menos graves, devido a mecanismos de enfrentamento (‘*coping strategies*’)[49,50].

Os autores adotaram a premissa de que os tratamentos resultariam (com quaisquer dos tipos de inibidores de complemento) em taxas de mortalidade semelhantes à da população em geral. Porém, não há dados disponíveis nestes pacientes que assegurem isso e, como consequência, poderia haver uma elevação nos resultados dos AVAQ e na estimativa da RCUI. Por fim, cabe mencionar limitações intrínsecas à modelagem Markoviana, como a chamada “falta de memória” de estados prévios.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.

Foi elaborado pelo demandante uma Análise Impacto Orçamentário (AIO), de acordo os princípios gerais das diretrizes específicas do MS[51]. As características gerais da AIO apresentada pelo demandante se encontram no Quadro 12, seguidas das observações do NATS sobre estas.

Quadro 12. Características da análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante e observações do NATS.

Parâmetro	Especificação	Comentário
População-alvo	População-alvo consistiu em pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.	Ainda que adequada de acordo com bula e o que o demandante cita, é sujeita a ressalvas. De forma análoga ao comentário feito na análise econômica. A especificação não corresponde à população para qual a AIO foi construída, posto que as estimativas usaram como base os dados sobre pacientes que tinham níveis de Hb <10g/dl. Conclui-se que a população de interesse/alvo seriam um subgrupo daquela mencionada pelo demandante.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Pegcetacoplana	Adequado
Opções	Eculizumabe e Ravulizumabe	Adequado
Horizonte temporal	5 anos (anos de 2026 a 2030)	Adequado, mas com uma ressalva: ainda que o intervalo de 5 anos esteja adequado, recomenda-se que o ano inicial do período

Relatório Preliminar

		avaliado seja o subsequente ao da eventual incorporação
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Custos diretos: aquisição do medicamento, administração, diagnóstico e tratamento de eventos decorrentes da doença (como trombose), a necessidade de vacinação para *Neisseria meningitis* e acompanhamento dos pacientes.	Adequado
Moeda	Real (R$)	Adequado
Tipo de modelo	Estático	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise de sensibilidade probabilística	Adequada

Fontes: Dossiê do demandante e elaboração própria.

Para quantificar a população, o demandante indicou ter utilizado os dados populacionais de demanda aferida disponíveis no relatório preliminar de avaliação da tecnologia Iptacopana, de outubro de 2025[52], pois segundo o demandante ambas as tecnologias teriam a mesma indicação pretendida. As informações apresentadas no referido relatório foram extraídas da base SABEIS, estimando sobre este número uma taxa de 38,6% de pacientes que evoluiriam com anemia persistente, apesar do uso de eculizumabe. Para estimativa em cinco anos, os elaboradores do relatório utilizaram a taxa de crescimento populacional apresentada pelo IBGE para o período correspondente. Os números anuais utilizados pelo demandante entre os anos de 2026 e 2030 foram, respectivamente: 212, 214, 216, 217 e 219.

Nota-se que o demandante indica como sua população de interesse “adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento”. Porém, o número estimado é um subgrupo destes pacientes elencados como sendo a população de interesse, correspondendo na verdade àqueles adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento que persistem com anemia a despeito do uso (regular e adequado) destes.

Para a análise de impacto orçamentário, foram considerados os custos por paciente de forma análoga àqueles utilizados na avaliação econômica, incluindo os custos de aquisição do medicamento, administração, diagnóstico e tratamento de eventos decorrentes da doença (como trombose), a necessidade de vacinação para *Neisseria meningitis* e acompanhamento dos pacientes (com base no preconizado no PCDT de HPN).

Relatório Preliminar

Para avaliar o impacto orçamentário, como existem duas opções de tratamento já incorporadas ao SUS, eculizumabe e ravulizumabe, o demandante optou por estimar no cenário de base que cada um dos dois seria utilizado por 50% daqueles com HPN em uso de tratamento primário. Essa proporção igualitária entre ambos os medicamentos foi mantida nos cenários alternativos em que a pegcetacoplana estivesse presente. Foram propostos dois cenários alternativos: Cenário 1) considerou-se um *market share* inicial de 30% no primeiro ano de análise para o uso da pegcetacoplana, com um crescimento anual de 7%, com uma divisão do restante do mercado entre eculizumabe e ravulizumabe; e, Cenário 2) elaborado com um *market share* inicial de 50%, seguido de um aumento anual de 5%; mantendo-se sempre a divisão igualitária do restante do mercado entre eculizumabe e ravulizumabe (Quadro 13).

Em relação à análise de sensibilidade o demandante construiu uma análise de cenário na qual a bomba de infusão necessária para a aplicação da tecnologia pegcetacoplana não fosse custeada pelo demandante. Também foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada por simulação de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 interações) - Apêndice 5.

Resultados

Os resultados da AIO obtidos pelo demandante em suas análises se encontram no quadro 13. No primeiro ano, a estimativa de economia com a incorporação da Pegcetacoplana foi de aproximadamente R$ 19 milhões em função do número de pacientes iniciando o uso do medicamento em substituição ao Eculizumabe e/ou Ravulizumabe. A partir do ano seguinte, como foi considerado o aumento do número de pacientes elegíveis com base no crescimento populacional, haveria um novo paciente por ano iniciando o uso do Pegcetacoplana. Assim, a economia no ano 2 seria em torno de R$ 16 milhões por ano, até o 5º ano da análise, somando ao longo de 5 anos, uma economia de cerca de R$ 83 milhões. De acordo com a análise probabilística, a economia em 5 anos no cenário 1 variaria entre R$ 83.094.163,55 e R$ 83.094.387,38.

Já no cenário 2, a estimativa de economia seria de aproximadamente R$ 32 milhões no ano 1 e de aproximadamente R$ 26 milhões por ano entre o 2º e o 4º anos e de cerca de R$ 27 milhões no 5º ano. Ao final de 5 anos a economia estimada pelo demandante ficaria em torno de R$ 138 milhões.

Ao se considerar o custo do dispositivo de infusão subcutânea do medicamento pegcetacoplana, no cenário 1, haveria uma redução de cerca de R$ 17 milhões no primeiro ano e em torno de R$ 14 milhões em cada ano seguinte, totalizando uma economia de cerca de R$ 75,5 milhões em 5 anos (Apêndice 5, Quadro A6).

Relatório Preliminar

O NATS calculou ainda o desembolso necessário com a eventual incorporação da tecnologia (quadro 14), com base no preço por ampola proposto pelo demandante (R$ 9.603,37) e considerando o uso de 2 ampolas por semana. No cenário 1 proposto pelo demandante, o desembolso no 1º ano seria de cerca de R$63,9 milhões, para que 64 pessoas utilizassem esta tecnologia no referido ano. Neste mesmo cenário, ao longo de 5 anos o desembolso seria de R$ 475,4 milhões, para 476 pessoas. No cenário 2 proposto pelo demandante, o desembolso e o número de pacientes seriam, no primeiro ano e ao longo de cinco anos, respectivamente: R$ 105.867.550,88 para 106 indivíduos e R$ 647.190.311,04, para 648 pessoas.

Relatório Preliminar

Quadro 13. Análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante (cenários 1 e 2, análise de sensibilidade probabilística).

Resultado AIO Cenário 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (R$)	294.738.173,00	266.091.644,00	268.575.711,00	269.669.504,00	272.301.812,00	1.371.376.844,00
Cenário proposto (R$)	275.600.475,00	250.400.342,00	252.662.301,00	253.653.398,00	255.966.075,00	1.288.282.591,00
Market-share do cenário (%)	30%	37%	44%	51%	58%	------
População que utilizaria pegcetacoplana(n)	64	79	95	111	127	476
Impacto orçamentário (R$)	-19.137.698,00	-15.691.302,00	-15.913.410,00	-16.016.106,00	-16.335.737,00	-83.094.253,00
AS prob. (IC95% inf)	-19.137.724,37	-15.691.328,81	-15.913.437,10	-16.016.133,02	-16.335.764,09	-83.094.387,38
AS prob. (IC95% sup)	-19.137.680,56	-15.691.284,63	-16.016.087,89	-16.016.087,89	-16.335.718,16	-83.094.163,55
Resultado AIO Cenário 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual (R$)	294.738.173,00	266.091.644,00	268.575.711,00	269.669.504,00	272.301.812,00	1.371.376.844,00
Cenário proposto (R$)	262.841.904,19	239.979.531,62	242.165.967,95	243.133.398,34	245.381.933,49	1.233.502.735,58
Market-share do cenário (%)	50%	55%	60%	65%	70%	------

Relatório Preliminar

População que utilizaria pegcetacoplana (n)	106	118	130	141	153	648
Impacto orçamentário (R$)	-31.896.208,87	-26.112.095,33	-26.409.725,77	-26.536.088,05	-26.919.860,41	-137.873.978,43
AS prob. (IC95% inf)	-31.896.245,80	-26.112.132,52	-26.409.763,39	-26.536.125,89	-26.919.898,73	-137.874.166,34
AS prob. (IC95% sup)	-31.896.171,94	-26.112.058,13	-26.409.688,16	-26.536.050,21	-26.919.822,08	-137.873.790,53

Fonte: dossiê do demandante. *Calculado a partir dos dados do dossiê do demandante, considerando-se o ano inteiro de uso do medicamento.

Quadro 14. Desembolso nos cenários propostos pelo demandante

	Ano 1	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	**Total**
Custo anual medicamento*	R$ 998.750,48					
Cenário 1						
População que utilizaria pegcetacoplana(n)	64	79	95	111	127	476
Desembolso no cenário*	R$ 63.920.030,72	R$ 78.901.287,92	R$ 94.881.295,60	R$ 110.861.303,28	R$ 126.841.310,96	R$ 475.405.228,48
Cenário 2(						
Resultado AIO Cenário 2	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	**Total**

Relatório Preliminar

População que utilizaria pegcetacoplana (n)	106	118	130	141	153	648
Desembolso no cenário*	R$ 105.867.550,88	R$ 117.852.556,64	R$ 129.837.562,40	R$ 140.823.817,68	R$ 152.808.823,44	R$ 647.190.311,04

Fonte: Elaboração própria.*Cálculo= 2 ampolas por semana, ano= 52 semanas (valor ampola proposto pelo demandante R$ 9.603,37).

Relatório Preliminar

7.2.1. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

AIO realizada pelo demandante observou as diretrizes nacionais e teve pontos positivos, como a procura de utilizar números que refletissem uma demanda mais realista, a realização de análises de sensibilidade através de simulações de Monte Carlo. Contudo, esta apresentou pontos que merecem ser comentados. O mais relevante deles é que, assim como na análise econômica, parece haver alguma discrepância entre a população de interesse definida *a priori* pelo demandante para este relatório e aquela para qual a AIO foi construída.

Todas as estimativas e cálculos feitos parecem ter como grupo de interesse não os pacientes adultos tratados anteriormente com inibidores do complemento', mas sim um subgrupo dessa população: os pacientes adultos, que em uso regular, por período mínimo adequado de inibidores de C5, mantém anemia, com níveis de Hb <10,5g/dl.

Outro aspecto que se menciona é que o intervalo temporal da AIO, por convenção, deveria ir de 2027 a 2031. Em relação a esse ponto, o NATS refez os cálculos utilizando esse intervalo temporal e no cenário 1 (mais conservador) encontrou ao final de 5 anos um impacto orçamentário de -R$ 83.615.066,49 *versus* um valor de R$-83.094.253,00 encontrado pelo demandante entre os anos de 2026 e 2030. Uma alteração que mesmo tendo um vulto aproximado de R$600 milhões, não altera quaisquer conclusões advindas das análises empreendidas pelo demandante nesta seção.

Quadro 15. Cálculo orçamentário para o Cenário 1 proposto pelo demandante nos anos de 2027 a 2031.

Ano	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Cenário atual (R$)	R$ 297.518.722,24	R$ 268.575.711,19	R$ 269.669.503,72	R$ 272.301.811,59	R$ 273.395.604,13	R$ 1.381.461.352,87
Cenário proposto (R$)	R$ 278.200.479,81	R$ 252.738.478,34	R$ 253.742.562,11	R$ 256.093.328,12	R$ 257.071.438,01	R$ 1.297.846.286,38
População alvo	214	216	217	219	220	1086
Market-share do cenário (%)	30%	37%	44%	51%	58%	------
População que utilizaria pegcetacoplana (n)	64	80	95	112	128	479

Relatório Preliminar

Impacto orçamentário (R$)	-R$ 19.318.242,43	-R$ 15.837.232,84	-R$ 15.926.941,61	-R$ 16.208.483,47	-R$ 16.324.166,12	-R$ 83.615.066,49

Em relação às diferenças entre as AIOs apresentadas pelo demandante em 2025 e agora, as mudanças se deram essencialmente em dois pontos: a) as estimativas da população de interesse, que no relatório de 2025 tiveram como base dados epidemiológicos, enquanto no relatório atual elas foram iguais às utilizadas no relatório de 2025 da demanda do iptacopana (disponibilizado em consulta pública - 54), o qual por sua vez baseou-se nos dados do sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DATASUS. Sobre estes dados, o demandante aplicou (como no relatório da tecnologia iptacopana) uma estimativa da taxa de indivíduos que se manteriam com anemia a despeito do uso de inibidores de C5, obtido de Debureaux et al (55); b) as taxas de *market-share* utilizadas foram diferentes entre os dois relatórios (entre 10-50% *vs* 30-58%- Quadro 1 deste relatório).

8. ACEITABILIDADE

Sob a perspectiva do profissional de saúde, a aceitabilidade da pegcetacoplana depende da organização de um fluxo assistencial que contemple dispensação regular, treinamento inicial, monitoramento clínico e suporte técnico para o uso seguro da infusão subcutânea. Segundo o dossiê, a proposta de implementação prevê capacitação de médicos, equipes de enfermagem, pacientes e cuidadores quanto ao preparo, administração, conservação, descarte e manejo do dispositivo de infusão, além de orientações para identificação de intercorrências e resolução de problemas operacionais. Assim, embora a tecnologia não exija administração exclusivamente hospitalar, sua utilização requer acompanhamento por serviços com experiência no manejo da HPN e capacidade de ofertar orientação continuada, o que pode representar demanda adicional de coordenação e apoio assistencial.

E sob a perspectiva do usuário, a aceitabilidade da pegcetacoplana está relacionada, de um lado, à possibilidade de administração domiciliar e à maior autonomia no tratamento e, de outro, à necessidade de realizar infusões subcutâneas regulares com uso de dispositivo específico, após treinamento adequado. O dossiê informa que o tratamento pode ser realizado em domicílio ou em centros de referência, com suporte técnico contínuo e fornecimento dos dispositivos em comodato, o que pode reduzir barreiras operacionais e deslocamentos frequentes aos serviços de saúde. Entretanto, a aceitabilidade pode ser limitada pela frequência

Relatório Preliminar

de administração, pela necessidade de manejo rotineiro do sistema de infusão e pela ocorrência de reações no local da injeção, exigindo adesão a orientações técnicas e acompanhamento periódico. Dessa forma, a aceitabilidade da tecnologia tende a ser mais favorável quando há suporte estruturado ao paciente e cuidador, bem como acompanhamento por equipe capacitada.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A implementação da pegcetacoplana no SUS depende da estruturação de um fluxo assistencial e logístico específico, centrado na dispensação pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), no fornecimento dos dispositivos de infusão e consumíveis e na capacitação dos profissionais e usuários envolvidos no tratamento. O demandante propôs integração entre a dispensação do medicamento e dos dispositivos, bem como a oferta dos sistemas de infusão em regime de comodato, sob coordenação articulada com o CEAF.

Do ponto de vista operacional, a viabilidade da tecnologia está condicionada à disponibilidade contínua de sistemas de infusão específicos, uma vez que a administração subcutânea da pegcetacoplana requer dispositivos apropriados para garantir segurança e adesão ao tratamento. O dossiê descreve dois sistemas possíveis, ambos mecânicos e sem necessidade de programação eletrônica: o sistema SCIg60™, reutilizável, e o sistema enFuse®, portátil, baseado em balão elastomérico, com parte reutilizável e componente corporal descartável. Segundo o demandante, cada paciente elegível receberia um dispositivo reutilizável, kit mensal de consumíveis descartáveis, manual de uso, orientação técnica e suporte remoto, com distribuição coordenada ao fornecimento do medicamento e rastreamento por paciente e unidade de saúde. Nesse contexto, a viabilidade da incorporação depende não apenas da aquisição do medicamento, mas também da manutenção de cadeia logística regular para dispositivos, equipos, conectores e demais insumos associados.

Sob a perspectiva dos serviços de saúde, a implementação parece potencialmente factível em centros com experiência no manejo da HPN e estrutura para acompanhamento ambulatorial, mas exige coordenação assistencial adicional para treinamento, dispensação e monitoramento. O demandante propõe treinamento técnico estruturado para profissionais prescritores, equipes de enfermagem, pacientes e cuidadores, abrangendo funcionamento e manuseio seguro dos dispositivos, preparo e administração da medicação, identificação e resolução de problemas operacionais, conservação, descarte e registro de eventos, com possibilidade de realização presencial ou remota e reciclagens periódicas a cada seis meses. Também foi

Relatório Preliminar

proposto canal exclusivo de suporte técnico e educacional gratuito, destinado a esclarecer dúvidas, orientar sobre situações adversas, registrar solicitações de reposição e acompanhar o uso ao longo do tratamento. Esses elementos favorecem a viabilidade operacional, mas pressupõem capacidade de articulação entre assistência farmacêutica, equipe assistencial e suporte técnico externo, além de adesão dos serviços à rotina proposta.

Por fim, a viabilidade da tecnologia está relacionada à possibilidade de administração domiciliar, o que pode reduzir a dependência de infusões exclusivamente institucionais, mas também transfere parte relevante da operacionalização do tratamento para o paciente e seu cuidador. Assim, a implementação bem-sucedida requer treinamento adequado, suporte contínuo e fornecimento regular dos insumos, de modo a evitar interrupções no tratamento e dificuldades no uso do sistema de infusão. Em síntese, a efetiva implementação no SUS desta tecnologia dependerá da capacidade de coordenação logística e assistencial para assegurar acesso simultâneo ao medicamento, ao dispositivo e ao acompanhamento necessário ao uso seguro da tecnologia.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e do *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos para o **tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento**. A busca foi realizada em **abril de 2026**, utilizando as seguintes estratégias:

- **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 01/01/2021*[53]*;*
- **Cortellis:** *Current development status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical))*[54]*.*

Foram considerados ensaios clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de estudos clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (58, 59, 60).

Relatório Preliminar

Foi excluído o medicamento constante no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18 - 20/11/2019 - Publicada em 22/11/2019) e o medicamento avaliado recentemente pela Conitec (ravulizumabe – incorporado). As tecnologias identificadas como ainda "em análise" pela Conitec foram mantidas neste MHT (crovalimabe, iptacopana).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*)[55] e CDA (*Canada's Drug Agency*)[56].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas **8** tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento (Quadro 15).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.

Substância ativa	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação população em análise	Avaliação por agência de ATS
Crovalimabe	Inibidor de C5	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 [a]	**FDA, EMA** (2024) **Anvisa** (2025)	**Nice:** recomenda (2024)
Iptacopana	Anti fator B	Oral	Fase 3 [b]	**FDA** (2023) **EMA** (2024) **Anvisa** (2025)	**Nice:** recomenda (2024)
HRS-5965	Anti fator B	Oral	Fase 3 [b]	**China** (2026)	-
Ciprocopana	Anti fator B	Oral	Fase 3 [b]	-	-
Lanoracopana	Anti fator B	Oral	Fase 3 [c]	-	-
Pozelimabe + cemdisirana	Anti fator C5 + RNAi de C5	Subcutânea	Fase 3 [c]	-	-
LP-005	Anti fator C3 e C5	Intravenosa	Fase 2 [d]	-	-
Ruxoprubart	Anti fator B	Intravenosa	Fase 2 [c, e]	-	-

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*[54]; www.clinicaltrials.gov[53]; anvisa.gov.br[57]; www.ema.europa.eu[58]; e www.fda.gov[59]. Atualizado em abril de 2026.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency;* FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Nice – *National Institute for Clinical Excellence;* RNAi – *Ribonucleic acid interference*
[a] Ativo, não recrutando
[b] Concluído
[c] Recrutando
[d] Ativo, não recrutando
[e] Ainda não recrutando

Relatório Preliminar

O **crovalimabe** é um anticorpo humanizado com ação inibitória de C5 para uso endovenoso e/ou subcutâneo que foi desenvolvido para potencial tratamento de pessoas com HPN. Possui um estudo clínico de fase 3 (NCT04432584), com previsão de conclusão em setembro de 2027, envolvendo crianças e/ou adultos com mais de 40 kg que fizeram uso prévio de inibidor de C5, avaliando o crovalimabe com placebo ou eculizumabe. O medicamento possui registro na **FDA** para pacientes com HPN maiores de 13 anos de idade e peso corporal de pelo menos 40 kg; na **EMA** obteve opinião positiva para concessão do registro para uso em pacientes com HPN a partir de 12 anos. Na **Anvisa**, está aprovado para o tratamento de pacientes com HPN adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal de pelo menos 40 kg. O **Nice** recomenda a tecnologia como uma opção para o tratamento da HPN em pessoas com 12 anos ou mais e com peso igual ou superior a 40 kg, sendo recomendado para pessoas que apresentam hemólise com sintomas clínicos que indicam alta atividade da doença e para os pacientes que estão clinicamente estáveis após o uso de um inibidor do componente 5 do complemento por pelo menos 6 meses[53–55,57–59].

Com relação ao custo do crovalimabe no Brasil, de acordo com **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, um frasco do medicamento (170 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 2 ML) custa **R$ 62.042,66 reais**. Considerando que o regime de dose recomendado para um paciente com peso de ≥ 40 kg a < 100 kg consiste em uma dose de ataque de 1.000 mg (3 frascos) administrada por infusão intravenosa (no dia 1), seguida de quatro doses adicionais de ataque semanais de 340 mg (1 frasco) administradas por injeção subcutânea (nos dias 2, 8, 15 e 22), o **custo mensal no primeiro mês** (considerando 5 semanas) por usuário é de **R$ 558.383,24 reais**. Considerando ainda as doses de manutenção de 680 mg (2 frascos) a cada 4 semanas (no dia 29 e, posteriormente), o **custo anual por usuário** é de **R$ 2.016.385,75 reais** (considerando mais 47 semanas, ou seja, 11,75 aplicações).

A **iptacopana** é um 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. Um estudo clínico de fase 3 realizado incluiu participantes com uso prévio de inibidor de C5 (NCT04558918), que já foi concluído e possui resultados publicados em período científico, demonstrando que a iptacopana foi segura e eficaz para essa população. A tecnologia é de uso oral, 200 mg, duas vezes ao dia, para o tratamento de pessoas adultas com HPN, sendo aprovada com essa indicação no **FDA, EMA** e **Anvisa**. O **Nice** recomenda o uso da tecnologia para HPN para esta população[18,53–55,57,58].

Relatório Preliminar

Com relação ao custo da iptacopana no Brasil, de acordo com **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, uma caixa com 56 cápsulas do medicamento (200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56) custa **R$ 127.311,47 reais**. Considerando que a dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia (2 cápsulas ao dia), o **custo anual por usuário** é de **R$ 1.659.595,95 reais**.

O **HRS-5965** é um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de glomerulonefrite, doença glomerular primária ou secundária mediada pelo complemento, nefropatia por IgA e **HPN**, anemia hemolítica, dentre outros. Em janeiro de 2025, um estudo clínico de **fase 3** (NCT06715943), aberto e de braço único, foi iniciado para HPN com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do HRS-5965 em pacientes com HPN que **ainda apresentavam anemia após o tratamento com anticorpo anti-C5**. O estudo foi finalizado em janeiro de 2026, com desfechos alcançados. Em março de 2026, a China aprovou o HRS-5965 para HPN pré-tratada[53,54].

A **ciprocopana** é um inibidor de do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de doenças glomerulares, incluindo nefropatia por IgA, nefropatia por C3, nefropatia membranosa idiopática e **HPN**, nefrite lúpica, dentre outras. Em maio de 2025, um estudo clínico de **fase 3** (NCT07052838), multicêntrico, de braço único e aberto, foi iniciado na China para avaliar a eficácia da tecnologia em pacientes com HPN que **permaneceram anêmicos após o tratamento com anticorpo monoclonal C5**. O estudo foi finalizado em janeiro de 2026, ainda sem resultados disponíveis [53,54]

A **lanoracopana** é um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de pacientes com **HPN** e da nefropatia por imunoglobulina A. Um estudo de **fase 3** (NCT06932471), de braço único e aberto, foi iniciado em agosto 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 do estudo era dezembro de 2025, porém ainda se encontra com *status* "em recrutamento" [53,54].

O **pozelimabe + cemdisirana**, são combinação de, respectivamente, inibidor de C5 e terapia *ribonucleic acid interference* (RNAi). O inibidor de C5 se liga com alta afinidade ao C5 humano, enquanto o RNAi bloqueia o RNAm e reduz a produção de C5 nos hepatócitos, minimizando os sintomas da HPN. Um estudo clínico **de fase 3** (NCT07154745) foi iniciado em janeiro de 2026 para avaliar a eficácia da combinação na redução da hemólise em participantes cuja HPN não foi bem controlada **mesmo após o uso de outros inibidores do componente 5 do complemento** (eculizumabe, biossimilar de eculizumabe, ravulizumabe ou crovalimabe). A previsão de conclusão do estudo é julho de 2031. A combinação, administrada por via subcutânea, semanal ou

Relatório Preliminar

quinzenalmente, está sendo avaliado em maiores de 18 anos. Em 2020, a FDA concedeu a designação de medicamento órfão à combinação[53,54,59].

O **LP-005** é uma molécula biológica, uma proteína de fusão de anticorpo monoclonal bifuncional direcionada aos complementos C5 e C3, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento intravenoso da **HPN** e para o tratamento de outras doenças hematológicas, incluindo miastenia gravis generalizada, esclerose lateral amiotrófica, doenças renais, incluindo nefropatia por IgA, glomerulopatia por C3 e nefropatia por IgM, e neuropatia periférica anti-glicoproteína associada à mielina. Em novembro de 2024 foi iniciado um estudo clínico de **fase 2** (NCT07212426), aberto e com comparação de duas diferentes doses, para avaliar a eficácia, segurança, farmacocinética e imunogenicidade da tecnologia em pacientes adultos com HPN, que **não tivessem utilizado qualquer inibidor do complemento nos 3 meses anteriores à triagem ou dentro de 5 meias-vidas do medicamento**. O estudo tem previsão de conclusão em março de 2028, com resultados clínicos e laboratoriais preliminares positivos, efeitos terapêuticos dependentes da dose e perfil de segurança favorável[53,54].

O **ruxoprubart** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento para o tratamento intravenoso da **HPN**, glomerulopatia C3, síndrome hemolítica urêmica atípica, vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, nefropatia por imunoglobulina A, dermatomiosite e para distúrbios hematológicos, inflamatórios, oculares e autoimunes. Um estudo clínico de **fase 2** (NCT05731050) aberto, de múltiplas doses, de atribuição sequencial e unicêntrico, foi iniciado em maio de 2025 para avaliar a segurança e a eficácia da tecnologia em pacientes com HPN **tratados anteriormente com eculizumabe**. O estudo tem previsão de conclusão em março de 2028, com resultados preliminares demonstrando que a monoterapia com ruxoprubart foi segura e bem tolerada e atingiu todos os objetivos primários de eficácia. Outro estudo clínico de **fase 2** (NCT05646563) foi iniciado em janeiro de 2026, aberto, para avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da tecnologia (em monoterapia ou associado ao eculizumabe) em pacientes com HPN **submetidos à terapia com o inibidor do complemento eculizumabe**. O estudo tem previsão de conclusão em janeiro de 2028. A tecnologia recebeu a designação de medicamento órfão pelo FDA em dezembro de 2023 [53,54].

Ainda foram identificadas duas tecnologias potenciais que não representam o recorte da demanda, mas que merecem ser mencionadas:

- **Danicopana**: para casos que os inibidores C5 não foram suficientes para controlar a anemia, foi identificada essa tecnologia**,** porém com indicação de **terapia complementar (*add on*)** ao ravulizumabe ou eculizumabe.

Relatório Preliminar

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 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)[53–55,57–59].

- **Sangue do cordão umbilical + terapia com células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical**: terapia celular composta por sangue do cordão umbilical e células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical que está em desenvolvimento para o potencial tratamento intravenoso de distúrbios de insuficiência da medula óssea, incluindo anemia aplásica, anemia aplásica pura de células vermelhas, pancitopenia relacionada à imunidade, **HPN**, síndrome mielodisplásica, parada aguda da hematopoiese e citopenia. Em agosto de 2023, um ensaio clínico randomizado, aberto, de **fase 1/2** com alocação paralela (NCT05794425) foi iniciado na China, a fim de avaliar a eficácia e a segurança da terapia em pacientes com distúrbios de insuficiência da medula óssea, incluindo anemia aplásica, anemia aplásica pura de células vermelhas, pancitopenia relacionada à imunidade, **HPN**, síndrome mielodisplásica, parada aguda da hematopoiese e citopenia de significado indeterminado. A previsão de conclusão é em abril de 2026 (56).

11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O demandante informou que, até o momento da elaboração do dossiê, agências de ATS de diferentes países haviam recomendado o uso da pegcetacoplana para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna com resposta inadequada ou intolerância aos inibidores de C5. No dossiê, foram descritas recomendações atribuídas ao IQWiG, da Alemanha, ao Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, à Haute Autorité de Santé (HAS), da França, à Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC), do Canadá, ao Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, e ao National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido.

Relatório Preliminar

O NATS realizou uma busca complementar e confirmatória em março de 2026 onde foram localizadas recomendações e pareceres consistentes com a informação do dossiê. Os resultados encontrados são apresentados a seguir (Quadro 16).

Quadro 17. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Ano	Recomendação
CDA-AMC[60]	Canadá	2023	Adultos com HPN com resposta inadequada ou intolerância a inibidor de C5, desde que atendidas condições clínicas e de reembolso. 1. Os pacientes devem ter diagnóstico confirmado de HPN com todos os seguintes critérios: 1.1. Os pacientes devem atender aos critérios de reembolso do plano público de medicamentos para iniciar o tratamento com inibidor de C5 (por exemplo, Eculizumabe ou Ravulizumabe) antes de receber tratamento com inibidor de C5. 1.2. Os pacientes devem apresentar anemia persistente com níveis de Hb < 10,5 g/dL, apesar de um teste adequado de tratamento com inibidor de C5, e outras causas além da hemólise extravascular terem sido excluídas, ou apresentar eventos adversos intoleráveis do tratamento com inibidor de C5.
IQWiG/G-BA[61]	Alemanha	2022	Adultos com HPN que permanecem anêmicos após pelo menos 3 meses de tratamento com inibidor de C5.
NICE[62]	Reino Unido	2022	Adultos com HPN e anemia após pelo menos 3 meses de tratamento com inibidor de C5.
HAS[63]	França	2022	Adultos com HPN anêmica após pelo menos 3 meses de tratamento com inibidor de C5, apenas quando Hb < 10,5 g/dL.
PBS[64]	Austrália	2022	Adultos com HPN com resposta inadequada ou intolerância a inibidor de C5; o PBAC recomendou listagem no programa de medicamentos altamente especializados.
SMC[65]	Escócia	2022	Adultos com HPN que permanecem anêmicos após pelo menos 3 meses de tratamento com inibidor de C5.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CDA-AMC: *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC - Scottish Medicines Consortium.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências clínicas sugerem que a pegcetacoplana apresenta benefício clínico em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe, especialmente quanto ao aumento dos níveis de hemoglobina, à redução da necessidade transfusional, à diminuição da contagem de reticulócitos e à melhora da fadiga. No estudo pivotal, esses efeitos foram

consistentes em favor da intervenção para os principais desfechos hematológicos e funcionais avaliados, com maior proporção de pacientes livres de transfusão, ganho de hemoglobina e melhora do escore FACIT-F. Por outro lado, o benefício sobre os níveis de LDH se mostrou menos robusto, com estimativa imprecisa e sem diferença comparativa clara entre os grupos no período randomizado.

A interpretação desses achados, entretanto, deve considerar limitações metodológicas importantes. A evidência direta comparativa apoia-se essencialmente em um único ensaio clínico fase 3, randomizado, porém aberto, com seguimento de 16 semanas, o que restringe a confiança na magnitude e na estabilidade dos efeitos observados. Além disso, a população efetivamente estudada foi mais restrita do que a população formulada inicialmente na pergunta de pesquisa, sendo composta por pacientes com resposta subótima ao bloqueio de C5, o que reduz a aplicabilidade dos resultados para o conjunto mais amplo de pacientes previamente tratados com inibidores do complemento. As análises post hoc e os estudos de extensão contribuíram para ampliar a compreensão da persistência do benefício e do comportamento de alguns desfechos em longo prazo, mas possuem menor robustez inferencial, por derivarem da mesma coorte clínica, apresentarem caráter exploratório e, no caso das extensões, serem estudos abertos, não comparativos e suscetíveis a viés de seleção e dados faltantes.

No que se refere à segurança, a pegcetacoplana apresentou frequência global de eventos adversos semelhante à observada com eculizumabe no período comparativo, sem aumento evidente de eventos adversos graves, eventos tromboembólicos ou óbitos no curto prazo. Houve, contudo, maior frequência de reações no local da injeção e diarreia, em geral de intensidade leve e sem impacto importante sobre a continuidade do tratamento. Nos estudos de extensão, as reações no local da injeção tenderam a reduzir com a exposição prolongada, mas eventos hemolíticos, incluindo hemólise de escape, permaneceram como achado relevante de segurança, além da ocorrência de eventos adversos graves e descontinuações por eventos adversos em parte dos pacientes acompanhados. Assim, embora o perfil de segurança não afaste o potencial benefício clínico da tecnologia, persistem incertezas quanto à sua caracterização em longo prazo, sobretudo para eventos menos frequentes e clinicamente relevantes.

A avaliação da certeza da evidência indicou confiança moderada para os desfechos transfusões, níveis de hemoglobina e contagem de reticulócitos, baixa para níveis de LDH, fadiga, eventos adversos e eventos adversos graves. Os rebaixamentos decorreram principalmente de evidência indireta, risco de viés, particularmente em desfechos subjetivos avaliados em estudo aberto, e imprecisão das estimativas, sobretudo para os desfechos de segurança. Dessa forma, embora os resultados sejam favoráveis à pegcetacoplana em

Relatório Preliminar

desfechos considerados relevantes para a prática clínica, a confiança no tamanho exato do benefício e na extensão de seu perfil de segurança permanece limitada.

Em síntese, o corpo de evidências disponível sugere que a pegcetacoplana pode representar alternativa terapêutica benéfica para pacientes com HPN e anemia persistente apesar do uso prévio de eculizumabe. Contudo, a força dessa conclusão é condicionada por incerteza metodológica, relacionada à dependência de um único ensaio clínico comparativo direto, ao delineamento aberto do estudo pivotal e à menor robustez das análises derivadas e dos estudos de extensão. Assim, a interpretação dos achados deve ser feita com cautela, reconhecendo-se que a evidência favorece a tecnologia na população estudada, mas ainda com limitações relevantes quanto à consistência e à precisão dos efeitos, especialmente no que se refere à segurança e à manutenção dos resultados em longo prazo.

As evidências adicionais ampliam a compreensão do uso da pegcetacoplana em contextos não plenamente contemplados pelo estudo pivotal, particularmente em prática clínica real e em desfechos centrados no paciente. Em conjunto, esses estudos sugerem melhora de parâmetros hematológicos, redução da carga transfusional, melhora da fadiga, da qualidade de vida relacionada à saúde, da satisfação com o tratamento e do controle clínico global da doença, além de indicarem resultados favoráveis em comparação indireta com ravulizumabe para alguns desfechos hematológicos, transfusionais e funcionais. Contudo, tais achados devem ser interpretados com cautela, pois derivam de delineamentos observacionais sem comparador ou de comparação indireta sujeita a limitações de comparabilidade entre estudos, o que reduz substancialmente a robustez inferencial desses resultados. Dessa forma, essas evidências são complementares, úteis para contextualizar a experiência de uso e explorar desfechos adicionais de interesse, mas insuficientes para modificar, de forma autônoma, o grau de confiança atribuído à evidência comparativa direta.

Em relação à avaliação econômica, foi conduzida uma análise de custo-utilidade com base num modelo de Markov com 4 estados, que foi construída seguindo as diretrizes metodológicas do MS. Em relação aos custos, o demandante considerou os custos médicos diretos relacionados aos medicamentos, complicações, vacinas e acompanhamento. Para os medicamentos, foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula, juntamente com as informações de apresentação, preço do medicamento usado no modelo e custo por ciclo. Foram também contabilizadas complicações associadas a qualquer um dos 3 tratamentos medicamentosos: trombose, sobrecarga de ferro e hemólise - o que o NATS considerada adequado, posto serem as complicações mais relevantes nestes pacientes, estando de acordo com o que foi exposto na introdução deste relatório.

Relatório Preliminar

Uma particularidade em relação ao uso da pegcetacoplana é a necessidade de utilização de um dispositivo reutilizável para infusão. O custo deste item, assim como dos insumos associados ao mesmo, serviço de manutenção e treinamento para uso dele, não foram contabilizados na avaliação econômica pois o demandante comprometeu-se com o fornecimento destes diretamente, no caso da incorporação da tecnologia.

A pegcetacoplana foi comparada com o eculizumabe e o ravulizumabe separadamente, e em ambos os casos a pegcetacoplana foi a tecnologia dominante. A RCUI obtida para comparação com o eculizumabe foi R$ -1.899.884,94/AVAQ e para ravulizumabe foi R$ -3.564.777,50/AVAQ.

Ainda que siga aspectos técnico-metodológicos em geral adequados, há aspectos que merecem atenção em relação ao modelo econômico, como a definição da população de interesse. Caracterizada apenas como 'adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento', percebe-se ao longo do dossiê do demandante que o cerne do relatório é um único ECR, o PEGASUS, o qual incluiu apenas adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, com níveis de Hb <10,5g/dl. Outra consideração é sobre os dados de utilidade, que não vieram diretamente do estudo PEGASUS, foram na verdade "adaptações" advindas do instrumento EORTC-QLQ-30 coletados em pacientes com neoplasias (sólidas ou hematológicas) e ajustados para cálculo de valores de utilidade com o auxílio de um algoritmo. Por fim, ao adotar a premissa de que todos os três tratamentos resultariam em taxas de mortalidade semelhantes à população em geral, pode-se indagar se com isso não seria haveria uma superestimação nos resultados dos AVAQ, com repercussão nos valores da RCUI.

Por sua vez, a AIO apresentada pelo demandante também seguiu as diretrizes nacionais e conteve pontos positivos, como a utilização de dados de população mais próximos da demanda aferida pelo MS. Além disso a realização de análises de sensibilidade, cujos resultados foram congruentes com a AIO basal, podem contribuir para a redução das incertezas associadas ao processo que visa permitir aos gestores dimensionar o quanto seria necessário investir numa situação de incorporação tecnológica.

Um cenário mais conservador de difusão e utilização da tecnologia, que se iniciasse com 30% daqueles passíveis de receber o medicamento e que crescesse 7% anualmente, mostra que no 1º ano 212 pacientes seriam tratados (destes 64 recebendo pegcetacoplana), com uma economia de custos da ordem de R$ 19 milhões. Já em 5 anos estes números seriam, respectivamente, cerca de 1080 pacientes (com 476 atendidos com pegcetacoplana) e R$ 83 milhões poupados— para um desembolso nos cinco anos de cerca de R$ 475,4 milhões. Um ponto de atenção é que, assim como na análise econômica, se observa uma certa discrepância entre a população delineada pelo demandante como sendo a de interesse e a população incluída nos estudos

Relatório Preliminar

clínicos e, portanto, nos cálculos e inferências daí derivadas. Os cálculos apresentados em ambas as seções econômicas (avaliação econômica e AIO) atém-se àqueles que se mantém com anemia (Hb<10,5g/dl), o que parece ao NATS ser de fato, a população de interesse. A questão mencionada não é a possibilidade de uma estimativa inadequada desse número, mas a não explicitação disso desde o início da demanda, a qual deveria ser dirigida àqueles "com HPN previamente tratados com inibidores do complemento, que se mantém com anemia (Hb<10,5g/dl)".

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 34/2026 esteve aberta durante o período de 9 a 19 de março de 2026 e recebeu 13 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.

A representante titular relatou que foi diagnosticada com HPN em 2015 e iniciou o tratamento com eculizumabe logo em seguida. Entretanto, considerou que o medicamento não apresentou efetividade completa, uma vez que houve aumento da frequência de transfusões sanguíneas, bem como dos níveis de ferritina. Além disso, informou ter sido hospitalizada algumas vezes em decorrência de complicações associadas à doença.

Desse modo, em abril de 2025, foi realizada a substituição terapêutica do eculizumabe pela pegcetacoplana. Conforme relato, após o uso do medicamento, percebeu melhora significativa da disposição física para realizar atividades diárias e laborais, sem episódios de fadiga e de esquecimento.

A participante também destacou considerar a administração da pegcetacoplana prática e de fácil manejo, tendo em vista que é realizada por meio de uma bomba de infusão que insere a agulha automaticamente após o acionamento de um botão e a remove sozinha com o fim da infusão. Por fim, referiu que, na ausência da bomba de infusão, retoma o uso do eculizumabe para não precisar realizar mais transfusões sanguíneas.

O vídeo da 28ª Reunião Extraordinária pode ser acessado aqui.

14. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec foi discutida a incorporação da pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Foram discutidos os aspectos clínicos e econômicos deste medicamento, assim como de outros tratamentos para HPN

Relatório Preliminar

- ravulizumabe, crovalimabe e iptacopana, sendo que para fins de deliberação, pegcetacoplana e iptacopana foram consideradas terapias de segunda linha, em consonância com as evidências clínicas disponíveis.

Nesse sentido, foi reconhecido o papel de pegcetacoplana no tratamento de pacientes com anemia persistente apesar de previamente tratados com inibidores do complemento, além de sua maior conveniência posológica em comparação ao eculizumabe. No entanto, destacou-se a necessidade de avaliar os impactos econômicos e a sustentabilidade para o sistema com a sua incorporação, uma vez que os ganhos em conveniência posológica estão associados a custos de tratamento superiores aos da terapia atualmente disponível.

Foi debatido ainda a possibilidade de se comparar a custo-efetividade das opções de segunda linha, pegcetacoplana e iptacopana, entre si e com o eculizumabe. Por fim, discutiu-se a baixa competitividade do preço proposto para pegcetacoplana em comparação ao eculizumabe.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 28ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, deliberaram, por maioria simples (sete votos contrários, seis a favor e duas abstenções) que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da pegcetacoplana para tratamento da HPN em pacientes adultos previamente tratados com inibidores do complemento.

Para a recomendação, foram consideradas as incertezas quanto à custo-efetividade das opções de segunda linha, pegcetacoplana e iptacopana, entre si e com o eculizumabe, além da baixa competitividade do preço proposto para pegcetacoplana em comparação ao eculizumabe.

Relatório Preliminar

16. REFERÊNCIAS

1 Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; **26**: S3–S8.

2 Brodsky RA. Narrative Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Physiology of Complement-Related Hemolytic Anemia. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 587–595.

3 Brodsky RA. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria. .

4 Brodsky RA; DAE. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria. .

5 Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 1995; **333**: 1253–1258.

6 Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Onset in Childhood and Adolescence. *New England Journal of Medicine* 1991; **325**: 991–996.

7 Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; **59**: 525–529.

8 Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (B Aires)* 2023; **59**: 1612.

9 Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Treatment and prognosis. https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis. .

10 Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O *et al.* Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res* 2016; **6**: 19–27.

11 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**: 867–879.

12 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* 2023; **18**: e0288708.

13 Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004; **126**: 133–8.

14 Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S *et al.* Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; **97**: 1666–73.

Relatório Preliminar

15 Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007; **25**: 1256–64.

16 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* 2004; **350**: 552–9.

17 Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 2022; **387**: 160–166.

18 Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E *et al.* Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; **113**: 4094–100.

19 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hemoglobinúria Paroxística Noturna. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_hemoglobinria-paroxstica-noturna_isbn_final.pdf. 2020.

20 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de recomendação 875/2024. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf. 2024.

21 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de recomendação 955/2024.Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-955-pegcetacoplana/view. .

22 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de recomendação 954/2024. Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-954-pegcetacoplana. .

23 Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D *et al.* Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv* 2023; **7**: 2468–2478.

24 Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A *et al.* Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther* 2023; **40**: 1571–1589.

25 Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J *et al.* Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1028–1037.

26 Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S *et al.* Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously

Relatório Preliminar

treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin* 2021; **37**: 1913–1923.

27 Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K *et al.* Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol* 2022; **101**: 1905–1914.

28 de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J *et al.* Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022; **9**: e648–e659.

29 Panse J, Wilson K, Fishman J, Wojciechowski P, Wdowiak M, Horneff R *et al.* Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur J Haematol* 2023; **111**: 72–83.

30 Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ, Szer J, de Castro C, Horneff R *et al.* Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv* 2024; **8**: 2718–2725.

31 Schwartz CE, Borowiec K, Min J, Fishman J. Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. *J Clin Med* 2024; **13**. doi:10.3390/jcm13061703.

32 Sharma V, Koprivnikar J, Drago K, Savage J, Bachelor A. Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report. *Adv Ther* 2023; **40**: 5115–5129.

33 Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, Kelly RJ, Maciejewski JP, Mulherin B *et al.* Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Adv Ther* 2024; **41**: 2050–2069.

34 Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P *et al.* Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024; **99**: 816–823.

35 Wilson K, Rich C, Hakimi Z, Horneff R, Fishman J, Mellor J *et al.* Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Its use, its clinical effectiveness, and its influence on health-related quality of life and productivity. *Eur J Haematol* 2024; **112**: 516–529.

36 BRASIL. ANVISA. Bula do profissional - Empaveli (Pegcetacoplana). https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=139000007. .

37 INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. . https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. .

38 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS Contrato 22/2025. https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-022-2025-processo-no-25000-061973-2024-21/contrato-no-022-2025-processo-no-25000-061973-2024-21. .

Relatório Preliminar

39 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica 18% (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo 18% (PMVG), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos. .

40 de Castro C, Kelly RJ, Griffin M, Patriquin CJ, Mulherin B, Höchsmann B *et al.* Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan. *Adv Ther* 2025; **42**: 4641–4658.

41 Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M, Dingli D. Normalization of Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. *Drugs R D* 2024; **24**: 169–177.

42 Panse J, Llamas JCV, Wilson K, Hakimi Z, Czech B, Kerr B *et al.* Real-world clinical outcomes and treatment response in complement inhibitor experienced and naïve PNH patients prescribed pegcetacoplan in Europe and Canada. *Hematology* 2026; **31**. doi:10.1080/16078454.2025.2608510.

43 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. .

44 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health* 2022; **25**: 3–9.

45 BRASIL. Portal Nacional de Contratações Públicas. https://pncp.gov.br/app/contratos/00394544000185/2025/3767. .

46 BRASIL. Portal Nacional de Contratações Públicas. https://pncp.gov.br/app/editais/00394544000185/2025/528. .

47 Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M *et al.* The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res* 2022; **11**: 969–985.

48 Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, Asimakopoulos J V., Loutsidi NE, Chatzikonstantinou T *et al.* Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2023; **13**. doi:10.3389/fonc.2023.1128994.

49 Fang S, Xu L, Liu J, Zhang X, Li M, Zhang T *et al.* Self-rated health and health-related quality of life among cancer patients: the serial multiple mediation of anxiety and depression. *BMC Psychol* 2024; **12**: 415.

50 Minto LGM, Silva Júnior JA da, Fritzen FTP, Paiva CLRM, Pessoa Júnior JM, Nascimento EGC do. Health self-perception associated with coping strategies in cancer patients. *Estudos de Psicologia (Campinas)* 2025; **42**. doi:10.1590/1982-0275202542e8581.

51 BRASIL. MINISTÉRIO DA SÁUDE. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasi. .

52 BRASIL. MINISTÉRIO DA SÁUDE. Relatório preliminar sob consulta pública. Iptacopana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5

Relatório Preliminar

e com hemoglobina <10 g/dL. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2025/dossie-cp-87-iptacopana. .

53 Clinical trials. https://clinicaltrials.gov/. .

54 Clarivate Analytics, Cortellis. . https://www.cortellis.com/intelligence/home.do. .

55 Nice - National Institute for Health and Care Excellence . https://www.nice.org.uk. .

56 CDA - Canada's Drug Agency . https://www.cda-amc.ca/. .

57 BRASIL. ANVISA. https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/. .

58 EMA – European Medicines Agency . https://www.ema.europa.eu/en/homepage. .

59 FDA – Food & Drug Administration . https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm. .

60 Canada's Drug Agency. Pegcetacoplan. https://www.cda-amc.ca/pegcetacoplan-1. .

61 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ IQWiG. Pegcetacoplan (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, pretreated patients) – Assessment. https://www.iqwig.de/en/projects/g22-07.html. .

62 NICE. Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance. https://www.nice.org.uk/guidance/ta778. .

63 Hauté Autorité Santé. Pegcetacoplan. . https://www.has-sante.fr/jcms/p_3610020/en/aspaveli-pegcetacoplan-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pnh. .

64 Pharmaceutical Benefits Scheme. Pegcetacoplan. . https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13191G. .

65 Scottish Medicines Consortium/SMC. Pegcetacoplan. http://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451. .

Relatório Preliminar

APÊNDICE 1 – Patentes da tecnologia

Patentes Vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics[1], 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 (base de dados 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 23 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"pegcetacoplan\""];

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

(3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram 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.

As patentes PI0619023, BR112013028816 e BR112015011244 (Tabela A1) configuram barreiras jurídicas relevantes à exploração da pegcetacoplana no território nacional, pois protegem, de forma complementar e sucessiva, a base estrutural da molécula, suas variações técnicas e suas aplicações terapêuticas.

Tabela A1. Patentes vigentes para a tecnologia pegcetacoplana depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0619023	Composto que inibe a ativação do complemento	The trustees of the university of pennsylvania (US)	28/11/2026	Formulação[(a)]
BR112013028816	Análogos de compstatina, composição que os compreende e uso dos mesmos	Apellis pharmaceuticals, INC. (US)	11/05/2032	Formulação[(a)]
BR112015011244	Análogos de compstatina de ação prolongada, método de fabricação e uso dos mesmos, bem como	Apellis pharmaceuticals, INC. (US)	15/11/2033	Formulação[(a)]

Relatório Preliminar

	composição de qualidade farmacêutica			

Formulação[(a)]: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

A patente PI0619023 resguarda compostos peptídicos derivados da compstatina que inibem a ativação do complemento, incluindo sequências específicas e análogos estruturalmente modificados, com vigência até 28/11/2026. A patente BR112013028816 amplia esse escopo ao abranger análogos modificados, composições farmacêuticas, formas de ação prolongada e métodos de tratamento de doenças mediadas por complemento, incluindo hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), mantendo proteção até 11/05/2032. Já a patente BR112015011244 protege formas peguiladas e multimerizadas de análogos de compstatina, incluindo conjugação com PEG e respectivas composições farmacêuticas, estendendo a exclusividade até 15/11/2033.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 23 de fev. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 23 de fev. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 23 de fev. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 23 de fev. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 23 de fev. de 2026.

Relatório Preliminar

APÊNDICE 2 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.

Intervenção

A intervenção avaliada neste relatório é a pegcetacoplana.

Comparadores

Eculizumabe e Ravulizumabe, tecnologias incorporadas no SUS para essa condição clínica.

Desfechos

Foram selecionados como desfechos primários transfusões (quantidade; evitadas; proporção de pacientes livres de transfusão); fadiga (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue subscale); qualidade de vida (EQ-5D, SF-36); eventos tromboembólicos; eventos adversos graves; e hemólise de escape (HE); e como desfechos secundários níveis de hemoglobina (alteração nos níveis; normalização); níveis de LDH (alteração nos níveis; normalização); níveis de reticulócitos; níveis de bilirrubina; hospitalizações; eventos adversos; reação no local da injeção, satisfação com o tratamento; e produtividade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos, estudos de extensão e análises *post hoc*.

Critérios de exclusão

- Estudos que não avaliam os desfechos elencados neste relatório;
- Publicações que não atendam aos critérios de inclusão, registros de ensaios controlados em andamento, estudos observacionais, comparações indiretas, revisões narrativas, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Relatório Preliminar

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de março de 2026 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, BVS, Cochrane Library e CINAHL. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de março/2026.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MELDLINE/PubMed	((((((((((((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal[Title/Abstract])) OR (Marchiafava-Micheli Syndrome[Title/Abstract])) OR (Marchiafava Micheli Syndrome[Title/Abstract])) OR (Syndrome, Marchiafava-Micheli[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal[Title/Abstract])) OR (Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal[Title/Abstract])) OR (Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Cold Hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold[Title/Abstract])) OR (Cold Paroxysmal Hemoglobinuria[Title/Abstract])) OR (Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal[Title/Abstract])) AND ((((("pegcetacoplan" [Supplementary Concept]) OR (APL-2 peptide[Title/Abstract])) OR (Empaveli[Title/Abstract])) OR (Aspaveli[Title/Abstract]))	39
Embase	('haemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'haemoglobinuria, paroxysmal' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'paroxysmal haemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria') AND ('apl 2'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2'/exp OR 'apl2' OR 'aspaveli'/exp OR 'aspaveli' OR 'bis [[cyclo [n acetylisoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol'/exp OR 'bis [[cyclo [n acetylisoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha	420

Relatório Preliminar

	aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'empaveli'/exp OR 'empaveli' OR 'o, o` bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetylisoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide] ] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol'/exp OR 'o, o` bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetylisoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'syfovre'/exp OR 'syfovre' OR 'pegcetacoplan'/exp OR 'pegcetacoplan') AND [embase]/lim	
BVS	(((mh:(Hemoglobinúria Paroxística)) OR (Hemoglobinúria Paroxística Noturna) OR (Hemoglobinúria Paroxística ao Frio) OR (Hemoglobinuria, Paroxysmal) OR (Hemoglobinuria Paroxística) OR (Hémoglobinurie paroxystique)) AND ((EMPAVELI) OR (pegcetacoplan) OR (Pegcetacoplana) OR (APL-2) OR (Aspaveli))) Filtro: excluir Medline	26
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #2 Paroxysmal Hemoglobinuria #3 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria #4 Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal #5 Marchiafava-Micheli Syndrome #6 Marchiafava Micheli Syndrome #7 Syndrome, Marchiafava-Micheli #8 Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal #9 Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal #10 Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria #11 Paroxysmal Cold Hemoglobinuria #12 Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold #13 Paroxysmal Hemoglobinuria, Cold #14 Cold Paroxysmal Hemoglobinuria #15 Hemoglobinuria, Cold Paroxysmal #16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #17 pegcetacoplan #18 APL-2 peptide #19 Empaveli #20 Aspaveli #21 #17 OR #18 OR #19 OR #20 #22 #16 AND #21	110
CINAHL	(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) OR (ParoxysmalHemoglobinuria) OR (Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria) AND (pegcetacoplan) OR (APL-2peptide) OR (Empaveli) OR (Aspaveli)	32
TOTAL		**627**

Fonte: Elaboração própria.

Relatório Preliminar

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Um total de 93 publicações foram selecionadas. Desses, nove publicações foram incluídas na síntese de evidências.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção, características dos participantes e resultados para os desfechos, conforme descritos nos estudos originais.

Análise do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de acordo com o delineamento e a natureza analítica das evidências incluídas. Para o estudo pivotal PEGASUS[25], por se tratar de ECR, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), considerada apropriada para esse tipo de estudo, com apreciação dos domínios referentes ao processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfechos ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado reportado.

Já os estudos de extensão, incluindo a análise de 48 semanas[33] e o seguimento de longo prazo de até 3 anos[40], foram avaliados por meio da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I), em razão de corresponderem a fases abertas, não randomizadas, sem manutenção do comparador concorrente ao longo do seguimento. Nesses estudos, foram considerados os domínios relacionados a confundimento, classificação das intervenções, seleção dos participantes, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado reportado.

Relatório Preliminar

Essa estratégia permitiu uma apreciação do risco de viés mais compatível com as diferenças metodológicas entre o estudo randomizado principal, as análises derivadas e os estudos de extensão, contribuindo para uma interpretação mais adequada da robustez de cada conjunto de evidências. As análises de risco de viés estão detalhadas no **Apêndice 3**, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

Síntese e análise de dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva disponível, pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para alguns desfechos foram apresentadas comparações entre a intervenção e o comparador, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Em conjunto, há três quadros que demonstram a certeza de evidência para o ECR incluído, suas extensões nos desfechos avaliados.

No ensaio clínico PEGASUS[25], fase 3, pivotal a certeza da evidência variou de moderada a baixa, dependendo do desfecho (quadro A2). Houve rebaixamento por evidência indireta para todos os desfechos, uma vez que o estudo pivotal avaliou um subgrupo mais específico da população-alvo do relatório, isto é, pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe, o que restringe a aplicabilidade dos achados à população mais ampla de pacientes previamente tratados com inibidores do complemento. Para o desfecho fadiga (FACIT-F), houve rebaixamento adicional por risco de viés, por se tratar de desfecho subjetivo mensurado em estudo aberto. Houve rebaixamento por imprecisão para LDH, dado o amplo intervalo de confiança e a incerteza quanto à direção e magnitude do efeito, e por grave imprecisão para eventos adversos, em razão da ausência de estimativas comparativas precisas e da baixa capacidade do estudo para detectar diferenças confiáveis em desfechos de segurança. Para eventos adversos graves, foi considerado rebaixamento por imprecisão grave, em virtude do pequeno número de eventos e da limitação do estudo para avaliar com precisão esse tipo de desfecho.

Relatório Preliminar

No estudo de extensão de 48 semanas, Patriquin et al.[33] e no estudo de extensão de três anos, Castro et al.[40], a evidência parte de baixa certeza, por se tratar de estudo observacional não randomizado, e foi rebaixada adicionalmente, sobretudo por risco de viés, evidência indireta e imprecisão, resultando em certeza muito baixa para os desfechos avaliados.

Relatório Preliminar

Quadro A2. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico entre pegcetacoplana *vs* eculizumabe (fase 3, seguimento: 16 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**PEG/ECU**			
Transfusões										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	41/39	35/41 (85%) vs 6/39 (15%); diferença absoluta: 63 pontos percentuais (IC95% 48 a 77)	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Níveis de hemoglobina										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	41/39	Diferença média ajustada: 3,84 g/dL (IC95% 2,33 a 5,34)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Níveis de LDH										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	grave[b]	nenhum	41/39	Diferença média ajustada: −5,0 U/L (IC95% −181,3 a 172,0)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Contagem de reticulócitos										

Relatório Preliminar

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**PEG/ECU**			
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	41/39	Diferença média ajustada: −164,0 ×10^9/L (IC95% −189,9 a −137,3)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Fadiga (FACIT-F)										
1	estudos clínicos	grave[C]	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	41/39	Diferença média ajustada: 11,9 pontos (IC95% 5,49 a 18,25	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	grave[d]	nenhum	41/39	36/41 (88%) vs 34/39 (87%)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	grave[d]	nenhum	41/39	7/41 (17%) vs 6/39 (15%)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; PEG = pegcetacoplana; LDH = lactato desidrogenase; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.
Explicações:
a. *downgrading* de um nível, devido à evidência indireta, uma vez que o estudo incluiu população mais restrita do que a definida na pergunta de pesquisa, composta por pacientes adultos com HPN, anemia persistente e uso estável prévio de eculizumabe;
b. *downgrading* de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude e inclui efeitos compatíveis com ausência de diferença clinicamente relevante;

Relatório Preliminar

c. *downgrading* de um nível, devido ao risco de viés, por se tratar de desfecho subjetivo mensurado em estudo aberto, sem mascaramento;
d. *downgrading* de um nível, em razão do pequeno número de eventos e da baixa precisão da estimativa para desfechos de segurança.

Quadro A3. Avaliação da certeza de evidências a partir do estudo de extensão Patriquin et al.[33] (fase 3, seguimento: 48 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**PEG**			
Transfusões										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	64	49/64 (76,6%) permaneceram sem necessidade de transfusão	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Níveis de hemoglobina										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	64	Hemoglobina média de 8,7 g/dL no baseline do estudo parental, 11,5 g/dL na entrada do 307 OLE e 11,5 g/dL na semana 48	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Fadiga (FACIT-F)										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	64	FACIT-F médio de 31,5 no baseline do estudo parental, 41,1 na entrada do 307 OLE e 40,8 na semana 48	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Relatório Preliminar

Legenda: IC – Intervalo de confiança; PEG = pergcetacoplana; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.
Explicações:
a. *downgrading* de um nível, devido ao risco de viés sério, considerando que se trata de estudo de extensão aberto, sem comparador concorrente, com importante potencial de viés de seleção e confundimento, conforme avaliação pelo ROBINS-I.
b. *downgrading* de um nível, devido à evidência indireta, uma vez que os resultados derivam de fase de extensão, em população selecionada de participantes que completaram o estudo prévio e permaneceram em seguimento, sem comparação direta com eculizumabe.
c. *downgrading* de um nível, devido à imprecisão, em razão do pequeno número de participantes, da ausência de estimativa comparativa formal e da natureza predominantemente descritiva dos resultados.

Relatório Preliminar

Quadro A4. Avaliação da certeza de evidências a partir do estudo de extensão Castro et al.[40] (fase 3, seguimento: 3 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	PEG			
Transfusões										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	35/41 (85%) vs 6/39 (15%); diferença absoluta: 63 pontos percentuais (IC95% 48 a 77)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Níveis de hemoglobina										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	Diferença média ajustada: 3,84 g/dL (IC95% 2,33 a 5,34)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Níveis de LDH										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	Diferença média ajustada: −5,0 U/L (IC95% −181,3 a 172,0)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Contagem de reticulócitos										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	Diferença média ajustada: −164,0 ×10^9/L (IC95% −189,9 a −137,3)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE

Relatório Preliminar

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**PEG**			
Fadiga (FACIT-F)										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	Diferença média ajustada: 11,9 pontos (IC95% 5,49 a 18,25	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	36/41 (88%) vs 34/39 (87%)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	estudos clínicos	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	80	7/41 (17%) vs 6/39 (15%)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; PEG = pergcetacoplana; LDH = lactato desidrogenase; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.
Explicações:
a. *downgrading* de um nível, devido ao risco de viés sério, considerando tratar-se de análise de extensão aberta, sem comparador concorrente, com importante potencial de confundimento, viés de seleção e perdas ao longo do seguimento;
b. *downgrading* de um nível, devido à evidência indireta, uma vez que os resultados derivam de seguimento de longo prazo em população selecionada da coorte PEGASUS, sem comparação direta contemporânea com eculizumabe;
c. *downgrading* de um nível, devido à imprecisão, em razão da natureza predominantemente descritiva dos resultados, da ausência de estimativas comparativas formais e da redução progressiva do número de participantes avaliados ao longo do seguimento.

Relatório Preliminar

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A3. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

Título	Motivo de exclusão
Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Tipo de publicação
Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review on efficacy and safety.	População divergente
Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Its use, its clinical effectiveness, and its influence on health-related quality of life and productivity.	Tipo de publicação
Efficacy, Safety, and Quality of Life of Pegcetacoplan in Japanese Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated within the Phase 3 PEGASUS Trial	População divergente
Results of the Pegasus Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
CT-286: results of the PEGASUS Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Results of the PEGASUS phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
Results of the pegasus phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the c3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
Pegcetacoplan treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and baseline hemoglobin levels at or above 10 grams per deciliter: a post hoc analysis	Tipo de publicação
Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL	Tipo de publicação
MDS-112 Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL	Tipo de publicação
MDS-111 Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Two Phase 3 Clinical Trials	Tipo de publicação
Hemoglobin, lactate dehydrogenase, and facit-fatigue normalization rates in patients treated with pegcetacoplan: results from the pegasus and prince phase 3 clinical trials	Tipo de publicação
Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-treated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação

RESULTS OF THE PEGASUS PHASE 3 RANDOMIZED TRIAL DEMONSTRATING SUPERIORITY OF THE C3 INHIBITOR PEGCETACOPLAN COMPARED TO ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA	Tipo de publicação
Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 Pegasus Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Results of the pegasus phase III randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
MDS-136 Rapid Time to a Clinically Meaningful Response in FACIT-Fatigue Scores With Pegcetacoplan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: a Kaplan-Meier Analysis from the PEGASUS Trial	Tipo de publicação
Reduced Iron Overload with Pegcetacoplan Treatment in Eculizumab-Experienced Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Desfecho divergente
Efficacy and Safety Is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for up to 3 Years	Tipo de publicação
Rapid time to a two-level improvement in FACIT-Fatigue individual item scores with pegcetacoplan in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a Kaplan-Meier analysis from the PEGASUS trial	Tipo de publicação
Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the pegasus phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab	Tipo de publicação
Effect of Pegcetacoplan on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Pegasus Phase 3 Trial Comparing Pegcetacoplan to Eculizumab	Tipo de publicação
Pegcetacoplan is superior to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria regardless of prior transfusion requirement	População divergente
Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analysis of data from a phase 3 randomized trial (PEGASUS)	Tipo de publicação
Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analysis of data from a phase 3 randomized trial (PEGASUS)	Tipo de publicação
Improvements in hematologic markers and decreases in fatigue with pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and mild or moderate anemia (hemoglobin â‰¥10 g/dL) who had received eculizumab or were naive to complement inhibitors	População divergente
Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	População divergente
3113 â€“ FORTY-EIGHT WEEK EFFICACY AND SAFETY OF PEGCETACOPLAN IN ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AND SUBOPTIMAL RESPONSE TO PRIOR ECULIZUMAB TREATMENT	Tipo de publicação
Pegcetacoplan treatment meaningfully improves quality of life and fatigue in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from two phase 3 clinical trials	Tipo de publicação
Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: week 48 of PEGASUS phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab	Tipo de publicação

Improvements in fatigue correlate with changes in clinical and hematological outcomes: post hoc analyses from the pegasus study	Tipo de publicação
Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients: an Extension Study	Tipo de publicação
Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: week 48 of pegasus phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab	Tipo de publicação
Clinically meaningful and long-term improvements in fatigue with the C3 inhibitor pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post-hoc analyses from the pegasus study week 48	Tipo de publicação
Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment	Tipo de publicação
Clinically meaningful and long-term improvements in fatigue with the c3 inhibitor pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a post hoc analysis from the PEGASUS trial at week 48	Tipo de publicação
Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment	Tipo de publicação
MDS-124: patients with Improved Clinical Disease Parameters Also Display Improved Fatigue Following Pegcetacoplan Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: post Hoc Analyses from the PEGASUS Trial at Week 48	Tipo de publicação
3117 â€“ CATEGORIZED HEMATOLOGIC RESPONSE TO PEGCETACOPLAN VERSUS ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: POST HOC ANALYSIS OF PEGASUS PHASE 3 RANDOMIZED TRIAL DATA	Tipo de publicação
MDS-134: efficacy and Safety at 48 Weeks of Pegcetacoplan in Adult Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Prior Eculizumab Treatment	Tipo de publicação
Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment	Tipo de publicação
NORMALIZATION OF HEMATOLOGIC AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MARKERS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH PEGCETACOPLAN AND BASELINE HEMOGLOBIN AT OR ABOVE 10 G/DL	Tipo de publicação
Die Behandlung mit Pegcetacoplan fÃ¼hrt zu klinisch relevanten Verbesserungen der LebensqualitÃ¤t und Fatigue bei Patienten mit paroxysmaler nÃ¤chtlicher HÃ¤moglobinurie: ergebnisse von zwei Phase 3 Studien	Tipo de publicação
Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analysis of pegasus phase 3 randomized trial data	Tipo de publicação
Long-term effects in subgroups of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan versus eculizumab: 48-week analysis of pegasus phase 3 trial	Tipo de publicação
Improvements in Fatigue and Physical Function Evaluated Through Changes in Clinical Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: post-HOC Analyses from the Pegasus Study	Tipo de publicação
Post Hoc Analysis of the Effect of Pegcetacoplan Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Baseline Hemoglobin Levels Greater Than 10 Grams per Deciliter	Tipo de publicação

Versão preliminar

Categorized Hematologic Response to Pegcetacoplan and Correlations with Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: post Hoc Analysis of Data from Phase 1b, Phase 2a, and Phase 3 Trials	Tipo de publicação
Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison.	Tipo de publicação
Real-world clinical outcomes and treatment response in complement inhibitor experienced and naÃ¯ve PNH patients prescribed pegcetacoplan in Europe and Canada	Tipo de publicação
Real-world evidence of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A nationwide Italian study	Tipo de publicação
Report from the COMPLETE Study on Pegcetacoplan Real-World- Effectiveness in Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH)	Tipo de publicação
Injection-Site-Reactions in Adults With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Receiving Subcutaneous Pegcetacoplan for Up to 3 Years	Tipo de publicação
Characterisation of Clinically Significant Breakthrough Haemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan	Tipo de publicação
EFFICACY AND SAFETY IS MAINTAINED IN ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA RECEIVING PEGCETACOPLAN FOR UP TO 3 YEARS	Tipo de publicação
Real-World Study of US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan	Tipo de publicação
Efficacy and Safety is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for Up to 3 Years	Tipo de publicação
REAL-WORLD EXPERIENCE of PEGCETACOPLAN TREATMENT in PATIENTS with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) with UNSATISFACTORY RESPONSE to PREVIOUS THERAPEUTIC APPROACHES	Tipo de publicação
LONG-TERM OUTCOMES of PEGCETACOPLAN TREATMENT in PATIENTS with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA and BASELINE HEMOGLOBIN LEVELS GREATER THAN 10 GRAMS per DECILITER	Tipo de publicação
INJECTION SITE REACTIONS in ADULT PATIENTS with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO RECEIVED SUBCUTANEOUS PEGCETACOPLAN MONOTHERAPY for UP to 3 YEARS	Tipo de publicação
CHARACTERIZATION of CLINICALLY SIGNIFICANT BREAKTHROUGH HEMOLYSIS in PATIENTS with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED with PEGCETACOPLAN	Tipo de publicação
Improvements in Hemoglobin and Cognitive Function from Opera: A Real-World Study of Pegcetacoplan Treatment in US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Early Hemoglobin and Quality-of-Life Trends from OPERA: A Real-World Study of Pegcetacoplan Treatment in US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
INCREASED D-DIMER NORMALIZATION AND REDUCED INCIDENCE OF THROMBOSIS IN PEGCETACOPLANTREATED PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: WEEK 48 INTERIM RESULTS FROM THE 307 LONG-TERM EXTENSION STUDY	Tipo de publicação
PCR284 Fatigue and Health-Related Quality of Life in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): A Post-Hoc Analysis of Pegcetacoplan Pegasus Facit-Fatigue Trial Data	Tipo de publicação

Pegcetacoplan Corrects Hyperbilirubinemia in Both Untreated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and in Patients with PNH Who Previously Received Eculizumab	Tipo de publicação
Health-Related Quality of Life Reported Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Impact of Treatment with Pegcetacoplan and C5-Inhibitors	Tipo de publicação
Early Experience and Patient Characteristics from Opera: A Real-World Study of Pegcetacoplan Treatment	Tipo de publicação
Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Pegcetacoplan treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and baseline hemoglobin levels at or above 10 grams per deciliter: A post hoc analysis	Tipo de publicação
Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL	Tipo de publicação
Sem título. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 7.–10. Oktober 2022, Wien: Abstracts	Tipo de publicação
Sem título. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 7.–10. Oktober 2022, Wien: Abstracts	Tipo de publicação
Sem título. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 7.–10. Oktober 2022, Wien: Abstracts	Tipo de publicação
Pegcetacoplan Treatment In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria And Baseline Haemoglobin Levels At Or Above 10 g /d l	Tipo de publicação
Effect of Pegcetacoplan on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Pegasus Phase 3 Trial Comparing Pegcetacoplan to Eculizumab	Tipo de publicação
Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Superiority of Pegcetacoplan Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Regardless of Prior Transfusion Requirement: Analysis at 16-weeks of PEGASUS Phase 3 Randomized Trial	Tipo de publicação
Effect of Pegcetacoplan on Quality of Life in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Pegasus Phase 3 Trial Comparing Pegcetacoplan to Eculizumab	Tipo de publicação
Results of the pegasus phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Tipo de publicação
CT-286: Results of the PEGASUS Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Tipo de publicação
Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction.	População divergente

APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés do ensaio clínico PEGASUS[25] é apresentada na figura A1, sendo que, de forma global, os desfechos hemoglobina, LDH, reticulócitos, transfusões, eventos adversos e eventos adversos graves foram julgados como apresentando algumas preocupações, enquanto o desfecho fadiga avaliado pelo FACIT-F foi classificado como de alto risco de viés, sobretudo em razão da vulnerabilidade da mensuração subjetiva em estudo aberto.

No domínio referente ao processo de randomização, todos os desfechos foram classificados como apresentando algumas preocupações, uma vez que, embora o estudo informe randomização 1:1 com estratificação, não descreve de forma detalhada o método de geração da sequência aleatória nem o mecanismo de ocultação da alocação. No domínio de desvios das intervenções pretendidas, os desfechos laboratoriais objetivos, como hemoglobina, LDH e reticulócitos, assim como os eventos adversos graves, foram considerados de baixo risco de viés, por serem menos suscetíveis à influência do caráter aberto do estudo; em contrapartida, os desfechos transfusões, fadiga e eventos adversos gerais foram classificados com algumas preocupações, tendo em vista que o delineamento aberto pode influenciar tanto a conduta clínica, como a indicação transfusional, quanto o relato de sintomas e eventos adversos. No domínio de dados de desfecho ausentes, a maioria dos desfechos foi julgada como de baixo risco, pois o estudo apresentou seguimento praticamente completo durante as 16 semanas do período randomizado; para o desfecho hemoglobina, contudo, foram identificadas algumas preocupações, em razão da censura dos valores obtidos após transfusão na análise principal e da ocorrência de descontinuações no grupo pegcetacoplana, ainda que os autores tenham apresentado análise de suporte com todos os dados observados.

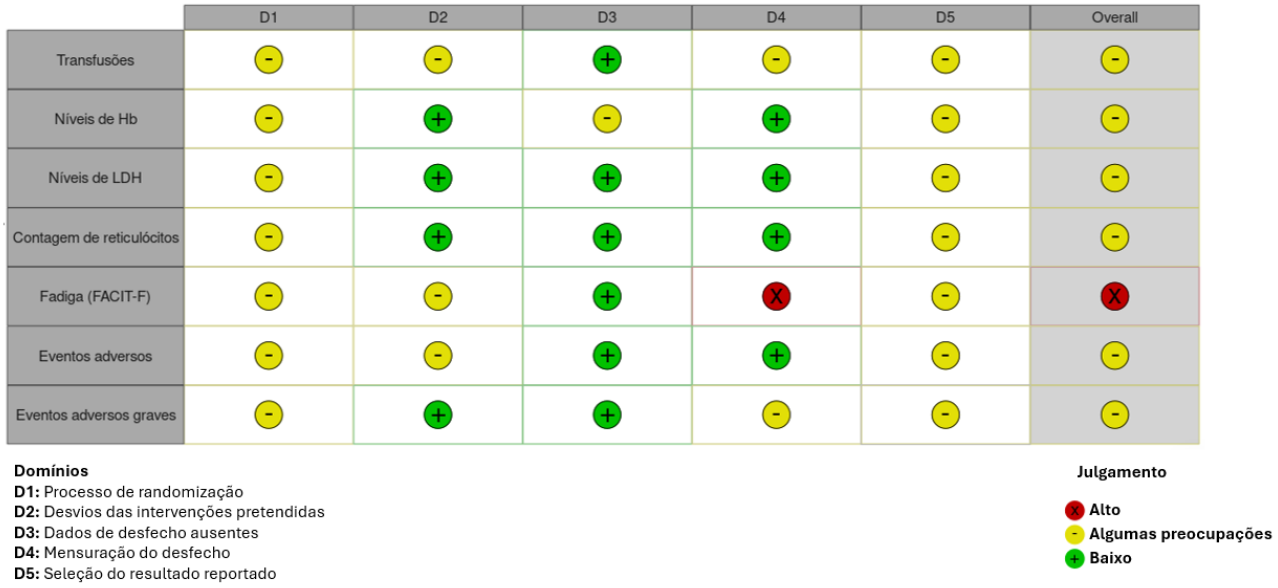
No domínio de mensuração do desfecho, os desfechos laboratoriais objetivos, bem como os eventos adversos graves, foram considerados de baixo risco, por dependerem de medidas objetivas e menos influenciáveis pela ausência de mascaramento; o desfecho transfusões e os eventos adversos gerais foram classificados com algumas preocupações, uma vez que podem sofrer influência da conduta clínica e da detecção diferencial em estudo aberto; já o desfecho fadiga, mensurado pela escala FACIT-F, foi classificado como de alto risco de viés, por se tratar de medida subjetiva autorrelatada em um ensaio sem cegamento. Por fim, no domínio referente à seleção do resultado reportado, todos os desfechos foram classificados como apresentando algumas preocupações, uma vez que, embora os desfechos principais tenham sido descritos e

Relatório Preliminar

organizados em hierarquia analítica, não está disponível de forma integral todos os detalhes do plano estatístico previamente definido.

Relatório Preliminar

Figura A1. Avaliação do risco de viés do ECR PEGASUS pela ROB-2.



Os demais estudos são os dois estudos de extensão: Patriquin et al.[33] sendo a extensão de 48 semanas e Castro et al. (2025), sendo a extensão de três anos; que foram avaliados com uso da ferramenta ROBINS-I, considerando os 6 domínios aplicáveis: viés por confundimento, viés na seleção dos participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvios das intervenções pretendidas, viés devido a dados ausentes e viés na mensuração dos desfechos.

Para o estudo de Patriquin et al.[33], de forma global, os desfechos níveis de hemoglobina, fadiga (FACIT-F) e transfusões evitadas foram julgados como de risco sério de viés, conforme é apresentado na Figura A2. Para hemoglobina, esse julgamento decorre principalmente da ausência de comparador concorrente e da seleção de participantes em uma fase de extensão aberta. Para fadiga, soma-se a natureza subjetiva do desfecho em estudo não cegado. Para transfusões evitadas, além dessas limitações estruturais, pesam a dependência de decisão clínica e a possibilidade de influência de condutas assistenciais ao longo do seguimento. Assim, os resultados de Patriquin et al. (2024) são mais adequados para descrever a manutenção de resposta em longo prazo do que para sustentar inferência causal robusta.

No domínio D1, risco de viés devido ao confundimento, os três desfechos foram julgados como de risco sério, porque o estudo não dispõe de grupo comparador concorrente e avalia pacientes em fase aberta, após conclusão de estudo prévio, em contexto no qual a evolução clínica observada pode refletir não apenas o efeito da pegcetacoplana, mas também seleção de pacientes com melhor resposta prévia, maior tolerabilidade,

Relatório Pre

menor gravidade residual e influência de condutas clínicas concomitantes. Como se trata de extensão de ensaio, a ausência de controle simultâneo compromete substancialmente a interpretação causal para hemoglobina, FACIT-F e transfusões.

No domínio D2, risco de viés na classificação das intervenções, os três desfechos foram classificados como de baixo risco, pois a intervenção recebida foi claramente identificada. Os pacientes do estudo 307 OLE receberam pegcetacoplana, com esquema posológico descrito no protocolo, e não há indício de erro relevante de classificação quanto à intervenção efetivamente administrada.

No domínio D3, risco de viés na seleção de participantes, os três desfechos também foram julgados como de risco sério. O ingresso no estudo 307 OLE foi restrito a pacientes que haviam participado previamente de estudo com pegcetacoplana e que, segundo avaliação clínica, tinham potencial benefício com a continuidade ou introdução do tratamento, além de tolerabilidade considerada aceitável. Pacientes que haviam descontinuado previamente a pegcetacoplana não eram elegíveis. Esse mecanismo favorece seleção de uma coorte enriquecida por respondedores e tolerantes ao tratamento, reduzindo a representatividade e aumentando o risco de viés de seleção para todos os desfechos avaliados.

No domínio D4, risco de viés devido a dados faltantes, os três desfechos foram classificados como de risco moderado. Embora a maioria dos pacientes da coorte PEGASUS tenha ingressado no estudo 307 OLE, houve perdas e descontinuações ao longo do seguimento. Além disso, o estudo informa que não houve imputação de dados faltantes, e que, em algumas análises categóricas, pacientes com dados ausentes ou transfusão recente foram considerados não respondedores. Essa abordagem reduz parcialmente o risco de superestimação, mas não elimina a possibilidade de que as perdas tenham ocorrido de forma relacionada ao prognóstico ou à resposta ao tratamento.

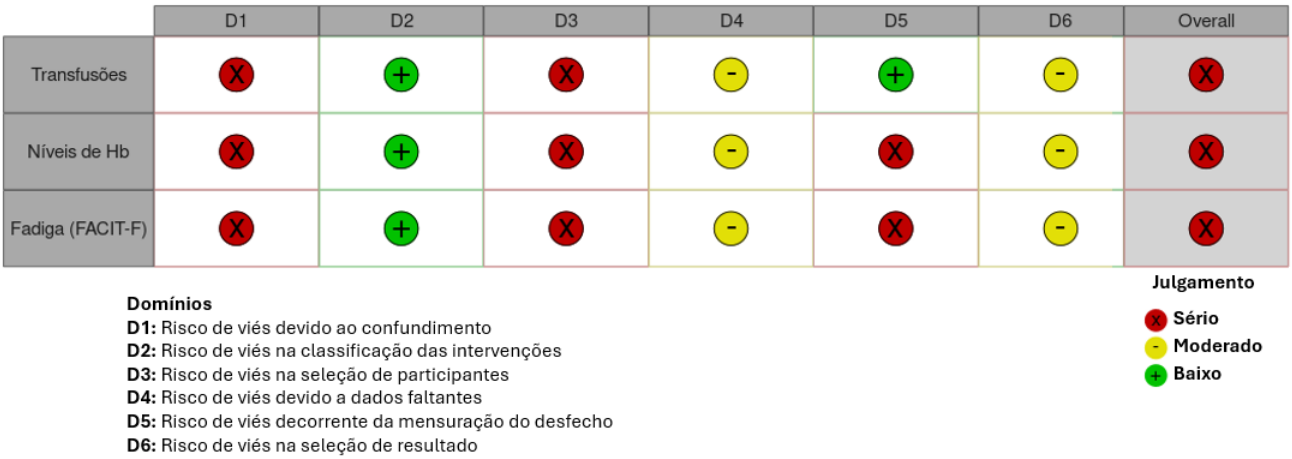
No domínio D5, risco de viés decorrente da mensuração do desfecho, os níveis de hemoglobina foram classificados como de baixo risco, por se tratar de medida laboratorial objetiva. Já os desfechos fadiga (FACIT-F) e transfusões evitadas foram classificados como de risco sério. No caso do FACIT-F, isso se deve ao fato de ser um desfecho subjetivo, autorrelatado, mensurado em estudo aberto e sem comparador concorrente. No caso das transfusões, embora a transfusão em si seja um evento objetivo, sua indicação depende de decisão clínica e do padrão local de cuidado, o que introduz potencial importante de subjetividade e variabilidade em um contexto não mascarado.

No domínio D6, risco de viés na seleção de resultado, os três desfechos foram classificados como de risco moderado. O estudo apresenta os desfechos de interesse de forma consistente com seus objetivos, mas,

Relatório Preliminar

como em muitos estudos de extensão, não há no artigo demonstração completa e verificável de todas as especificações analíticas prévias para cada resultado apresentado, sobretudo para análises derivadas e categóricas, o que mantém alguma incerteza quanto à seleção do resultado reportado.

Figura A2. Avaliação do risco de viés do estudo de extensão Patriquin et al.[33] pela ROBINS-I.



Para o estudo de Castro et al.[40], de forma global, todos os desfechos foram julgados como de risco sério de viés, conforme é apresentado na Figura A3. Para os desfechos de eficácia longitudinal, como hemoglobina, LDH, reticulócitos, bilirrubina indireta, FACIT-F e transfusões, esse julgamento decorre principalmente da ausência de comparador, do viés de seleção inerente ao seguimento de longo prazo e do impacto de dados faltantes ao longo das 156 semanas. Para os desfechos de segurança, embora a mensuração de alguns eventos seja mais objetiva, persistem limitações estruturais importantes relacionadas ao desenho aberto, à seleção dos participantes e à ausência de grupo controle. Assim, os resultados desse estudo são mais apropriados para documentar durabilidade descritiva de resposta e caracterização de segurança em longo prazo do que para sustentar inferência causal robusta.

No domínio D1, risco de viés devido ao confundimento, todos os desfechos foram classificados como de risco sério, porque o estudo não dispõe de grupo comparador concorrente e combina informações de longo prazo de pacientes que já haviam iniciado pegcetacoplana em diferentes momentos. Mesmo quando se

restringe a análise à população PEGASUS, não é possível dissociar com segurança o efeito da intervenção de fatores como resposta prévia ao tratamento, gravidade residual da doença, uso de medidas de resgate, transição para subestudo de dose intensiva, comorbidades intercorrentes e decisões clínicas ao longo do seguimento.

No domínio D2, risco de viés na classificação das intervenções, todos os desfechos foram classificados como de baixo risco, pois a intervenção foi claramente definida. O artigo especifica que a análise foi alinhada ao início da pegcetacoplana para eficácia e ao início da monoterapia com pegcetacoplana para segurança, com descrição adequada da exposição e da população PEGASUS.

No domínio D3, risco de viés na seleção de participantes, todos os desfechos foram classificados como de risco sério. O próprio artigo reconhece essa possibilidade, uma vez que os pacientes que mais provavelmente permaneceram no seguimento e ingressaram na extensão foram aqueles que se beneficiaram da pegcetacoplana e não apresentaram problemas importantes de segurança. Além disso, parte dos pacientes saiu da coorte por transição para produto comercial ou para subestudo de dose intensiva, o que reduz progressivamente a população observada nas avaliações tardias e torna a amostra de longo prazo menos representativa da população original do PEGASUS.

No domínio D4, risco de viés devido a dados faltantes, os desfechos de hemoglobina, LDH, reticulócitos, bilirrubina indireta, FACIT-F e transfusões foram classificados como de risco sério, porque o artigo mostra declínio importante do número de pacientes avaliados ao longo do seguimento de até 156 semanas na população PEGASUS, inclusive por retirada, transição para produto comercial e passagem para subestudo de dose intensiva. Os autores afirmam que algumas flutuações observadas nas curvas, especialmente de LDH, podem decorrer justamente dessas mudanças no número de pacientes e da exclusão de dados após transição para dose intensiva.

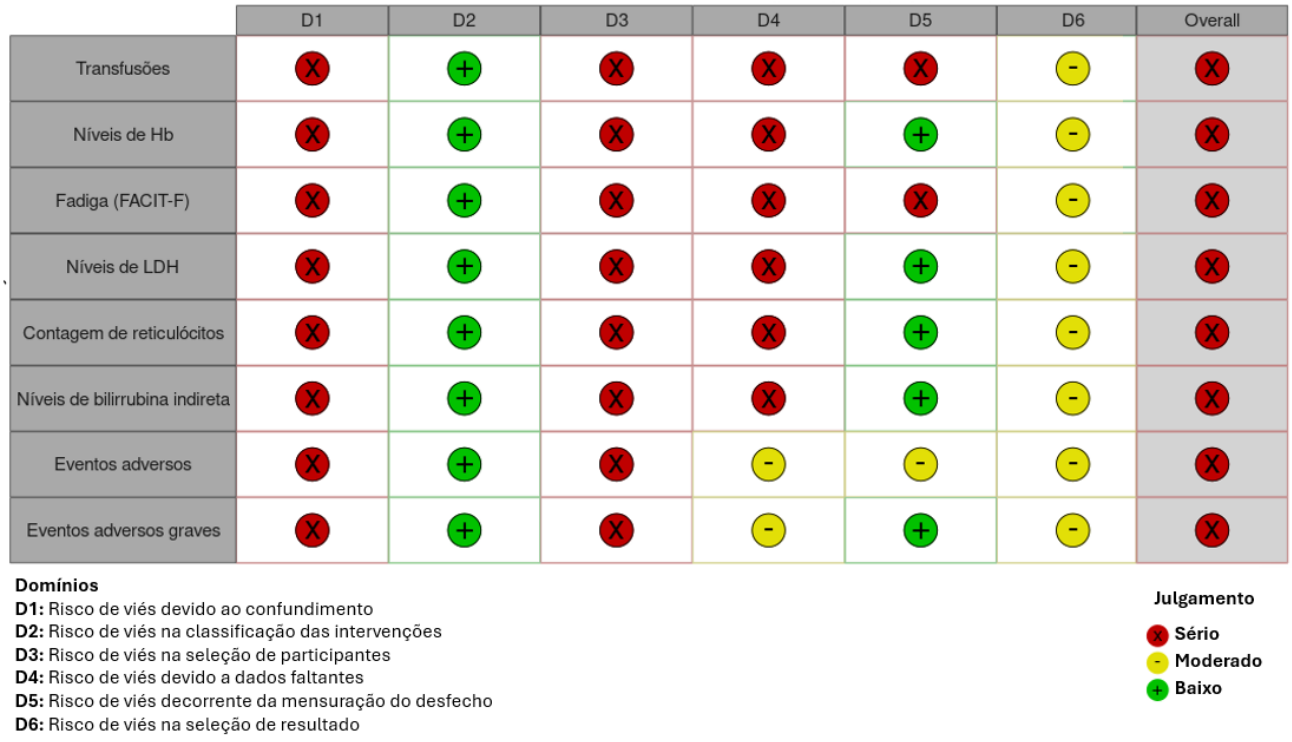
No domínio D5, risco de viés decorrente da mensuração do desfecho, os desfechos laboratoriais hemoglobina, LDH, reticulócitos e bilirrubina indireta foram classificados como de baixo risco, por se tratarem de medidas objetivas. O desfecho fadiga (FACIT-F) foi classificado como de risco sério, por ser um desfecho subjetivo, autorrelatado, em estudo aberto e sem comparador concorrente. O desfecho transfusões evitadas também foi classificado como de risco sério, pois a decisão transfusional foi informada pelo padrão de cuidado, diretrizes locais e necessidades do paciente, o que introduz variabilidade clínica e potencial subjetividade em contexto não cegado. Para eventos adversos, o risco foi julgado moderado, pois parte desses eventos depende de notificação clínica e julgamento do investigador, inclusive quanto à gravidade e relação com o tratamento.

Relatório Preliminar

Já eventos adversos graves foram classificados como de baixo risco, por corresponderem a eventos clinicamente mais objetivos e menos suscetíveis a erro importante de mensuração.

No domínio D6, risco de viés na seleção de resultado, todos os desfechos foram classificados como de risco moderado. O estudo descreve previamente os principais desfechos de eficácia e segurança e os apresenta de forma coerente com os objetivos da análise integrada. Entretanto, os resultados são predominantemente descritivos, com forte dependência de representação gráfica, recortes por população parental e definições pós hoc para alguns eventos. Além disso, o artigo não oferece verificação completa, no corpo principal, de todas as especificações analíticas prévias para cada análise apresentada.

Figura A3. Avaliação do risco de viés do estudo de extensão Castro et al.[40] pela ROBINS-I.



Preliminar

APÊNDICE 5 – Análise de sensibilidade da Avaliação econômica e AIO desenvolvidos pelo demandante

Aqui apresentam-se as análises de sensibilidade desenvolvidas pelo demandante em relação à análise econômica (comparando-se pegcetacoplana com eculizumabe e ravulizumabe), assim como as análises de sensibilidade da AIO para ambos os cenários propostos pelo demandante e com inclusão dos custos do dispositivo de administração do medicamento.

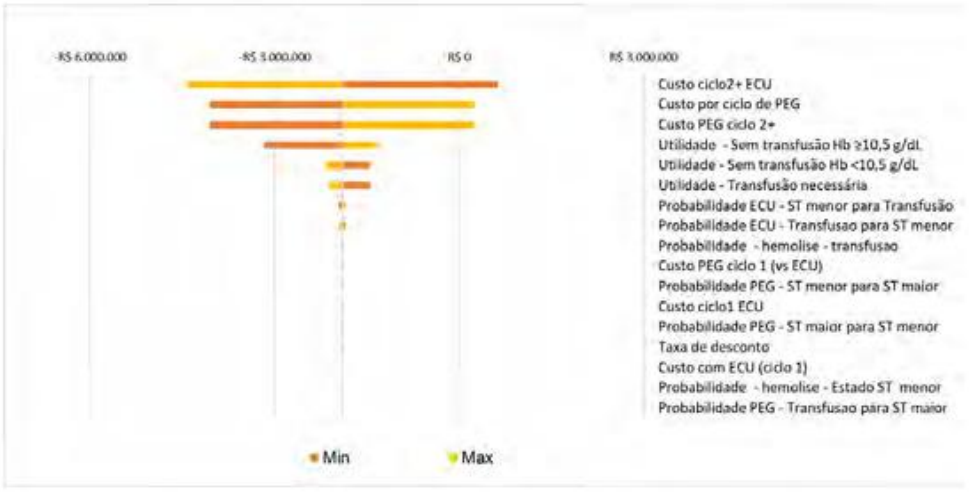


Figura A4- Representação da análise de sensibilidade determinística comparando Pegcetacoplana e Eculizumabe (pág.106-Dossiê do demandante)

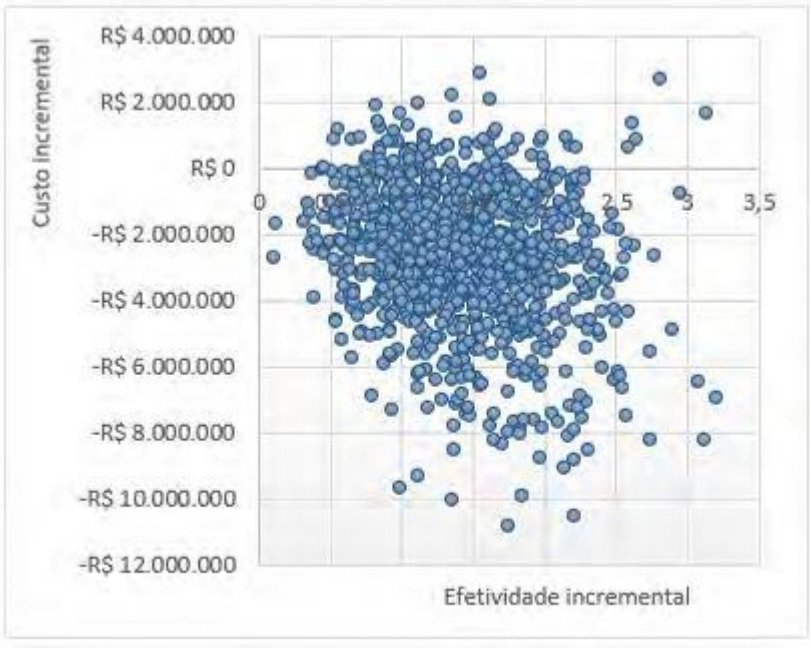


Figura A5- Representação gráfica da análise de sensibilidade probabilística comparando Pegcetacoplana e Eculizumabe (pág.106- Dossiê do demandante).

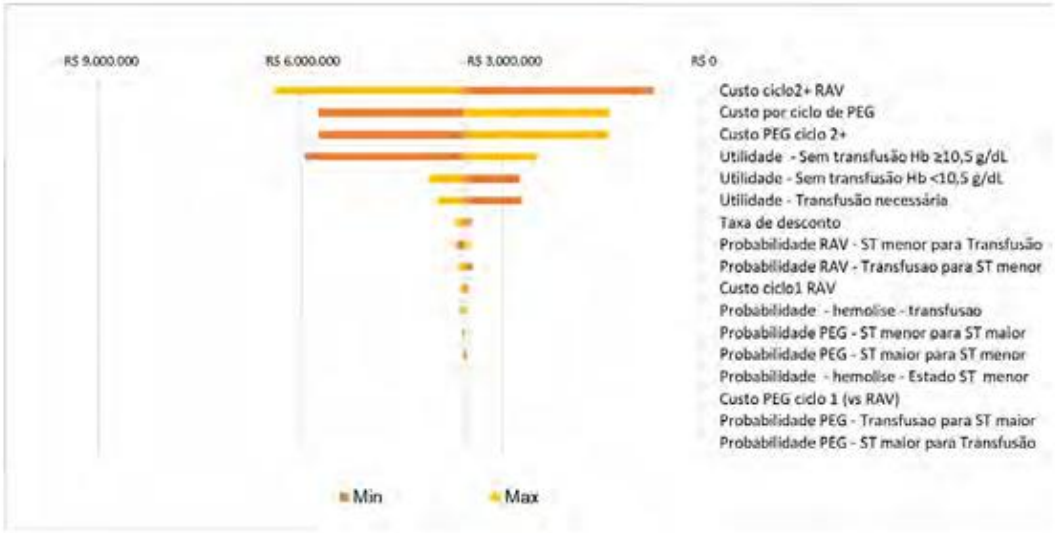


Figura A6- Representação da análise de sensibilidade determinística comparando Pegcetacoplana e Ravulizumabe (pág.107-Dossiê do demandante)

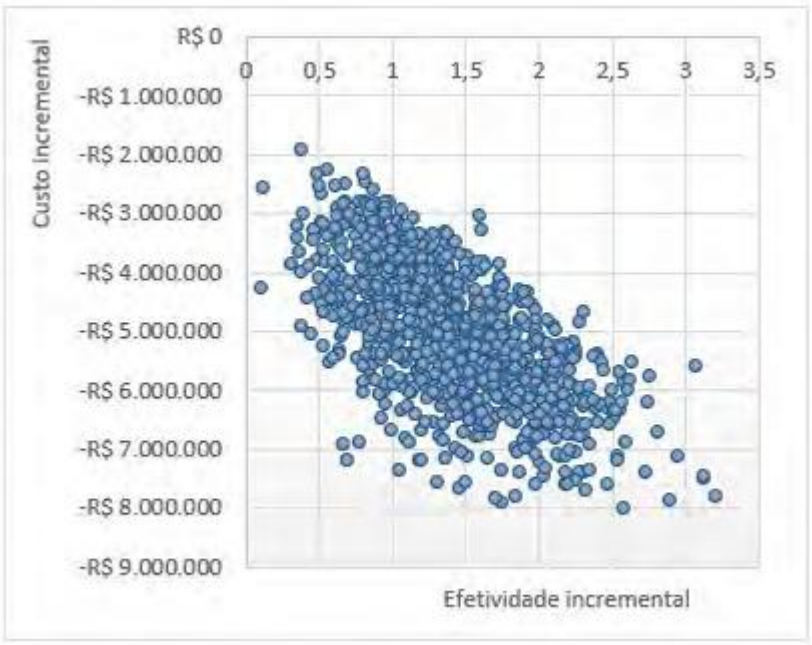


Figura A7- Representação da análise de sensibilidade probabilística comparando Pegcetacoplana e Ravulizumabe (pág.108-Dossiê do demandante)

Quadro A4-Análise de sensibilidade probabilística para AIO, cenário 1 (página 113 do Dossiê do demandante).

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

Quadro A5- Análise de sensibilidade probabilística para AIO, cenário 2 (páginas 113 e 114 do Dossiê do demandante).

Custos (R$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário Atual	294.738.113,06	266.091.626,94	268.575.693,73	269.669.486,39	272.301.793,90	1.371.376.714,01
Cenário 2	262.841.904,19	239.979.531,62	242.165.967,95	243.133.398,34	245.381.933,49	1.233.502.735,58
Impacto incremental	-31.896.208,87	-26.112.095,33	-26.409.725,77	-26.536.088,05	-26.919.860,41	-137.873.978,43
IC95% inf	-31.896.245,80	-26.112.132,52	-26.409.763,39	-26.536.125,89	-26.919.898,73	-137.874.166,34
IC95% sup	-31.896.171,94	-26.112.058,13	-26.409.688,16	-26.536.050,21	-26.919.822,08	-137.873.790,53

Quadro A6- Análise de sensibilidade considerado a introdução do custo do dispositivo de infusão do medicamento para o cenário 1 (página 114 do Dossiê do demandante).

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

Relatório Preliminar



Relatório Preliminar