

Brasília, DF | Maio de 2026

# Relatório de **recomendação**

---

MEDICAMENTO

**Ravulizumabe, crovalimabe,  
pegcetacoplane e iptacopana**  
no tratamento de indivíduos com  
Hemoglobinúria Paroxística Noturna

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Doenças Raras (NATS Raras)

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Camila Felix Fortis

Ana Paula Pedroso Junges

Cecilia de Oliveira Carvalho Faria

Alícia Dorneles Dornelles

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde  
(CCATES/UFGM)

Adson José Moreira

Álex Brunno do Nascimento Martins

Ana Clara Silva Mendes

Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça

Letícia Helena Fernandes Fujii

Lívia Silva Nassif

Mariana Pugirá Galvão

Marina Nascimento Silva

Walisson Braga Moreira

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Alvares-Teodoro

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

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Karine Medeiros Amaral

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

#### **Patentes**

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

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

#### **Perspectiva do Paciente**

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

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

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

**Revisão**

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

Teresa Raquel Tavares Serejo - - 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

## Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

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

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 1.</b> Fluxograma de diagnóstico da HPN .....                                                                                                           | 20  |
| <b>Figura 2.</b> Estados de saúde e dinâmica de transição dos pacientes no modelo de ACU elaborado .....                                                          | 68  |
| <b>Figura 3.</b> Gráfico de tornado com o resultado da análise de sensibilidade determinística.....                                                               | 75  |
| <b>Figura 4.</b> Análise de sensibilidade probabilística .....                                                                                                    | 75  |
| <b>Figura 5.</b> Casos de HPN reportados entre 2008 e 2018 no Brasil.....                                                                                         | 78  |
| <b>Figura 6.</b> Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF .....                                                                         | 79  |
| <b>Figura 7.</b> Resposta hematológica ao tratamento com eculizumabe no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) <sup>76</sup> ..                               | 81  |
| <b>Figura 8.</b> Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes <i>naive</i> .....                                                              | 86  |
| <b>Figura 9.</b> Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes <i>naive</i> .....                                                             | 88  |
| <b>Figura 10.</b> Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes iC5 <i>experienced</i> estáveis .....                                          | 94  |
| <b>Figura 11.</b> Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes iC5 <i>experienced</i> estáveis .....                                         | 95  |
| <b>Figura 12.</b> Impacto orçamentário de 5 anos por tipo de custo no cenário proposto 1 (incorporação de iptacopana com preço com desconto do eculizumabe) ..... | 112 |
| <b>Figura 13.</b> Impacto orçamentário da incorporação de iptacopana.....                                                                                         | 117 |
| <b>Figura 14.</b> Impacto orçamentário da incorporação de pegcetacoplana .....                                                                                    | 117 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia eculizumabe. ....                                                         | 24 |
| <b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia ravulizumabe.....                                                         | 25 |
| <b>Quadro 3.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia crovalimabe.....                                                          | 27 |
| <b>Quadro 4.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia pegcetacoplana. ....                                                      | 28 |
| <b>Quadro 5.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia iptacopana. ....                                                          | 29 |
| <b>Quadro 6.</b> Síntese das tecnologias para o tratamento da HPN.....                                                                 | 30 |
| <b>Quadro 7.</b> Custo unitário das tecnologias avaliadas. ....                                                                        | 31 |
| <b>Quadro 8.</b> Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparador, "outcomes" [desfechos], "study design" [tipo de estudo]).<br>..... | 32 |
| <b>Quadro 9.</b> Caracterização dos ECR com pacientes <i>naive</i> .....                                                               | 33 |
| <b>Quadro 10.</b> Caracterização dos estudos com pacientes iC5 <i>experienced</i> estáveis. ....                                       | 35 |
| <b>Quadro 11.</b> Caracterização dos estudos com pacientes iC5 <i>experienced</i> com resposta clínica inadequada.....                 | 36 |
| <b>Quadro 12.</b> Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos <i>naive</i> .....                                         | 39 |
| <b>Quadro 13.</b> Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos iC5 <i>experienced</i> estáveis.....                       | 42 |
| <b>Quadro 14.</b> Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes <i>naive</i> .....                                        | 47 |
| <b>Quadro 15.</b> Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes iC5 <i>experienced</i> estáveis.....                      | 50 |
| <b>Quadro 16.</b> Características da avaliação econômica para o grupo <i>naive</i> .....                                               | 62 |
| <b>Quadro 17.</b> Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM .....                          | 64 |

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Quadro 18.</b> Resultado da ACM caso base .....                                                                                                                | 66  |
| <b>Quadro 19.</b> Resultado da ACM cenário 1.....                                                                                                                 | 66  |
| <b>Quadro 20.</b> Resultado da ACM cenário 2.....                                                                                                                 | 66  |
| <b>Quadro 21.</b> Características da ACU através do checklist CHEERS Task Force Report 2022.....                                                                  | 67  |
| <b>Quadro 22.</b> Probabilidades de transição utilizadas neste modelo econômico para iptacopana e pegcetacopana .....                                             | 70  |
| <b>Quadro 23.</b> Valores de utilidade e desutilidade utilizados na ACU elaborada.....                                                                            | 71  |
| <b>Quadro 24.</b> Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM .....                                                     | 72  |
| <b>Quadro 25.</b> Custos anuais dos tratamentos com os medicamentos envolvidos na ACU.....                                                                        | 72  |
| <b>Quadro 26.</b> Estimativa de custo com a transfusão de hemoderivados.....                                                                                      | 73  |
| <b>Quadro 27.</b> Estimativa de custos com o acompanhamento de pacientes com HPN .....                                                                            | 73  |
| <b>Quadro 28.</b> Resultado da análise de custo-utilidade .....                                                                                                   | 74  |
| <b>Quadro 29.</b> Classificação da resposta hematológica a inibidores do complemento conforme Risitano e colaboradores (2019) <sup>76</sup> .....                 | 80  |
| <b>Quadro 30.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com HPN, quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (add-on)..... | 122 |
| <b>Quadro 31.</b> Recomendações de agências internacionais de ATS para eculizumabe no tratamento da HPN.....                                                      | 127 |
| <b>Quadro 32.</b> Recomendações de agências internacionais de ATS para ravulizumabe no tratamento da HPN.....                                                     | 127 |
| <b>Quadro 33.</b> Recomendações de agências internacionais de ATS para crovalimabe no tratamento da HPN .....                                                     | 128 |
| <b>Quadro 34.</b> Recomendações de agências internacionais de ATS para pegcetacopana no tratamento da HPN.....                                                    | 130 |
| <b>Quadro 35.</b> Recomendações de agências internacionais de ATS para iptacopana no tratamento da HPN .....                                                      | 131 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Resultados de NMA para pacientes <i>naive</i> no modelo de efeitos aleatórios .....                                                                                                                                                    | 39 |
| <b>Tabela 2.</b> Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacopana a inibidores de C5 (População <i>Naive</i> ). .....                                                                                                     | 41 |
| <b>Tabela 3.</b> Resultados de NMA para pacientes <i>iC5 experienced</i> estáveis no modelo de efeitos aleatórios.....                                                                                                                                  | 42 |
| <b>Tabela 4.</b> Sumário dos resultados do estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL). ..... | 44 |
| <b>Tabela 5.</b> Sumário dos resultados do estudo PEGASUS para pegcetacopana versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL). .....                        | 44 |
| <b>Tabela 6.</b> Resultados da comparação indireta ancorada: pegcetacopana vs. iptacopana em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 .....                                                                                                  | 45 |
| <b>Tabela 7.</b> Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacopana a ravulizumabe em pacientes previamente tratados com inibidores de C5 .....                                                                             | 46 |
| <b>Tabela 8.</b> Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacopana a inibidores de C5 (População <i>Naive</i> ). .....                                                                                                     | 49 |
| <b>Tabela 9.</b> Sumário dos eventos indesejáveis no estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica                  |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| inferior a 10 g/dL).....                                                                                                                                                                                                                                  | 51  |
| <b>Tabela 10.</b> Sumário dos resultados de eventos indesejáveis do estudo PEGASUS para pegcetacoplane versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL). .... | 53  |
| <b>Tabela 11.</b> Faixas de peso dos pacientes com HPN.....                                                                                                                                                                                               | 63  |
| <b>Tabela 12.</b> Doses de tratamento anuais .....                                                                                                                                                                                                        | 64  |
| <b>Tabela 13.</b> Custos anuais de tratamento .....                                                                                                                                                                                                       | 65  |
| <b>Tabela 14.</b> Valores obtidos por meio da literatura selecionada .....                                                                                                                                                                                | 70  |
| <b>Tabela 15.</b> Parâmetros de hemoglobina e independência transfusional no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) <sup>77</sup> .....                                                                                                               | 81  |
| <b>Tabela 16.</b> Custos adicionais considerados na AIO para o grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada .....                                                                                                                                 | 82  |
| <b>Tabela 17.</b> População elegível (grupo <i>naive</i> ) ao tratamento com inibidores de C5.....                                                                                                                                                        | 83  |
| <b>Tabela 18.</b> Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo <i>naive</i> .....                                                                                                                                     | 83  |
| <b>Tabela 19.</b> Pacientes <i>naive</i> em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto.....                                                                                                                                    | 84  |
| <b>Tabela 20.</b> Custos de tratamento para indivíduos <i>naive</i> no cenário de referência .....                                                                                                                                                        | 85  |
| <b>Tabela 21.</b> Custos de tratamento para indivíduos <i>naive</i> no cenário proposto 1 .....                                                                                                                                                           | 85  |
| <b>Tabela 22.</b> Custos de tratamento para indivíduos <i>naive</i> no cenário proposto 2 .....                                                                                                                                                           | 85  |
| <b>Tabela 23.</b> Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos <i>naive</i> com HPN.....                                                                                                                              | 87  |
| <b>Tabela 24.</b> Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos <i>naive</i> com HPN.....                                                                                                                             | 89  |
| <b>Tabela 25.</b> População elegível (grupo iC5 <i>experienced</i> estáveis) ao tratamento com inibidores de C5 .....                                                                                                                                     | 90  |
| <b>Tabela 26.</b> Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo iC5 <i>experienced</i> estáveis .....                                                                                                                  | 90  |
| <b>Tabela 27.</b> Pacientes iC5 <i>experienced</i> estáveis em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto .....                                                                                                                | 91  |
| <b>Tabela 28.</b> Custos de tratamento para indivíduos iC5 <i>experienced</i> estáveis no cenário de referência .....                                                                                                                                     | 93  |
| <b>Tabela 29.</b> Custos de tratamento para indivíduos iC5 <i>experienced</i> no cenário proposto 1.....                                                                                                                                                  | 93  |
| <b>Tabela 30.</b> Custos de tratamento para indivíduos iC5 <i>experienced</i> no cenário proposto 2.....                                                                                                                                                  | 93  |
| <b>Tabela 31.</b> Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 <i>experienced</i> estáveis com HPN.....                                                                                                           | 96  |
| <b>Tabela 32.</b> Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 <i>experienced</i> estáveis com HPN.....                                                                                                          | 96  |
| <b>Tabela 33.</b> População elegível (grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta clínica inadequada) ao tratamento com inibidores de C3 .....                                                                                                              | 98  |
| <b>Tabela 34.</b> Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada.....                                                                                                    | 99  |
| <b>Tabela 35.</b> Custos detalhados por tipo para o cenário de referência .....                                                                                                                                                                           | 100 |
| <b>Tabela 36.</b> Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 1 .....                                                                                                                                                                              | 101 |
| <b>Tabela 37.</b> Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 2.....                                                                                                                                                                               | 102 |
| <b>Tabela 38.</b> População elegível (grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana.....                                                                                                                             | 104 |

|                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 39.</b> Impacto incremental da incorporação de iptacopana para tratamento de indivíduos iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada com HPN .....                                       | 105 |
| <b>Tabela 40.</b> População elegível (grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) ao tratamento com pegcetacopana                                                                          | 106 |
| <b>Tabela 41.</b> Impacto incremental da incorporação de pegcetacopana para tratamento de indivíduos iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada com HPN .....                                    | 107 |
| <b>Tabela 42.</b> População elegível (grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana e pegcetacopana .....                                                       | 108 |
| <b>Tabela 43.</b> Custos detalhados por tipo para o cenário exploratório .....                                                                                                                       | 109 |
| <b>Tabela 44.</b> Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacopana .....                                                                                                                 | 109 |
| <b>Tabela 45.</b> Impacto incremental da incorporação de pegcetacopana para tratamento de indivíduos iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada com HPN (bomba de infusão não considerada) ..... | 114 |
| <b>Tabela 46.</b> Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacopana (bomba de infusão não considerada) .....                                                                              | 115 |
| <b>Tabela 47.</b> Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos <i>naive</i> .....                                                                                                                | 118 |
| <b>Tabela 48.</b> Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos <i>naive</i> .....                                                                                                               | 118 |
| <b>Tabela 49.</b> Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos <i>experienced</i> estáveis .....                                                                                                 | 118 |
| <b>Tabela 50.</b> Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos <i>experienced</i> estáveis .....                                                                                                | 118 |
| <b>Tabela 51.</b> Custos de aquisição de iptacopana em indivíduos <i>experienced</i> com resposta clínica inadequada .....                                                                           | 119 |
| <b>Tabela 52.</b> Custos de aquisição de pegcetacopana em indivíduos <i>experienced</i> com resposta clínica inadequada .....                                                                        | 119 |

## SUMÁRIO

|         |                                                                                               |    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.      | APRESENTAÇÃO .....                                                                            | 13 |
| 2.      | CONFLITOS DE INTERESSE.....                                                                   | 13 |
| 3.      | RESUMO EXECUTIVO.....                                                                         | 14 |
| 4.      | INTRODUÇÃO .....                                                                              | 18 |
| 4.1     | Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....                                           | 18 |
| 4.2     | Fisiopatologia e diagnóstico da doença .....                                                  | 18 |
| 4.3     | Tratamento recomendado.....                                                                   | 21 |
| 4.4     | Necessidades não atendidas.....                                                               | 21 |
| 5.      | TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO.....                                                                 | 23 |
| 5.1     | Características gerais .....                                                                  | 23 |
| 5.2     | Preços e custos das tecnologias.....                                                          | 31 |
| 6.      | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....                                                                      | 32 |
| 6.1     | Caracterização dos estudos e participantes incluídos .....                                    | 33 |
| 6.2     | Efeitos desejáveis.....                                                                       | 38 |
| 6.3     | Efeitos indesejáveis.....                                                                     | 46 |
| 7.      | AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA.....                                                      | 53 |
| 8.      | BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS .....                                         | 54 |
| 9.      | EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR .....                                                                  | 56 |
| 10.     | AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....                                                                     | 62 |
| 10.1.   | Inibidores de C5 em indivíduos <i>naïve</i> e indivíduos <i>iC5 experienced</i> estáveis..... | 62 |
| 10.1.1. | Descrição do modelo.....                                                                      | 62 |
| 10.1.2. | Premissas consideradas no modelo .....                                                        | 63 |
| 10.1.3. | Custos.....                                                                                   | 63 |
| 10.1.4. | Resultados.....                                                                               | 65 |
| 10.1.5. | Limitações .....                                                                              | 67 |
| 10.2.   | Inibidores proximais de C3 em indivíduos <i>experienced</i> com resposta inadequada .....     | 67 |
| 10.2.1. | Descrição do modelo.....                                                                      | 67 |
| 10.2.2. | Premissas consideradas no modelo .....                                                        | 69 |
| 10.2.3. | Parâmetros de eficácia, probabilidades de transição e de eventos .....                        | 70 |
| 10.2.4. | Custos.....                                                                                   | 72 |
| 10.2.5. | Resultados.....                                                                               | 74 |
| 10.2.6. | Análises de sensibilidade.....                                                                | 74 |

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 10.2.7. Limitações .....                                                                                                   | 76  |
| 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....                                                                                             | 76  |
| 11.1. Metodologia e parâmetros utilizados .....                                                                            | 77  |
| 11.1.1. Estimativa da população elegível .....                                                                             | 77  |
| 11.1.2. Estimativa de custos e recursos .....                                                                              | 82  |
| 11.2. Resultados .....                                                                                                     | 83  |
| 11.2.1. Inibidores de C5 em indivíduos <i>naive</i> .....                                                                  | 83  |
| 11.2.2. Inibidores de C5 em indivíduos <i>iC5 experienced</i> estáveis .....                                               | 90  |
| 11.2.3. Inibidores proximais de C3 em indivíduos <i>experienced</i> com resposta inadequada .....                          | 98  |
| 11.2.3.1. Cenário proposto 1 - Incorporação de iptacopana.....                                                             | 104 |
| 11.2.3.3. Cenário proposto 2 - Incorporação de pegcetacopana .....                                                         | 106 |
| 11.2.3.4. Incorporação simultânea de iptacopana e pegcetacopana.....                                                       | 108 |
| 11.2.3.5. Considerações sobre os custos com eventos adversos e transfusões sanguíneas .....                                | 110 |
| 11.3. Conclusões e limitações do modelo .....                                                                              | 115 |
| 11.4 Custos de desembolso.....                                                                                             | 117 |
| 11.4.1. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos <i>naive</i> .....                                 | 117 |
| 11.4.2. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos <i>experienced</i> estáveis .....                  | 118 |
| 11.4.3. Custos de aquisição de iptacopana e pegcetacopana em indivíduos <i>experienced</i> com resposta clínica inadequada | 119 |
| 12. ACEITABILIDADE .....                                                                                                   | 120 |
| 13. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....                                                                                      | 120 |
| 14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....                                                                           | 121 |
| 15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....                                                                  | 126 |
| 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                                                                                              | 132 |
| 17. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....                                                                                          | 136 |
| 18. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL .....                                                                        | 137 |
| 19. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....                                                                               | 138 |
| 20. REFERÊNCIAS .....                                                                                                      | 139 |
| APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas.....                                                                | 146 |
| APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....                                                                        | 150 |
| APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos.....                                                                  | 151 |
| APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática .....                                             | 169 |
| APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés.....                                                                               | 178 |
| APÊNDICE 6 - Síntese e análise de dados na meta-análise em rede (NMA).....                                                 | 180 |
| APÊNDICE 7 - Resultados detalhados da meta-análise em rede (NMA) .....                                                     | 186 |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| APÊNDICE 8 – Resultados detalhados da análise descritiva .....                                                           | 190 |
| APÊNDICE 9 – Confiança nas estimativas das meta-análises em rede – CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis)<br>..... | 198 |
| APÊNDICE 10 – GRADE dos desfechos não analisados na NMA.....                                                             | 206 |
| APÊNDICE 11 – Patentes vigentes .....                                                                                    | 217 |
| APÊNDICE 12 – Custos totais anuais por paciente para o grupo iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada .....        | 224 |

Relatório preliminar

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este parecer técnico-científico se refere a uma análise comparativa das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna. Este parecer técnico-científico possui caráter informativo, portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Doenças Raras (NATS Raras) e pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane e iptacopana.

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

**Demandante:** Coordenação de Gestão Estratégica e Cooperação Interfederativa do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

**Introdução:** A HPN é uma doença hematológica clonal e rara, com prevalência estimada no SUS de 1 para 237 mil indivíduos, caracterizada por hemólise crônica mediada pelo complemento. Anemia, fadiga, necessidade transfusional e maior risco de eventos tromboembólicos estão entre suas principais causas de morbimortalidade. O tratamento tem como objetivos controlar a hemólise, reduzir complicações, melhorar a qualidade de vida e diminuir a dependência de transfusões. Embora os inibidores de C5 tenham modificado de forma importante o manejo da doença, parte dos pacientes permanece com anemia residual e necessidade terapêutica não plenamente atendida, especialmente em razão da persistência de hemólise extravascular. Nesse contexto, diferentes terapias farmacológicas vêm sendo avaliadas no SUS para o tratamento da HPN.

**Histórico de recomendações da Conitec:** No âmbito do SUS, o eculizumabe permanece como a tecnologia de referência para o tratamento da HPN, sendo a opção prevista no PCDT vigente. Mais recentemente, a Conitec incorporou o ravulizumabe em 2024, embora a tecnologia ainda não esteja contemplada no PCDT vigente. Em contraste, a pegcetacoplane foi avaliada pela Conitec em 2024 para pacientes adultos com HPN, com e sem tratamento prévio com inibidores do complemento, mas recebeu recomendação final desfavorável à incorporação, diante de incertezas clínicas, limitações metodológicas, dependência de comparações indiretas e questionamentos nas análises econômicas e de impacto orçamentário. O crovalimabe foi submetido à Conitec em junho de 2025 e, até o momento da elaboração deste relatório, aguardava deliberação para a indicação de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal  $\geq 40$  kg com HPN. O iptacopana, por sua vez, também é uma tecnologia em avaliação pela Conitec, que já teve em 2025 parecer preliminar favorável para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com anemia residual (hemoglobina  $<10$  g/dL). Nesse contexto, persiste no SUS um cenário de ampliação recente e ainda incompleta das opções terapêuticas para HPN, justificando a presente avaliação comparativa entre tecnologias com diferentes mecanismos de ação, vias de administração e populações-alvo.

**Pergunta de pesquisa:** Em indivíduos com HPN, adultos e pediátricos, qual é o desempenho de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane e iptacopana, em termos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, quando comparados entre si, no contexto do SUS?

**Síntese das evidências clínicas:** Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados de fase 3 e três estudos de comparação indireta, com análise estratificada conforme o perfil populacional. Na população sem tratamento prévio (*naive*), a meta-análise em rede não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe para os desfechos de independência de transfusão, estabilização da hemoglobina e fadiga, sugerindo eficácia comparável entre os inibidores de C5 avaliados. Para a população previamente tratada com inibidor de C5 e clinicamente estável, as evidências também indicaram desempenho semelhante entre eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe nos desfechos de independência de transfusão, estabilização da hemoglobina, controle de hemólise e qualidade de vida. Em pacientes com tratamento prévio com inibidores de C5 e resposta clínica inadequada, o iptacopana (estudo APPLY-PNH) e o pegcetacoplane (estudo PEGASUS) apresentaram melhora de hemoglobina, maior proporção de pacientes livres de transfusão e melhora da fadiga em comparação ao tratamento com anti-C5, embora a comparação indireta entre ambas não tenha demonstrado diferenças estatisticamente significativas para LDH e FACIT-Fatigue. Para os desfechos avaliados na meta-análise em rede, a confiança nas estimativas foi considerada muito baixa para todas as comparações, em razão de limitações relacionadas à evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. Desfechos de hemólise de escape, eventos tromboembólicos, eventos adversos graves e mortalidade se demonstraram comparáveis entre as tecnologias eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe, com a certeza da evidência variando de moderada (em populações *naive*) a baixa ou muito baixa (em populações *experienced*). Para iptacopana versus inibidor C5, o desfecho de hemólise de escape na população em tratamento prévio com inibidores de C5 e resposta inadequada -

que apresentou certeza de evidência moderada - a razão de taxas anualizadas ajustada foi de 0,1 (IC 95% 0,0 a 0,6;  $p = 0,006$ ), indicando uma redução de 90% na taxa de eventos em favor de iptacopana. A avaliação por meio do sistema GRADE, aplicada aos desfechos não contemplados na meta-análise em rede, indicou predomínio de evidência de baixa a muito baixa certeza. Os principais fatores responsáveis pelo rebaixamento foram risco de viés dos estudos, relacionado sobretudo a delineamento aberto, perdas de seguimento, *crossover* entre braços e interrupção precoce da randomização, além de imprecisão importante, decorrente de amostras pequenas, baixo número de eventos e intervalos de confiança amplos.

**Avaliação econômica:** Foram conduzidas avaliações econômicas para cada grupo de pacientes com HPN. Para os indivíduos *naive* e *experienced* estáveis, as análises de custo-minimização compararam eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe, sob a premissa de que os inibidores de C5 apresentam eficácia e segurança comparáveis. Em um cenário base, considerando o preço atual do eculizumabe, o crovalimabe apresentou um custo de tratamento inferior aos demais. Comparado ao eculizumabe, o crovalimabe apresentou uma economia de R\$ 18.677,48 no primeiro ano e de R\$ 203.088,60 no segundo ano de tratamento. Em cenários alternativos, considerando os preços reduzidos do eculizumabe (tendo em vista o provável lançamento no mercado brasileiro de um biossimilar do medicamento), esse inibidor de C5 sempre apresentou custos de tratamentos inferiores (economia de até R\$ 724.577,06 no primeiro ano de tratamento e de até R\$ 500.651,47 no segundo ano de tratamento). Para indivíduos *experienced* com resposta inadequada, foi elaborada uma análise de custo-efetividade que comparou iptacopana e pegcetacoplane por meio de um modelo de Markov com horizonte temporal *lifetime*. Os estados de saúde contemplaram pacientes em transfusão, e sem transfusão (com ou sem anemia). Os estudos pivotais foram harmonizados para obter amostras comparáveis e com mesmo tempo de avaliação a partir de adaptações nos valores apresentados nos resultados dos desfechos. O custo do tratamento com iptacopana foi estimado em R\$ 23.794.475,03 e, com pegcetacoplane, estimado em R\$ 23.142.867,17, com custo incremental de R\$ 651.607,86. Com relação aos desfechos, iptacopana gerou 18,33 QALYs e pegcetacoplane 18,32 QALYs, com utilidade incremental de 0,01 QALY. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 51.936.499,36 /QALY. A análise de sensibilidade determinística mostrou que as variáveis que mais impactam os resultados do modelo de ACU são os custos dos medicamentos e a utilidade dos indivíduos sem anemia.

**Análise do impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário (AIO) foi conduzida na perspectiva do SUS, adotando horizonte temporal de cinco anos (2027 a 2031). A população elegível foi estimada por meio da combinação de dados epidemiológicos de incidência e informações de prevalência por demanda aferida no SUS. Os cenários propostos consideraram três subgrupos distintos: indivíduos *naive*, pacientes em uso prévio de inibidores de C5 (*iC5 experienced*) com resposta adequada ao tratamento e pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada. Na análise de sensibilidade, foi considerado três premissas de preços do eculizumabe (preço atual, preço com desconto e menor preço). No grupo *naive*, a incorporação do crovalimabe resultou em economia acumulada de R\$ 1.718.328,16 no cenário com preço atual do eculizumabe, enquanto gerou impacto incremental de R\$ 26.233.784,36 e R\$ 60.612.812,64 nos cenários com preço com desconto e menor preço, respectivamente. Para o ravulizumabe, observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando R\$ 4.329.948,72 (preço atual), R\$ 32.282.061,24 (preço com desconto) e R\$ 66.661.089,52 (menor preço). No grupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta adequada, a incorporação do crovalimabe resultou em uma economia acumulada de R\$ 129.321.759,45. Nos cenários com preço com desconto e menor preço, houve impacto incremental acumulado de R\$ 114.230.604,93 e R\$ 413.782.146,35, respectivamente. Para o ravulizumabe, houve impacto incremental inicial seguido de economias no cenário com preço atual, com economia acumulada de R\$ 72.354.972,31, enquanto nos cenários com desconto e menor preço observaram-se impactos incrementais acumulados de R\$ 171.197.392,07 e R\$ 470.748.933,49. No grupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada, a incorporação da iptacopana gerou economia acumulada de R\$ 94.960.445,30 no cenário com preço atual do eculizumabe, e impactos incrementais de R\$ 99.196.187,50 e R\$ 337.994.602,70 nos cenários com preço com desconto e menor preço, respectivamente. A incorporação da pegcetacoplane também resultou em economia no cenário com preço atual, totalizando R\$ 79.862.480,27, enquanto nos cenários com desconto e menor preço foram observados impactos incrementais acumulados de R\$ 114.294.152,53 e R\$ 353.092.567,73. Na análise exploratória de impacto orçamentário, foi avaliada a incorporação simultânea de iptacopana e pegcetacoplane, assumindo-se *market share* fixo de 50% para cada tecnologia ao longo de um horizonte temporal de cinco anos. Os resultados indicam que, no primeiro ano, a pegcetacoplane apresenta maior custo anual em comparação à iptacopana; entretanto, a partir do segundo ano, observa-se uma redução dessa diferença, seguida por uma inversão desse padrão, com a iptacopana passando a apresentar maior impacto orçamentário. Ao final do período, a diferença acumulada entre as tecnologias totaliza R\$ 9.783.405,29, favorável à iptacopana. Todavia, caso os custos com a bomba de infusão não sejam considerados, a diferença em cinco

anos seria favorável ao pegcetacopana, com um valor estimado em R\$ 5.734.217,71. Os resultados da AIO indicam que a incorporação das tecnologias avaliadas apresenta impacto fortemente dependente do preço do eculizumabe. No cenário de preço atual do comparador, observam-se economias ou impactos moderados em determinados subgrupos. Contudo, em cenários de redução de preço, a incorporação das novas tecnologias resulta em impacto orçamentário incremental positivo expressivo.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas 11 tecnologias para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (add-on). São eles: danicopana (anti fator D); HRS-5965, HSK-39297, lanoracopana, NTQ5082, XH-S003, ruxoprubart (anti fator B); pozelimabe + cemdisirana (anti fator C5 + RNAi de C5); LP-005 (anti fator C3/C5); KP-104, SLN12140 (anti fator do complemento). A danicopana é a única tecnologia com registro no FDA, EMA e Anvisa, com indicação de terapia complementar (add-on) para HPN. As demais tecnologias estão em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** As recomendações internacionais identificadas foram heterogêneas e variaram conforme a tecnologia avaliada, a população-alvo e as condições de financiamento. Para o eculizumabe, houve pareceres desfavoráveis em algumas agências, sobretudo em razão do alto custo e de incertezas quanto à custo-efetividade, embora o Infarmed tenha admitido seu uso hospitalar em Portugal para adultos e crianças com HPN e hemólise clinicamente relevante. Para o ravulizumabe, predominaram recomendações favoráveis com restrições, em geral para pacientes adultos com HPN, destacando-se eficácia semelhante ao eculizumabe e a vantagem operacional do maior intervalo entre infusões. Em relação ao crovalimabe, as recomendações favoráveis também foram condicionadas, com reconhecimento de eficácia comparável aos inibidores de C5, porém com maior incerteza para pacientes previamente expostos e com falha terapêutica. A pegcetacopana foi recomendada principalmente para adultos previamente tratados com inibidor de C5 e anemia residual, refletindo um posicionamento mais restrito e voltado à população com necessidade não atendida sob bloqueio terminal do complemento. Já a iptacopana foi recomendada em avaliações mais recentes como opção para adultos com HPN, tanto sem tratamento prévio quanto previamente tratados, embora com incertezas residuais derivadas de comparações indiretas em parte dos cenários avaliados. De forma geral, os pareceres internacionais convergem para maior aceitação de terapias mais recentes em populações específicas, sobretudo quando dirigidas a pacientes com anemia residual, resposta inadequada ou necessidade de reduzir a carga do tratamento.

**Considerações finais:** As evidências disponíveis indicam que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentam eficácia e segurança comparáveis nos principais desfechos clínicos, sobretudo em pacientes sem tratamento prévio e naqueles previamente tratados em condição clínica estável. O ravulizumabe se diferencia por seu esquema de infusão intravenosa com intervalos mais prolongados, e o crovalimabe pela conveniência da administração subcutânea após indução intravenosa, ambos sem demonstração de superioridade clínica em relação ao eculizumabe. Para pacientes com resposta inadequada ao bloqueio terminal do complemento e anemia residual, pegcetacopana e iptacopana são alternativas, com potencial para melhor controle da hemólise residual e da anemia, embora sustentadas por evidências mais incertas e, em parte, por comparações indiretas com fragilidades metodológicas. Na ACM que considerou os inibidores de C5 e o preço atual do eculizumabe, o crovalimabe apresentou menor custo de tratamento. Ao considerar o eculizumabe com preço reduzido, este inibidor apresentou menor custo. Na ACU o pegcetacopana apresentou uma RCUI de R\$ 51.936.499,36 36/QALY, quando comparado ao iptacopana. Na AIO para o grupo *naïve*, a incorporação do crovalimabe resultou em economia acumulada de R\$ 1.718.328,16 no cenário com preço atual do eculizumabe. Por outro lado, gerou impacto incremental de até R\$ 60.612.812,64 em cenários com preço reduzido do eculizumabe. Para o ravulizumabe, observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando até R\$ 66.661.089,52, a depender do preço do eculizumabe. Para o grupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta adequada, a incorporação do crovalimabe apresentou no cenário com preço atual do eculizumabe uma economia acumulada de R\$ 129.321.759,45 em cinco anos. Nos cenários com preço reduzido, o crovalimabe provocaria impacto incremental acumulado de até R\$ 413.782.146,35. Para o ravulizumabe, também houve economia acumulada, de R\$ 72.354.972,31 no cenário com o preço atual do eculizumabe. Nos cenários de preço reduzido do eculizumabe, observaram-se impactos incrementais acumulados de até R\$ 470.748.933,49 com a incorporação do ravulizumabe. Para os pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada, a incorporação da iptacopana gerou economia acumulada de R\$ 94.960.445,30 no cenário com preço atual do eculizumabe, e impactos incrementais de até R\$ 337.994.602,70 nos cenários com preço reduzido. A incorporação da pegcetacopana também resultou em economia no cenário com preço atual, totalizando R\$ 79.862.480,27 em cinco anos, enquanto nos cenários com preço reduzido do eculizumabe, foram observados impactos incrementais acumulados de até

R\$ 353.092.567,73. Em síntese, os resultados da análise de impacto orçamentário indicam que a incorporação das tecnologias avaliadas apresenta impacto fortemente dependente do preço do eculizumabe. No MHT foram detectadas 11 tecnologias para tratamento de pacientes com HPN. Quanto às recomendações de agências internacionais de ATS, observaram-se heterogeneidade, conforme a tecnologia avaliada, a população-alvo e as condições de financiamento.

**Perspectiva do paciente:** Para este tema, foram abertas quatro chamadas públicas: nº 35/2026, no período de 27/03 a 06/04/2026, com 15 inscrições; nº 61/2025, de 11 a 21/07/2025, com 4 inscrições; nº 36/2026, de 31/03 a 09/04/2026, com 14 inscrições; e nº 34/2026, de 09 a 19/03/2026, com 13 inscrições. A representante com experiência com o ravulizumabe e com HPN há 10 anos, relatou que o primeiro tratamento foi com o eculizumabe, destacando os impactos das infusões quinzenais na rotina e no trabalho. Após a mudança para ravulizumabe, percebeu melhora na qualidade de vida, estabilidade profissional e maior resposta clínica. Já o representante com experiência com o crovalimabe destacou ter iniciado tratamento para HPN em 2021 com eculizumabe. Após falha terapêutica, passou a utilizar o crovalimabe, apresentando melhoras dos sintomas e impacto positivo na qualidade de vida e na rotina. Por sua vez, a representante com experiência no iptacopana, com HPN há 11 anos, informou uso de tratamento infusional por sete anos, sem resposta completa. Após a mudança para o iptacopana, mencionou melhora da hemoglobina, redução da fadiga e recuperação do desempenho físico e cognitivo. Por fim, a representante com experiência com o pegcetacopana, com HPN desde 2015, informou uso prévio de eculizumabe, sem resposta completa. Em abril de 2025, iniciou pegcetacopana relatando melhora clínica, da disposição física e maior praticidade na administração.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, o Plenário discutiu a incorporação de novas terapias para Hemoglobinúria Paroxística Noturna, posicionando ravulizumabe e crovalimabe como opções de primeira linha e pegcetacopana e iptacopana como alternativas para pacientes com falha aos inibidores de C5. Embora tenha sido reconhecida a maior conveniência posológica dessas tecnologias em relação ao eculizumabe, especialmente diante das barreiras logísticas no SUS, prevaleceu a preocupação com a sustentabilidade econômica frente à possível redução de preços do eculizumabe com a entrada de biossimilares. Assim, concluiu-se, por maioria, pela recomendação preliminar desfavorável, condicionada à revisão das propostas comerciais pelas empresas.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacopana e iptacopana para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna. A decisão baseou-se nas incertezas quanto à competitividade de preços das tecnologias avaliadas.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Há pouca informação epidemiológica sobre esta doença, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de seu diagnóstico. A HPN clínica pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta décadas de vida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada.<sup>1</sup> No Brasil, entre 2008 e 2018 foram identificados 675 indivíduos portadores de HPN no DATASUS, perfazendo uma prevalência de 1:237mil na população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A idade média do diagnóstico foi de 44,2 anos, com discreto predomínio de mulheres (52,4%). Doze óbitos atribuídos à HPN foram reportados no período de 10 anos.<sup>2</sup>

A HPN é um distúrbio clonal adquirido de células-tronco hematopoiéticas, clinicamente caracterizado por hemólise intravascular crônica, falência medular e hipercoagulabilidade. Fadiga, icterícia, disfagia, odinofagia, dor abdominal, doença renal crônica e disfunção erétil são características da doença. Hemoglobinúria, um sinal clínico de hemólise intravascular, faz-se presente em um terço dos pacientes, podendo levar à deficiência de ferro em vista da perda crônica do elemento através da urina e, assim, intensificando a anemia.<sup>1</sup> Fenômenos tromboembólicos acometem cerca de 40% dos pacientes portadores de HPN e são a principal causa de óbito, com predomínio do sítio venoso em 85% dos casos, não raramente em locais incomuns e simultâneos.<sup>3,4</sup> A segunda principal causa de óbito são as infecções recorrentes do trato respiratório. O risco de desenvolvimento de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda é, respectivamente, de 5 e de 2,5%, o que é 100 vezes maior que o da população geral.<sup>1</sup>

### 4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença

A HPN é caracterizada por hemólise intravascular mediada pelo sistema complemento, trombose e graus variáveis de falência da medula óssea. A doença resulta de uma mutação somática no gene PIG-A (*phosphatidylinositol glycan class A*) em células-tronco hematopoiéticas, o que compromete a biossíntese do glicosilfosfatidilinositol (GPI), um glicolípideo responsável pela ancoragem de diversas proteínas à membrana celular. A ausência dessa âncora impede a expressão de proteínas reguladoras do complemento na superfície das células sanguíneas, particularmente CD55 e CD59, tornando as hemácias suscetíveis à lise mediada pelo complemento.<sup>1,5</sup>

O sistema complemento consiste em um conjunto de proteínas plasmáticas que atuam em cascata na resposta imune inata. Sua ativação pode ocorrer por três vias principais: via clássica, via da lectina e via alternativa. Essas vias convergem para a ativação do componente C3, etapa central da cascata, a partir da qual ocorre amplificação da resposta imune. A clivagem de C3 gera os fragmentos C3a e C3b, sendo este último responsável por opsonização e pela formação das convertases que levam à ativação do componente C5.<sup>5,6</sup> A partir da clivagem de C5, inicia-se a chamada via terminal do complemento, que culmina na formação do complexo de ataque à membrana (MAC ou C5b-9). Esse complexo forma

poros na membrana celular, levando à lise das células-alvo. Em condições fisiológicas, proteínas reguladoras presentes na superfície celular, como CD55, que interfere na formação das convertases de C3, e CD59, que impede a formação do MAC, protegem as células do próprio organismo contra esse mecanismo de lise. Na HPN, a ausência dessas proteínas reguladoras permite que a ativação basal da via alternativa do complemento leve à deposição contínua de componentes do complemento na superfície das hemácias. Como resultado, ocorre formação do complexo de ataque à membrana e hemólise intravascular crônica, principal manifestação fisiopatológica da doença.<sup>1</sup>

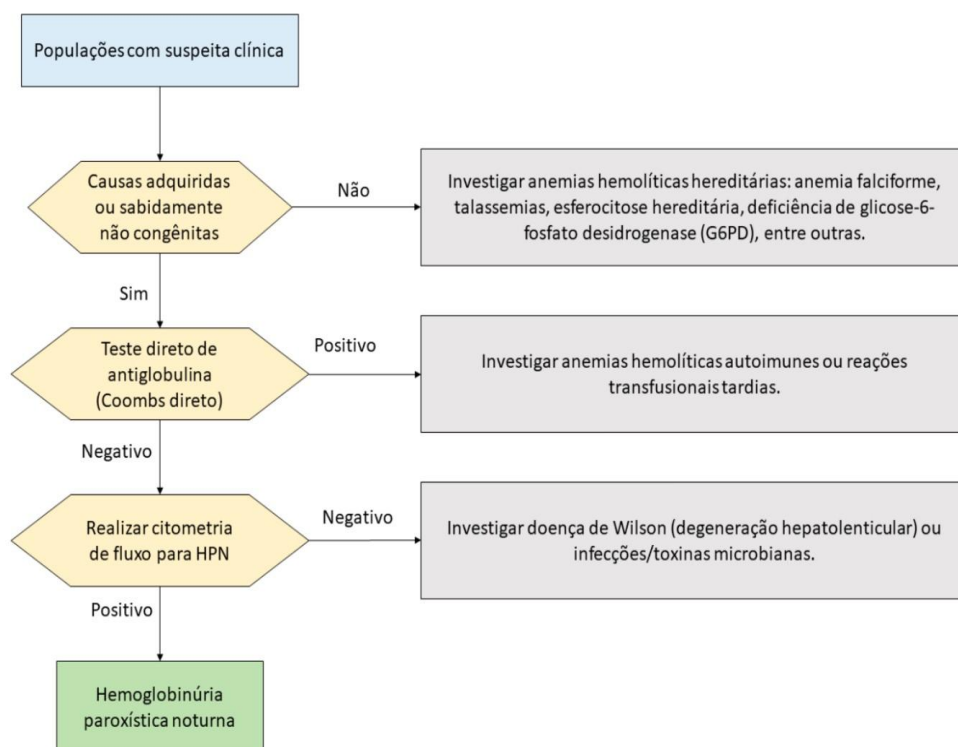
Para compreender as estratégias terapêuticas atualmente utilizadas no manejo da HPN, é útil distinguir duas regiões funcionais da cascata do complemento: a via proximal e a via terminal. A via proximal corresponde às etapas iniciais da ativação do complemento e envolve principalmente a clivagem do componente C3 e a formação das convertases responsáveis pela amplificação da cascata. Nesse contexto, a via alternativa do complemento desempenha papel central, uma vez que sua amplificação depende da participação do fator B, que se associa ao C3b para formar a convertase C3bBb, responsável por sustentar e ampliar a ativação do sistema complemento. Esta região proximal está diretamente associada à hemólise extravascular; nela, a deficiência da proteína reguladora CD55 permite que os eritrócitos sejam opsonizados por fragmentos de C3, sendo posteriormente removidos da circulação por macrófagos no baço e no fígado.<sup>7,8,9</sup> Já a via terminal corresponde às etapas posteriores da cascata, iniciadas pela clivagem do componente C5, culminando na formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9), responsável pela lise celular.<sup>6</sup> Este processo caracteriza a hemólise intravascular, na qual a ausência da proteína CD59 impede o bloqueio do C5b-9, resultando na destruição direta das hemácias dentro dos vasos sanguíneos.<sup>10,11</sup>

Além da hemólise, a HPN apresenta forte associação com fenômenos trombóticos, que constituem uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes. A hemólise intravascular libera hemoglobina livre na circulação, que apresenta alta afinidade pelo óxido nítrico. A ligação da hemoglobina ao óxido nítrico leva à redução de sua biodisponibilidade, comprometendo sua função vasodilatadora e antiagregante plaquetária. A depleção do óxido nítrico resulta em distonia da musculatura lisa e ativação plaquetária exacerbada, mecanismos centrais para a hipercoagulabilidade observada na doença.<sup>12</sup> Esse mecanismo contribui para disfunção endotelial, vasoconstrição e ativação plaquetária, favorecendo o desenvolvimento de eventos tromboembólicos.<sup>1,13</sup> Adicionalmente, a liberação de arginase durante a hemólise reduz a disponibilidade de arginina, substrato necessário para a síntese de óxido nítrico, o que intensifica ainda mais a depleção desse mediador. A redução do óxido nítrico está associada a diversas manifestações clínicas observadas na HPN, como fadiga, dor abdominal, disfagia, espasmo esofágico e disfunção erétil, além de contribuir para o risco trombótico característico da doença.<sup>13</sup>

Cabe destacar que a dosagem de lactato desidrogenase (LDH) é amplamente utilizada como marcador substituto de hemólise intravascular na HPN, por refletir a lise eritrocitária mediada pela ativação do complemento. Em análise secundária do Registro Nacional Coreano de HPN, envolvendo pacientes não tratados com inibidores do complemento, níveis de LDH  $\geq 1,5$  vezes o limite superior da normalidade (LSN) mostraram-se associados a pior prognóstico clínico, constituindo preditor independente de eventos tromboembólicos na análise multivariada. No mesmo estudo, a

hemoglobina < 8 g/dL não se associou de forma independente a tromboembolismo, disfunção renal ou óbito, reforçando que a LDH parece ser um marcador mais robusto da atividade hemolítica intravascular e de suas repercussões clínicas do que a anemia isoladamente. Além disso, pacientes com LDH < 1,5 × LSN apresentaram mortalidade semelhante à da população geral pareada por idade e sexo, o que sustenta a relevância clínica desse ponto de corte como parâmetro de monitoramento e controle terapêutico da doença.<sup>14</sup>

A abordagem diagnóstica da HPN foi sistematizada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a HPN, aprovado em 2019, e encontra-se na Figura 1. A suspeita clínica parte da exclusão de outras causas de anemias hemolíticas não imunes e de fenômenos tromboembólicos em locais incomuns, em vista da baixa incidência de HPN.<sup>1</sup> O diagnóstico específico e a classificação da HPN são feitos pela detecção de antígenos ancorados por GPI em células hematopoiéticas, utilizando anticorpos monoclonais avaliados por citometria de fluxo em células do sangue periférico, tanto hemácias como leucócitos polimorfonucleares, afinal, o tamanho do clone HPN pode ser subestimado em vista da sua destruição incessante pelo complemento ou logo após transfusões sanguíneas. A citometria de fluxo serve também como ferramenta para medir o tamanho do clone HPN.<sup>15,16</sup> O grau de deficiência das moléculas ancoradas pela GPI está relacionado à classificação do clone HPN: células HPN tipo I (normal), tipo II (deficiência parcial de GPI) e tipo III (deficiência total de GPI). Aproximadamente 40% dos indivíduos portadores de HPN apresentam uma combinação dos tipos I, II e III.<sup>16</sup>



**Figura 1.** Fluxograma de diagnóstico da HPN  
Fonte: PCDT para hemoglobinúria paroxística noturna(5)

A HPN também pode ser clinicamente classificada em: a) clássica, caracterizada por evidências bioquímicas de hemólise intravascular acentuada (como elevação de LDH e hemoglobinúria) e clones de grande tamanho,

frequentemente superiores a 50% dos granulócitos<sup>7,5</sup> correspondendo à presença de clones HPN sem qualquer distúrbio associado na medula óssea e apresentando hemólise intensa característica; b) associada a outros distúrbios primários da medula óssea, frequentemente identificada em pacientes com histórico de Anemia Aplásica (AA) ou Síndrome Mielodisplásica (SMD)<sup>10</sup> cujos pacientes apresentam citopenias com mínima ou nenhuma hemólise, visto que a clínica é justificada pela falência medular de base, que limita a expansão do clone hemolítico<sup>11</sup>; e c) subclínica, que corresponde a pacientes com poucos clones de HPN e sem evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise ou trombose<sup>1</sup>, sendo estes clones frequentemente detectados apenas por citometria de fluxo de alta sensibilidade durante a triagem de outras doenças hematológicas.<sup>12,17</sup>

### **4.3 Tratamento recomendado**

O tratamento da HPN tem como objetivos principais reduzir a hemólise intravascular, prevenir eventos tromboembólicos, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a necessidade transfusional. A estratégia terapêutica deve ser definida de acordo com a apresentação clínica da doença e a gravidade das manifestações associadas. De maneira geral, o manejo da HPN pode envolver tratamento medicamentoso direcionado à hemólise mediada pelo complemento, terapias de suporte e, em casos selecionados, transplante de células-tronco hematopoiéticas, considerado o único tratamento potencialmente curativo.<sup>1</sup>

Entre as terapias farmacológicas, os inibidores do complemento terminal constituem a principal estratégia terapêutica atualmente disponíveis para pacientes com HPN hemolítica com alta atividade da doença. Destaca-se que pelo PCDT vigente apenas o eculizumabe está disponível para os pacientes portadores de HPN no SUS. O ravulizumabe foi incorporado, mas ainda não está previsto no atual PCDT. Ainda de acordo com o PCDT vigente, o tratamento está indicado para pacientes com evidência de hemólise ativa e presença de complicações associadas à doença, como anemia sintomática, histórico de eventos tromboembólicos, hipertensão pulmonar ou comprometimento renal. Além da terapia específica, medidas de tratamento de suporte são frequentemente necessárias. Entre as medidas de suporte, destacam-se transfusões sanguíneas para manejo da anemia, reposição de ferro e ácido fólico quando indicadas e uso de anticoagulantes em situações de maior risco trombótico.<sup>1</sup>

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é atualmente o único tratamento potencialmente curativo para a HPN. Entretanto, devido ao risco significativo de morbimortalidade associado ao procedimento, sua indicação é restrita a casos específicos, como pacientes com falência medular grave, evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda, ou doença refratária às estratégias terapêuticas disponíveis.<sup>1</sup>

### **4.4 Necessidades não atendidas**

Antes da introdução de terapias direcionadas ao sistema complemento, a HPN apresentava prognóstico reservado, com expectativa de vida aproximada de dez anos após o diagnóstico.<sup>8</sup> Em um estudo de coorte retrospectivo conduzido no Brasil, que incluiu 167 pacientes acompanhados em um centro universitário entre 2001 e 2019, apenas uma parcela dos indivíduos teve acesso às terapias específicas disponíveis, sendo observada mediana de sobrevida inferior a dez anos entre pacientes com HPN clássica, com elevada proporção de óbitos associados a eventos trombóticos.<sup>18</sup>

A introdução de terapias inibidoras do complemento modificou substancialmente a história natural da doença. Estudos observacionais demonstram que pacientes adequadamente tratados podem apresentar sobrevida semelhante à da população geral, desde que não evoluam com falência medular. Além disso, observa-se importante redução da incidência de eventos tromboembólicos, uma das principais causas de mortalidade na doença.<sup>8,15</sup> Entretanto, a inibição do complemento terminal está associada a aumento do risco de infecções por bactérias encapsuladas, particularmente meningococo, exigindo medidas profiláticas e monitoramento clínico contínuo.<sup>15</sup> Apesar desses avanços terapêuticos, a carga clínica da doença permanece significativa em uma parcela dos pacientes. Manifestações como anemia crônica, fadiga persistente e dependência de transfusões sanguíneas periódicas continuam sendo observadas, impactando negativamente a qualidade de vida.<sup>19</sup>

Uma das explicações para essa resposta clínica incompleta está relacionada aos mecanismos fisiopatológicos residuais durante o bloqueio da via terminal do complemento. Nessas circunstâncias, a ativação proximal da cascata do complemento continua acontecendo, permitindo a deposição de fragmentos de C3 na superfície das hemácias deficientes em proteínas reguladoras do complemento. Essas hemácias opsonizadas passam a ser removidas pelo sistema fagocitário mononuclear, especialmente no baço e fígado, caracterizando um quadro de hemólise extravascular.<sup>6,19</sup> Este processo fica mais evidente pelo uso de inibidores de C5: ao impedir a lise intravascular direta, os inibidores de C5 permitem a sobrevivência das hemácias com HPN, que então tornam-se alvos para a opsonização por C3, resultando em uma redução da meia-vida dos eritrócitos para apenas 10 a 13 dias.<sup>7,20</sup> A hemólise extravascular pode levar à persistência de anemia e à necessidade de intervenções adicionais, como uso de corticosteroides ou, em casos selecionados, esplenectomia, estratégias que não estão isentas de riscos e podem aumentar a vulnerabilidade a infecções, especialmente no contexto da inibição do sistema do complemento.

Outra limitação importante observada na prática clínica é a ocorrência de episódios de hemólise de escape, que podem acometer uma proporção relevante de pacientes em tratamento. Esses episódios tendem a ocorrer próximo ao final do intervalo de administração do medicamento e podem ser desencadeados por situações de estresse fisiológico, como infecções, procedimentos cirúrgicos ou gestação.<sup>6,19</sup> Como consequência dessas limitações terapêuticas, uma parcela de pacientes permanece dependente de transfusões sanguíneas mesmo durante o tratamento, evidenciando persistência de hemólise e controle incompleto da doença.<sup>19,21</sup>

Adicionalmente, a carga do tratamento imposta pelas infusões intravenosas frequentes (a cada 2 semanas para eculizumabe) constitui uma necessidade não atendida relevante, interferindo na vida profissional, educacional e social dos pacientes.<sup>22,23</sup> Diante dessas limitações, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas tem buscado interferir

em etapas mais precoces da cascata do complemento, particularmente na ativação proximal do sistema (como inibidores de C3), com o objetivo de reduzir a opsonização das hemácias e melhorar o controle da hemólise residual.

## 5. TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO

### 5.1 Características gerais

A descrição das tecnologias apresentada nesta seção foi elaborada com base nas bulas aprovadas pela ANVISA, nos relatórios de recomendação da CONITEC e no PCDT vigente para HPN, quando aplicável, por refletirem o registro sanitário, o escopo de avaliação, as populações-alvo consideradas e os cenários de uso pertinentes ao sistema público de saúde brasileiro.

#### Eculizumabe

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à proteína C5 do sistema complemento, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a formação do complexo de ataque à membrana, bloqueando a hemólise intravascular mediada pelo complemento na HPN. De acordo com a bula aprovada pela ANVISA, o medicamento está indicado para adultos e crianças com HPN com evidência de hemólise, sem definição explícita de idade mínima em anos. No entanto, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o PCDT restringe a elegibilidade ao tratamento a indivíduos maiores de 14 anos, com diagnóstico confirmado por citometria de fluxo e apresentação hemolítica associada à alta atividade da doença, definida por LDH  $\geq 1,5$  vezes o limite superior da normalidade e clone  $>10\%$ , além de pelo menos um critério clínico adicional, como histórico de trombose, anemia crônica significativa, hipertensão pulmonar, insuficiência renal ou gestação com intercorrência prévia. Assim, enquanto a bula apresenta escopo etário mais amplo, o PCDT estabelece critérios clínico-laboratoriais e etários mais restritivos para dispensação no SUS.<sup>1,24</sup>

O esquema posológico é convergente entre bula e PCDT, consistindo em fase inicial de 600 mg por via intravenosa semanalmente por quatro semanas, seguida de 900 mg na quinta semana e, posteriormente, 900 mg a cada duas semanas como manutenção, administrado por infusão intravenosa com duração aproximada de 25 a 45 minutos. O PCDT determina que a administração ocorra exclusivamente em centros de referência do SUS, com registro em sistema nacional e monitoramento periódico de efetividade e segurança.<sup>1,24</sup>

Quanto à segurança, o uso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao eculizumabe ou a seus componentes, em casos de infecção meningocócica ativa e em indivíduos não vacinados contra *Neisseria meningitidis*, salvo se estiverem recebendo antibioticoprofilaxia adequada. A inibição da via terminal do complemento aumenta o risco de infecções meningocócicas graves, sendo obrigatória a vacinação prévia, preferencialmente com vacina conjugada tetravalente (ACWY), com reforço periódico, além de antibioticoprofilaxia quando indicada. A reação adversa muito frequente ( $\geq 10\%$ ) é cefaleia. Entre as reações frequentes ( $\leq 10\%$ ) incluem-se infecções, reações relacionadas à infusão e alterações hematológicas. Reações pouco frequentes ( $\leq 1\%$ ) incluem sepse, meningite meningocócica e reações anafiláticas.<sup>24</sup>

O tempo de tratamento não é pré-determinado no PCDT, sendo sugerida manutenção contínua enquanto houver benefício clínico. São estabelecidos critérios objetivos de interrupção, como ausência de resposta clínica, hemólise de escape (LDH >1,5 vezes o limite superior de referência após três meses), ocorrência de evento tromboembólico ou necessidade transfusional persistente. A bula não define critérios programáticos de interrupção, limitando-se às orientações de segurança e monitoramento.<sup>1,24</sup> Quanto à segurança no longo prazo, com base em dez anos de dados de farmacovigilância, o eculizumabe demonstrou um perfil de segurança estável e consistente com os ensaios clínicos originais, sem o surgimento de novos sinais de alerta, embora a suscetibilidade a infecções por *Neisseria* (especialmente meningocócicas) permaneça como o principal risco que exige protocolos de mitigação contínuos.<sup>25</sup>

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia eculizumabe.

|                                           |                                                                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                               |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Eculizumabe                                                                                               |
| <b>Apresentação</b>                       | Solução para infusão intravenosa                                                                          |
| <b>Detentor do registro</b>               | AstraZeneca do Brasil Ltda                                                                                |
| <b>Fabricante</b>                         | Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda ou Patheon Italia S.P.A., Monza, Itália |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Tratamento da hemoglobínúria paroxística noturna (HPN)                                                    |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | Indução semanal por via intravenosa seguida de manutenção a cada 14 dias                                  |
| <b>Patente</b>                            | PI0708909-0 (novo uso; vigência prevista até 15/03/2027)*                                                 |

Fonte: Bula do medicamento Soliris® aprovado pela Anvisa.<sup>24</sup> \*Para mais informações, consultar o Apêndice 12.

Em outubro de 2018, a Conitec deliberou preliminarmente pela não incorporação do eculizumabe para o tratamento da HPN, considerando a fragilidade das evidências clínicas e o elevado impacto orçamentário. Após consulta pública, em dezembro de 2018, a Plenária deliberou pela incorporação ao SUS, condicionada a critérios específicos, incluindo protocolo de uso, atendimento em hospitais da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, registro de dados, reavaliação em três anos e negociação para redução significativa de preço.<sup>26</sup> Em setembro de 2019, foi publicado o PCDT da HPN, regulamentando os critérios de elegibilidade, monitoramento e interrupção terapêutica.<sup>1</sup> Em 2021, a Conitec avaliou a possibilidade de exclusão do medicamento; contudo, na 100ª Reunião Ordinária, deliberou por unanimidade pela não exclusão do eculizumabe, revogando as condicionantes relativas à restrição de atendimento à Rede Nacional de Pesquisa Clínica e à negociação para redução significativa de preço, decisão formalizada pela Portaria SCTIE/MS nº 61, de 7 de setembro de 2021.<sup>27</sup>

### Ravulizumabe

O ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de longa duração que inibe a fração C5 do complemento, bloqueando a clivagem em C5a e C5b e, assim, a formação do complexo de ataque à membrana, com o objetivo de reduzir a hemólise intravascular característica da HPN. Na bula, o medicamento é indicado para pacientes adultos e pediátricos com peso corporal ≥10 kg com HPN, sendo administrado por via intravenosa, em ambiente assistencial, com dose de

ataque seguida de manutenção em intervalos prolongados. A administração é exclusivamente intravenosa, com dose baseada no peso corporal. O esquema consiste em uma dose de ataque no Dia 1, seguida de uma segunda dose no Dia 15 e, posteriormente, fase de manutenção em intervalos regulares. Para pacientes com peso  $\geq 20$  kg, a manutenção é realizada a cada 8 semanas (q8w), enquanto para pacientes com peso  $< 20$  kg o intervalo de manutenção é a cada 4 semanas (q4w). Assim, a diferenciação do esquema não é etária, mas farmacocinética, baseada no peso corporal, sendo que a maioria dos adultos e crianças com  $\geq 20$  kg recebe infusão a cada 8 semanas. A proposta é de reduzir a frequência de infusões quando comparado a inibidores de C5 de menor duração de ação.<sup>28,29</sup>

Ainda conforme a bula, é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao ravulizumabe ou a excipientes, e o tratamento não deve ser iniciado em pacientes com infecção meningocócica não resolvida, nem em pacientes não vacinados contra *Neisseria meningitidis* (a menos que recebam profilaxia antibiótica apropriada até 2 semanas após a vacinação). Nas advertências e precauções, a bula enfatiza o risco de infecção meningocócica grave/sepsis potencialmente fatal devido ao mecanismo de ação, recomendando vacinação (idealmente  $\geq 2$  semanas antes do início, quando possível), monitoramento rigoroso de sinais precoces de infecção e orientação ao paciente para busca imediata de atendimento; também orienta cautela em infecções sistêmicas ativas e descreve maior suscetibilidade a infecções por espécies de *Neisseria* (incluindo relatos de infecção gonocócica disseminada).<sup>28</sup>

Quanto a eventos adversos, a bula apresenta reações por categorias de frequência (muito comuns, comuns etc.), destacando como muito comuns ( $\geq 10\%$ ): infecção do trato urinário, tontura, cefaleia, diarreia, náuseas, dor abdominal, além de artralgia, dor nas costas, febre e fadiga; e como comuns ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): infecção de trato respiratório superior, nasofaringite, vômitos, dispepsia, urticária, erupção cutânea, prurido, mialgia, espasmos musculares, sintomas semelhantes a gripe, calafrios, astenia e reação relacionada à infusão. A própria bula traz percentuais para alguns eventos relevantes: infecção/sepsis meningocócica foi descrita como incomum, com frequência de 0,7% nos estudos clínicos, e reações relacionadas à infusão foram comuns, com frequência de 1,9%.<sup>28</sup>

## Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia ravulizumabe.

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Ravulizumabe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Apresentação</b>                       | Solução para infusão intravenosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Detentor do registro</b>               | AstraZeneca do Brasil Ltda                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Fabricante</b>                         | Alexion Pharma International Operations Limited, Athlone, Irlanda ou Catalent Indiana LLC - Bloomington - Estados Unidos da América                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Tratamento de pacientes adultos e pediátricos ( $\geq 10$ kg) com HPN                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | Dose de ataque no Dia 1, Dia 15 e manutenção a cada 8 semanas ( $\geq 20$ kg) ou 4 semanas ( $< 20$ kg)                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Patente</b>                            | BR122021010656 (novo uso, vigência prevista até 22/12/2028); PI 0821604-5 (novo uso, vigência prevista até 22/12/2028); BR112016020454 (produto (macromolécula), vigência prevista até 06/03/2035); BR112020001703 (formulação, vigência prevista até 27/07/2038) e BR122023 005826 (formulação, vigência prevista até 27/07/2038).* |

Fonte: Bula do medicamento Ultomiris® aprovado pela Anvisa.<sup>28</sup>

\*Para mais informações, consultar o Apêndice 11.

Em novembro de 2023, a partir de submissão da empresa Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., a Conitec avaliou a incorporação do ravulizumabe para o tratamento da HPN e deliberou, por maioria simples, pela recomendação preliminar desfavorável, considerando que o eculizumabe, já incorporado ao SUS e previsto no PCDT vigente, pertence à mesma classe terapêutica (inibidor de C5) e apresenta eficácia e segurança semelhantes, sendo a principal diferença o maior intervalo entre infusões do ravulizumabe. Após a Consulta Pública nº 62/2023, o demandante apresentou nova proposta de preço, com atualização das análises econômicas e do impacto orçamentário, cujos resultados passaram a indicar economia de recursos com a incorporação da tecnologia, desde que mantidos os valores ofertados. Na 126ª Reunião Ordinária, realizada em 1º de fevereiro de 2024, a Plenária deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do ravulizumabe para o tratamento da HPN, decisão publicada no Diário Oficial da União em 7 de março de 2024.<sup>29</sup>

### **Crovalimabe**

O crovalimabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à proteína C5 do sistema complemento, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e bloqueando a formação do complexo de ataque à membrana, com consequente prevenção da hemólise intravascular na HPN. Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos demais inibidores de C5, porém apresenta propriedades farmacocinéticas que permitem esquema de administração predominantemente subcutâneo após fase inicial. De acordo com a bula brasileira, o crovalimabe está indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal de pelo menos 40 kg com HPN. Assim, o medicamento possui indicação pediátrica, desde que atendidos os critérios de idade e peso. A bula não restringe a indicação quanto à linha prévia de tratamento, podendo ser utilizado tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles previamente tratados com inibidores de C5.<sup>30</sup>

O esquema posológico envolve uma dose de indução intravenosa no Dia 1 (1.000 mg para pacientes entre ≥40 kg e <100 kg; 1.500 mg para ≥100 kg), seguida de quatro doses de ataque subcutâneas de 340 mg nos Dias 2, 8, 15 e 22. A partir do Dia 29, a manutenção é realizada por via subcutânea a cada quatro semanas (680 mg para pacientes entre ≥40 kg e <100 kg; 1.020 mg para ≥100 kg). Após a nona semana de tratamento, a administração pode ser realizada pelo próprio paciente ou cuidador treinado, mantendo acompanhamento profissional conforme protocolo clínico.<sup>30</sup>

Quanto às contraindicações e advertências, a bula destaca o risco aumentado de infecções meningocócicas graves e potencialmente fatais, decorrentes da inibição da via terminal do complemento. É obrigatória a vacinação contra *Neisseria meningitidis* pelo menos duas semanas antes do início do tratamento, salvo quando os riscos de atraso superarem os riscos infecciosos, devendo-se instituir antibioticoprofilaxia quando necessário. A vacinação reduz, mas não elimina o risco, sendo imprescindível monitoramento rigoroso de sinais precoces de infecção. Pacientes com infecção meningocócica ativa não devem iniciar o tratamento.<sup>30</sup>

O perfil de segurança descrito é, de modo geral, comparável ao eculizumabe nos estudos comparativos. Foram relatados eventos adversos totais em frequências semelhantes entre os grupos nos estudos randomizados, com registro

de eventos adversos graves em ambos os braços. Óbitos foram relatados nos estudos clínicos, todos considerados não relacionados ao tratamento. Reações relacionadas ao local de injeção e eventos infecciosos figuram entre os eventos observados, sendo o risco infeccioso a principal preocupação clínica em razão do mecanismo de ação.

**Quadro 3.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia crovalimabe.

|                                           |                                                                                             |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                 |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Crovalimabe                                                                                 |
| <b>Apresentação</b>                       | Solução para diluição para infusão via intravenosa ou solução injetável via subcutânea      |
| <b>Detentor do registro</b>               | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.                                                |
| <b>Fabricante</b>                         | Genentech, Inc., South San Francisco, EUA ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Tratamento de pacientes adultos e pediátricos ( $\geq 13$ anos e $\geq 40$ kg) com HPN      |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | Indução intravenosa no Dia 1 seguida de manutenção mensal por via subcutânea                |
| <b>Patente</b>                            | BR112018009067(produto (macromolécula), vigência prevista até 16/12/2036).*                 |

Fonte: Bula do medicamento Piasky® aprovado pela Anvisa.<sup>30</sup>

\*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11**.

Em junho de 2025, o crovalimabe foi submetido à Conitec pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para avaliação de incorporação no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso  $\geq 40$  kg com HPN, virgens de tratamento ou previamente tratados com inibidores de C5. O relatório técnico correspondente foi elaborado no âmbito da Secretaria-Executiva da Conitec e ainda aguarda deliberação.

### Pegcetacoplana

A pegcetacoplana é um inibidor proximal do complemento que se liga à proteína C3 e ao fragmento C3b, regulando a clivagem do C3 e a formação de efetores a jusante da cascata do complemento. Ao atuar em etapa anterior da via do complemento, permite o controle tanto da hemólise intravascular quanto da hemólise extravascular na HPN, diferenciando-se dos inibidores de C5, que atuam apenas na porção terminal da cascata. De acordo com a bula brasileira vigente, está indicado para o tratamento de adultos com HPN, sem restrição quanto à linha prévia de tratamento ou necessidade obrigatória de uso anterior de inibidor de C5. A indicação é, portanto, ampla para a população adulta com diagnóstico confirmado de HPN. A segurança e eficácia não foram estabelecidas em indivíduos menores de 18 anos, portanto não há indicação pediátrica.<sup>31,32,33</sup>

A administração é exclusivamente subcutânea, por meio de sistema de bomba de infusão com seringa. A dose recomendada é de 1.080 mg duas vezes por semana, administrada com intervalo fixo entre as aplicações. Em situações de controle inadequado da hemólise, pode-se considerar ajuste da frequência, conforme orientação da bula. Para pacientes que estejam em transição a partir de um inibidor de C5, recomenda-se período de sobreposição terapêutica

antes da descontinuação completa do medicamento anterior. O tratamento é de caráter contínuo e pode ser mantido enquanto houver benefício clínico.<sup>31,32,33</sup>

Quanto às contraindicações e advertências, o uso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula, bem como em casos de infecção não resolvida por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Em razão do bloqueio do complemento, há aumento do risco de infecções graves por essas bactérias, sendo obrigatória a vacinação prévia adequada antes do início da terapia, além de monitoramento clínico rigoroso para sinais precoces de infecção. O tratamento não deve ser iniciado em pacientes não vacinados, salvo sob antibioticoprofilaxia apropriada.<sup>33</sup>

No que se refere ao perfil de segurança, as reações adversas muito comuns ( $\geq 10\%$ ) incluem reações no local de aplicação, como dor, eritema e prurido, além de infecção do trato respiratório superior, cefaleia, dor abdominal, diarreia e fadiga; nos estudos clínicos, infecção do trato respiratório superior ocorreu em aproximadamente 13% a 15% dos pacientes. Reações comuns ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ) incluem náuseas, trombocitopenia, hemólise, tontura, epistaxe, dor musculoesquelética e erupção cutânea. Eventos adversos graves relatados incluem episódios de hemólise e infecções graves, particularmente por bactérias encapsuladas como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, em razão do mecanismo de inibição do complemento, sendo obrigatória a vacinação prévia e o monitoramento clínico rigoroso durante o tratamento.<sup>33</sup>

**Quadro 4.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia pegcetacoplana.

|                                           |                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo</b>                               | Medicamento                                                                                                                                                                              |
| <b>Princípio ativo</b>                    | Pegcetacoplana                                                                                                                                                                           |
| <b>Apresentação</b>                       | Solução para infusão subcutânea                                                                                                                                                          |
| <b>Detentor do registro</b>               | Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda                                                                                                                            |
| <b>Fabricante</b>                         | Bora Pharmaceuticals Injectables INC Baltimore, Estados Unidos                                                                                                                           |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | Tratamento de adultos com HPN                                                                                                                                                            |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | 1.080 mg duas vezes por semana, por via subcutânea                                                                                                                                       |
| <b>Patente</b>                            | PI0619023 (formulação, vigência prevista até 28/11/2026); BR112013028816 (formulação, vigência prevista até 11/05/2032); BR112015011244 (formulação, vigência prevista até 15/11/2033).* |

Fonte: Bula do medicamento EMPAVELI® aprovado pela Anvisa. <sup>33</sup> \*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11**.

Em 2024, a partir de submissões da empresa Pint Pharma, a Conitec avaliou a incorporação da pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN, tanto previamente tratados com inibidores do complemento (Relatório nº 954/2024) quanto sem tratamento prévio (Relatório nº 955/2024). Em setembro de 2024, na 133ª Reunião Ordinária, o Comitê de Medicamentos deliberou pela recomendação preliminar desfavorável à incorporação em ambas as indicações, apontando incertezas quanto aos desfechos clínicos, dependência de comparações indiretas, limitações metodológicas dos estudos apresentados, questionamentos nas avaliações econômicas e impacto orçamentário, além do contexto recente de incorporação de outras tecnologias para HPN ainda em fase de implementação. Após a realização das Consultas Públicas nº 66 e nº 67/2024, que receberam majoritariamente manifestações favoráveis à incorporação, as

contribuições não foram consideradas suficientes para alterar o posicionamento inicial. Na 136ª Reunião Ordinária, realizada em 04 de dezembro de 2024, o Plenário deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação da pegcetacopana para ambas as populações avaliadas, decisão formalizada pelos Registros de Deliberação nº 951/2024 (pacientes previamente tratados) e nº 952/2024 (pacientes sem tratamento prévio), posteriormente publicada no Diário Oficial da União em fevereiro de 2025.<sup>31,32</sup> Recentemente, em janeiro de 2026, a Pint Pharma Ltda submeteu novo pedido de incorporação da pegcetacopana para o tratamento de pacientes adultos com HPN noturna previamente tratados com inibidores do complemento.

Iptacopana

A iptacopana é uma molécula de uso oral que atua como inibidora do fator B da via alternativa do complemento, reduzindo a formação da C3 convertase (C3bBb) e, consequentemente, a amplificação da cascata do complemento. No contexto da HPN, esse bloqueio proximal pode contribuir para reduzir tanto a hemólise intravascular quanto a hemólise extravascular associada à opsonização por C3, buscando melhora da anemia e redução da necessidade transfusional. De acordo com a bula brasileira, a iptacopana é indicada para pacientes adultos com HPN (além de outra indicação não relacionada à HPN), sendo administrada por via oral, no esquema de 200 mg duas vezes ao dia, o que a diferencia operacionalmente das terapias infusionais e pode representar maior conveniência, embora com potencial vulnerabilidade à falha terapêutica em caso de baixa adesão.<sup>34</sup>

Quanto às contraindicações, a bula descreve hipersensibilidade à iptacopana ou a qualquer componente da fórmula como contraindicação formal. Em razão do mecanismo de ação, que envolve inibição do complemento, há aumento do risco de infecções graves por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b. Assim, recomenda-se que os pacientes estejam adequadamente vacinados contra esses agentes antes do início do tratamento, sempre que possível, e que sejam monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de infecção durante o uso.<sup>34</sup>

No que se refere ao perfil de segurança, os eventos adversos mais frequentemente relatados incluem infecções do trato respiratório superior, cefaleia, diarreia, náuseas e fadiga, além de possíveis alterações laboratoriais associadas à dinâmica da doença. Eventos adversos graves relacionados a infecções foram observados nos estudos clínicos, em consonância com o bloqueio da via do complemento.<sup>34</sup>

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia iptacopana.

|                              |                                                                       |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Tipo                         | Medicamento                                                           |
| Princípio ativo              | Iptacopana                                                            |
| Apresentação                 | Cápsula contendo 200 mg de iptacopana                                 |
| Detentor do registro         | Novartis AG                                                           |
| Fabricante                   | Novartis®                                                             |
| Indicação aprovada na Anvisa | Tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna em pacientes adultos |

|                                           |                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | 200 mg duas vezes ao dia, por via oral                      |
| <b>Patente</b>                            | BR112016000909 (produto, vigência prevista até 14/07/2034)* |

Fonte: Bula do medicamento Fabhalta® aprovado pela Anvisa.<sup>34</sup>  
 \*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11**.

No contexto da avaliação para incorporação no SUS, em maio de 2025, a iptacopana foi submetida pela empresa Novartis Biociências S.A. para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com anemia residual (hemoglobina <10 g/dL), população com necessidade terapêutica não plenamente atendida. O relatório preliminar da Conitec foi apreciado na 145ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de outubro de 2025, ocasião em que o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela recomendação preliminar favorável à incorporação da tecnologia para essa subpopulação específica, com encaminhamento à consulta pública. Abaixo segue um quadro resumo descritivo das tecnologias.

**Quadro 6.** Síntese das tecnologias para o tratamento da HPN.

| Tecnologia   | Alvo no complemento | Via de administração | Frequência de administração                                                                                              | População prevista em bula                                                                                         | Status no SUS                                                                                                      | Observação normativa       |
|--------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Eculizumabe  | C5 (via terminal)   | Intravenosa          | Dose semanal na fase de ataque (4 semanas), seguida de infusões de manutenção a cada 14 dias, em dose fixa.              | Indicado para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos com HPN                                              | Incorporado para tratamento de pacientes com HPN com hemólise ativa e indicação clínica de bloqueio do complemento | Previsto no PCDT vigente   |
| Ravulizumabe | C5 (via terminal)   | Intravenosa          | Dose de ataque única no dia 1, seguida de infusões de manutenção a cada 8 semanas, em doses ajustadas ao peso corporal.  | Indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com peso corporal ≥ 10 kg com HPN.                   | Incorporado para tratamento de pacientes com HPN com indicação de bloqueio do complemento                          | Ainda não previsto no PCDT |
| Crovalimabe  | C5 (via terminal)   | Subcutânea           | Aplicações semanais por 4 semanas na fase de indução, seguida de aplicações mensais na fase de manutenção, em dose fixa. | Indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal ≥ 40 kg com HPN. | Em avaliação                                                                                                       | Em avaliação pela CONITEC  |

|                |                                    |            |                                                                                                                                   |                                                          |                               |                                                                |
|----------------|------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Pegcetacoplana | C3 (via proximal)                  | Subcutânea | Infusões duas vezes por semana (dias 1 e 4), por bomba de infusão portátil, sendo passível de autoadministração após treinamento. | Indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN. | Não incorporado/ Em avaliação | Não incorporado em 2024 e atualmente em avaliação pela CONITEC |
| Iptacopana     | Fator B (via proximal alternativa) | Oral       | Uso oral contínuo (1 cápsula duas vezes ao dia).                                                                                  | Indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN. | Em avaliação                  | Em avaliação pela CONITEC                                      |

HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.  
Fonte: Elaboração própria com dados dos relatórios da Conitec e da bula dos medicamentos.

5.2 Preços e custos das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Painel de Preços, no site do Ministério da Saúde em busca dos Contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) e na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 28 de junho de 2025. Essas informações estão apresentadas no Quadro 7 a seguir.

Quadro 7. Custo unitário das tecnologias avaliadas.

| Medicamento  | Apresentação                                                | Custo (por frasco ou cápsula) PMVG 18% <sup>a</sup> | Custo (por frasco) praticado em compras públicas (média) <sup>b</sup> | Custo (por frasco) praticado em compras pelo DLOG <sup>c</sup> | Custo (por frasco) proposto para incorporação |
|--------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Eculizumabe  | frasco-ampola de 30 mL contendo 300 mg (10 mg/mL).          | R\$ 24.062,90                                       | R\$ 16.979,17                                                         | R\$ 15.081,70                                                  | NE                                            |
| Ravulizumabe | frasco-ampola contendo 300 mg/30 mL (10 mg/mL).             | R\$ 25.990,60                                       | R\$ 18.339,39                                                         | R\$ 18.339,39                                                  | R\$ 14.778,40                                 |
|              | frasco-ampola contendo 1.100 mg/11 mL (100 mg/mL).          | R\$ 95.298,87                                       | NE                                                                    | R\$ 67.244,41                                                  | R\$54.187,48                                  |
| Crovalimabe  | frasco-ampola de 2 mL contendo 340 mg (170 mg/mL).          | R\$ 62.743,74                                       | NE                                                                    | NE                                                             | R\$ 36.700,00                                 |
| Iptacopana   | cápsulas duras de 200 mg.                                   | R\$ 128.750,09 (R\$ 2.299,11 por cápsula)           | NE                                                                    | NE                                                             | R\$ 1421,65 (por cápsula) <sup>d</sup>        |
| Pegtacoplana | frasco de dose única de 20 mL contendo 1.080 mg (54 mg/mL). | R\$ 16.093,77                                       | NE                                                                    | R\$ 11.072,12                                                  | R\$ 9.603,37                                  |

Fonte: elaboração própria.  
Legenda: PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; DLOG: Departamento de Logística em Saúde. NE: Não existente.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste parecer técnico-científico é avaliar, comparativamente, as tecnologias eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane e iptacopana para o tratamento da HPN. Para tal, elaborou-se a pergunta de pesquisa “Qual a eficácia e segurança comparativa entre os medicamentos eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane e iptacopana no tratamento de indivíduos com Hemoglobinúria Paroxística Noturna?”, apresentada segundo o acrônimo PICOS no Quadro 8. Placebo e tratamento padrão foram incluídos como comparadores para permitir a composição de evidências indiretas via meta-análise em rede.

**Quadro 8.** Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparador, "outcomes" [desfechos], “study design” [tipo de estudo]).

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>                     | Indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) realizado por citometria de fluxo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b>      | Eculizumabe (tratamento padrão vigente no SUS);<br>Ravulizumabe (ainda não previsto em PCDT, mas já incorporado)<br>Crovalimabe<br>Pegcetacoplane<br>Iptacopana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Comparadores</b>                  | Eculizumabe (tratamento padrão vigente no SUS);<br>Ravulizumabe (ainda não previsto em PCDT, mas já incorporado)<br>Crovalimabe<br>Pegcetacoplane<br>Iptacopana<br>Placebo<br>Tratamento padrão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>          | Desfechos de efetividade clínica primários: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle da hemólise intravascular;</li> <li>• Níveis de LDH;</li> <li>• Níveis de hemoglobina;</li> <li>• Necessidade de transfusão;</li> <li>• Eventos tromboembólicos;</li> <li>• Hemólise de escape</li> <li>• Sobrevida global;</li> </ul> Desfecho de efetividade secundário: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualidade de vida relacionada à saúde.</li> </ul> Desfechos de segurança: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos;</li> <li>• Eventos adversos graves;</li> <li>• Descontinuação por eventos adversos.</li> </ul> |
| <b>Tipo de estudo (Study design)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise;</li> <li>• Ensaios clínicos randomizados;</li> <li>• Estudos comparativos não randomizados;</li> <li>• Estudos de comparação indireta (MAIC, ITC).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; SUS: Sistema Único de Saúde; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparisons; ITC: Comparação Indireta Ancorada.  
Fonte: elaboração própria.

A descrição detalhada dos métodos empregados na condução da revisão sistemática da literatura encontra-se no **Apêndice 1**. O processo de seleção dos estudos está apresentado no **Apêndice 2**, enquanto os motivos de exclusão na etapa de elegibilidade estão devidamente detalhados no **Apêndice 3**.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram incluídos na revisão sistemática oito ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3, descritos em oito publicações (TRIUMPH, ALXN1210-301, COMMODORE 2, PRINCE, ALXN1210-302, PEGASUS, APPLY-PNH e COMMODORE 1), além de três estudos de comparação indireta que utilizam dados dos ECR supramencionados. A caracterização detalhada dos oito ECR de fase 3 é apresentada no **Apêndice 4**.

Considerando a heterogeneidade clínica dos participantes, incluindo pacientes virgens de tratamento com inibidores do complemento (*naive*), pacientes estáveis e outros com resposta inadequada após exposição prévia a essas terapias, os estudos serão analisados e apresentados de forma estratificada conforme o perfil populacional. Essa abordagem visa assegurar maior precisão interpretativa, evitando extrapolações inadequadas entre contextos clínicos distintos e permitindo uma avaliação mais acurada do desempenho relativo das tecnologias em cada cenário de uso.

Estudos com indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

Quatro ECR de fase 3 avaliaram pacientes sem tratamento prévio com inibidores de complemento, e incluíram uma população total de 509 participantes. As principais características desses estudos estão sintetizadas no Quadro 9.

Quadro 9. Caracterização dos ECR com pacientes *naive*.

| Referência                         | Estudo       | Comparadores (Braços do Estudo)      | Tempo de Seguimento | Número de Pacientes                                 |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Hillmen et al., 2006 <sup>35</sup> | TRIUMPH      | Eculizumabe vs. Placebo              | 26 semanas          | n=87<br>(Eculizumabe: 43; Placebo: 44)              |
| Lee et al., 2019 <sup>12</sup>     | ALXN1210-301 | Ravulizumabe vs. Eculizumabe         | 26 semanas          | n=246<br>(Ravulizumabe: 125; Eculizumabe: 121)      |
| Wong et al., 2023 <sup>10</sup>    | PRINCE       | Pegcetacoplana vs. Tratamento padrão | 26 semanas          | n=53<br>(Pegcetacoplana: 35; tratamento padrão: 18) |
| Röth et al., 2024 <sup>22</sup>    | COMMODORE 2  | Crovalimabe vs. Eculizumabe          | 24 semanas          | n=204<br>(Crovalimabe: 135; Eculizumabe: 69)        |

Nota: *Naive*: Pacientes não tratados previamente com inibidores de complemento C5. Tempo de seguimento: refere-se ao desfecho primário do período randomizado controlado. Muitos estudos possuem extensões abertas de longa duração.  
Fonte: elaboração própria.

O estudo TRIUMPH é um ensaio de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 87 pacientes  $\geq 18$  anos de idade que tivessem recebido pelo menos quatro transfusões nos 12 meses anteriores, com  $\geq 10\%$  de eritrócitos

do tipo HPN III, contagem de plaquetas de pelo menos 100.000/mm<sup>3</sup> e níveis de LDH pelo menos 1,5 vezes o limite superior da faixa normal (LSN).<sup>35</sup>

O estudo ALXN1210-301 é um ECR de fase 3, aberto, multicêntrico, que avaliou a não inferioridade de ravulizumabe, administrado a cada 8 semanas, em comparação ao eculizumabe, administrado a cada 2 semanas. Foram incluídos 246 indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, nível de LDH  $\geq 1,5$  vezes LSN na triagem, diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade de glóbulos vermelhos e brancos com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos de pelo menos 5%.<sup>12</sup>

O estudo PRINCE é um ECR de fase 3, aberto, controlado, multicêntrico. Foi conduzido em países nos quais os inibidores de C5 não eram aprovados ou amplamente disponíveis, e os pacientes com HPN recebiam tratamento de suporte incluindo transfusão sanguínea, anticoagulantes, corticoesteroides e suplementos (ferro, folato e vitamina B12). Ao longo de 26 semanas, pegcetacoplane foi comparada a esse tratamento de suporte em 53 pacientes com idade  $\geq 18$  anos; diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade; nível de hemoglobina abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) (homens:  $<13,6$  g/dL; mulheres:  $<12,0$  g/dL); LDH  $\geq 1,5$  vezes LSN (339 U/L). Pacientes que haviam sido tratados com inibidores de C5 (eculizumabe ou ravulizumabe) nos 3 meses anteriores à triagem foram excluídos.<sup>10</sup>

Por fim, o estudo COMMODORE 2 é um ECR de fase 3, aberto, controlado, multicêntrico, que avaliou a não-inferioridade de crovalimabe versus eculizumabe em pacientes não tratados previamente com inibidores do complemento. Foram incluídos 204 pacientes  $\geq 18$  anos de idade,  $\geq 40$  kg, com diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade, com tamanho do clone em granulócitos e/ou monócitos  $\geq 10\%$ , LDH  $\geq 2$  vezes o LSN, com presença de um ou mais sinais ou sintomas relacionados à HPN nos 3 meses anteriores.<sup>22</sup>

Com relação aos estudos de comparação indireta, Wong et al., 2023 publicaram uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) utilizando dados individuais dos pacientes do braço pegcetacoplane do estudo PRINCE (n=34) e dados agregados de ravulizumabe (n=125) e eculizumabe (n=121) do estudo ALXN1210-PNH-301. Os desfechos avaliados foram considerados similares entre os estudos e incluíram variação absoluta e percentual no nível de LDH, proporção de pacientes com normalização de LDH, tempo até a primeira ocorrência de normalização de LDH; variação absoluta e percentual no nível de hemoglobina e proporção de pacientes com estabilização de hemoglobina; proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; proporção de pacientes com hemólise de escape; eventos adversos vasculares maiores (MAVEs) e qualidade de vida (FACIT-Fatigue). De acordo com os resultados, dos 35 pacientes do braço pegcetacoplane do estudo PRINCE, 34 foram incluídos na análise. Após o pareamento para ajuste de características basais, obteve-se um tamanho de amostra efetiva (*Effective Sample Size*) de 24 pacientes para a comparação com ravulizumabe (n=125) e 22 pacientes para a comparação com eculizumabe (n=121). Após as análises ajustadas, as características que permaneceram diferindo significativamente entre os tratamentos foram a proporção de pacientes da raça *American Indian* ou *Alaska Native* e a média basal de LDH, ambos maiores no grupo pegcetacoplane.<sup>36,37</sup>

### Estudos com indivíduos *iC5 experienced* estáveis

Dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 avaliaram pacientes estáveis em tratamento com eculizumabe, e que migraram para ravulizumabe ou crovalimabe (*iC5 experienced* estáveis). No total, esses estudos avaliaram 284 indivíduos, e suas principais características estão sintetizadas no Quadro 10.

**Quadro 10.** Caracterização dos estudos com pacientes *iC5 experienced* estáveis.

| Referência                               | Estudo       | Comparadores (Braços do Estudo) | Tempo de Seguimento | Número de Pacientes                             |
|------------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|
| Kulasekararaj et al., 2019 <sup>38</sup> | ALXN1210-302 | Ravulizumabe vs. Eculizumabe    | 26 semanas          | n=195<br>(Ravulizumabe: 97;<br>Eculizumabe: 98) |
| Scheinberg et al., 2024 <sup>23</sup>    | COMMODORE 1  | Crovalimabe vs. Eculizumabe     | 24 semanas          | n=89<br>(Crovalimabe: 45;<br>Eculizumabe: 44)   |

Nota: *Experienced*: pacientes previamente tratados com inibidores de C5. Tempo de seguimento: refere-se ao desfecho primário do período randomizado controlado. Muitos estudos possuem extensões abertas de longa duração.  
Fonte: elaboração própria.

O estudo ALXN1210-302 é um ECR de fase 3, aberto, controlado, conduzido em 11 países, que avaliou a não inferioridade de ravulizumabe em comparação à eculizumabe. Foram incluídos 195 pacientes ≥18 anos de idade, com diagnóstico de HPN confirmado por avaliação por citometria de fluxo de alta sensibilidade de hemácias e leucócitos, com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos ≥5%, LDH ≤1,5 vezes o LSN (246 U/L) na triagem, e que estavam em tratamento com eculizumabe por ≥6 meses na dose indicada em bula e clinicamente estáveis. Em média, os participantes do estudo receberam eculizumabe por 5,8 anos antes de entrarem no estudo.<sup>38</sup>

O estudo COMMODORE 1 é um ECR aberto, controlado, conduzido em 25 países, que avaliou crovalimabe versus eculizumabe em pacientes com HPN com hemólise intravascular contralada pelo uso de eculizumabe na dose aprovada. Foram incluídos 89 pacientes ≥18 anos, com peso ≥40 kg, com diagnóstico documentado de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade, com tamanho do clone deficiente em GPI em granulócitos ou monócitos ≥10%, LDH ≤1,5 x LSN no momento da triagem e que estavam em uso da dose aprovada de eculizumabe (900 mg a cada 2 semanas) por ≥24 semanas antes da primeira administração do medicamento do estudo. Os pacientes foram excluídos se tivessem apresentado eventos vasculares adversos maiores nos 6 meses anteriores à primeira administração do medicamento do estudo ou histórico de infecção por *Neisseria meningitidis* nos 6 meses anteriores à triagem e até a primeira administração do medicamento do estudo. Inicialmente, o estudo COMMODORE 1 foi planejado para avaliar eficácia como objetivo primário, mas devido à redução do número de pacientes em uso de eculizumabe ao longo do tempo, o tamanho amostral previsto não foi alcançado. Como consequência, o estudo passou a ter poder estatístico insuficiente para avaliar os desfechos de eficácia, que foram reclassificados como exploratórios, e a segurança passou a ser o desfecho primário.<sup>23</sup>

### Estudos com indivíduos *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada

Dois ECR de fase 3 avaliaram pacientes que apresentavam anemia residual apesar do tratamento com inibidores de C5 (*iC5 experienced* com resposta inadequada), e que migraram para pegcetacoplane ou iptacopane. No total, esses estudos avaliaram 177 indivíduos, e suas principais características estão sintetizadas no Quadro 11.

**Quadro 11.** Caracterização dos estudos com pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada.

| Referência                                    | Estudo    | Comparadores (Braços do Estudo)                               | Tempo de Seguimento | Número de Pacientes                            |
|-----------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|
| Peffault de Latour et al., 2024 <sup>11</sup> | APPLY-PNH | Iptacopane vs. Inibidores de C5 (eculizumabe ou ravulizumabe) | 24 semanas          | N=97<br>(Iptacopane: 51; inibidores de C5: 46) |
| Hillmen et al., 2021 <sup>7</sup>             | PEGASUS   | Pegcetacoplane vs. Eculizumabe                                | 16 semanas          | N=80<br>(Pegcetacoplane: 41; Eculizumabe: 39)  |

Nota: Tempo de seguimento: refere-se ao desfecho primário do período randomizado controlado. Muitos estudos possuem extensões abertas de longa duração.  
Fonte: elaboração própria.

O APPLY-PNH é um ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, conduzido em 39 centros de 12 países, cujo objetivo principal foi avaliar a eficácia e a segurança do iptacopane em monoterapia oral em pacientes com HPN que apresentavam anemia persistente apesar do tratamento prévio estável com inibidores de C5. O estudo foi desenhado explicitamente para testar a superioridade do iptacopane em relação à continuação do tratamento anti-C5, e não como um estudo de não inferioridade ou equivalência.<sup>11</sup>

Foram incluídos 97 pacientes  $\geq 18$  anos de idade, com diagnóstico confirmado de HPN por citometria de fluxo de alta sensibilidade, que apresentavam anemia persistente apesar do tratamento prévio estável com inibidores do complemento C5. Os participantes deveriam ter níveis de hemoglobina  $< 10$  g/dL no período de triagem e estar em uso contínuo de eculizumabe ou ravulizumabe por pelo menos 6 meses antes da randomização. A população do APPLY-PNH é composta exclusivamente por pacientes previamente tratados com inibidores de C5, clinicamente estável do ponto de vista da ativação terminal do complemento, porém com anemia residual clinicamente relevante, caracterizando um cenário clínico distinto daquele dos estudos pivotais de anti-C5 *versus* placebo ou tratamento de suporte. A anemia persistente observada nessa população é atribuída predominantemente à hemólise extravascular mediada por C3, uma vez que a hemólise intravascular se encontrava amplamente controlada. O APPLY-PNH teve dois desfechos primários, ambos avaliados entre os dias 126 e 168: aumento da hemoglobina  $\geq 2$  g/dL em relação ao basal, sem necessidade de transfusão; e alcance de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL, também sem transfusão. Os desfechos secundários incluíram proporção de pacientes livre de transfusão; variação absoluta da hemoglobina; mudança no escore FACIT-Fatigue; alterações em LDH, contagem de reticulócitos e bilirrubina; ocorrência de hemólise de escape (*breakthrough hemolysis*); eventos vasculares maiores, além de segurança e eventos adversos.<sup>11</sup>

PEGASUS é um ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, multicêntrico, controlado, que avaliou a eficácia e a segurança do pegcetacoplane em comparação ao eculizumabe em pacientes com HPN que apresentavam anemia persistente apesar do tratamento prévio com eculizumabe (hemoglobina média no baseline de 8,7g/dL). O estudo foi

concebido para avaliar se o bloqueio proximal do complemento seria superior ao bloqueio terminal isolado na melhora da anemia e de outros desfechos clínicos e hematológicos em um cenário de resposta incompleta ao tratamento anti-C5.<sup>7</sup>

Foram incluídos 80 pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico confirmado de HPN por citometria de fluxo de alta sensibilidade, que apresentavam níveis de hemoglobina  $< 10,5$  g/dL apesar do uso de eculizumabe em dose estável por pelo menos 3 meses antes da triagem. Assim como no APPLY-PNH, a população do PEGASUS é composta exclusivamente por pacientes previamente tratados com inibidor de C5, caracterizando um grupo com anemia persistente atribuída predominantemente à hemólise extravascular mediada por C3. O desfecho primário foi a mudança média do nível de hemoglobina do basal até a semana 16. Os desfechos secundários incluíram: proporção de pacientes livres de transfusão durante o período randomizado; mudança nos níveis de LDH; mudança no escore de fadiga avaliado pelo FACIT-Fatigue e desfechos de segurança, incluindo eventos adversos e hemólise de escape.<sup>7</sup>

Com relação aos estudos de comparação indireta, Peffault de Latour e colaboradores (2025) realizaram uma comparação indireta ancorada (ITC) avaliando a eficácia relativa de pegcetacoplane versus iptacopane em pacientes com HPN previamente tratados com inibidores de C5 (eculizumabe ou ravulizumabe) e que apresentavam anemia persistente ( $Hb < 10.5$  g/dL no estudo PEGASUS e  $Hb < 10$  g/dL no estudo APPLY-PNH). A análise utilizou dados individuais dos pacientes do estudo PEGASUS (pegcetacoplane;  $n=80$ ) e dados agregados extraídos de publicações do estudo APPLY-PNH (iptacopane;  $n=97$ ). Justificou-se a utilização do braço de inibidores de C5 (ravulizumabe ou eculizumabe) do estudo APPLY-PNH e o braço eculizumabe do estudo PEGASUS como grupos de referência e âncora comum pela ausência de diferenças significativas de eficácia entre ravulizumabe e eculizumabe identificada pelo estudo ALXN1210-302 (ravulizumabe vs. eculizumabe).<sup>39</sup>

A ITC utilizou o método de Bucher para estimar as diferenças de tratamento.<sup>40</sup> A harmonização dos dados exigiu ajustes metodológicos devido à incompatibilidade dos desfechos primários e tempos de seguimento originais. Enquanto o estudo PEGASUS avaliou a variação média de hemoglobina em 16 semanas, o estudo APPLY-PNH avaliou a taxa de resposta (proporção de pacientes com aumento  $\geq 2$  g/dL ou alcance de  $\geq 12$  g/dL) em 24 semanas. Diante da impossibilidade estatística de comparar médias com proporções binárias, a análise descartou os desfechos primários e focou exclusivamente na variação média dos desfechos secundários (níveis de Hb, níveis de LDH, contagem absoluta de reticulócitos e fadiga pela escala FACIT-Fatigue), sendo apresentados no presente relatório os desfechos de LDH e FACIT-Fatigue. A comparação final confrontou os resultados da pegcetacoplane na semana 16 *versus* os resultados de iptacopane na semana 24. Além do método de Bucher, o estudo conduziu uma comparação de tratamento simulado como análise de sensibilidade.<sup>39</sup>

Bhak e colaboradores (2021) avaliaram a eficácia de pegcetacoplane versus ravulizumabe entre pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe usando a metodologia MAIC. Foram utilizados os dados individuais dos pacientes do ensaio clínico PEGASUS para pegcetacoplane e dados agregados do estudo ALXN1210-PNH-302 para o ravulizumabe. O estudo ALXN1210-PNH-302 comparou ravulizumabe e eculizumabe em pacientes com HPN que foram

tratados anteriormente com eculizumabe e estavam clinicamente estáveis. Já o estudo PEGASUS incluiu pacientes que, apesar do tratamento prévio com eculizumabe, permaneciam anêmicos ( $Hb < 10,5$  g/dL).<sup>41</sup>

Para viabilizar a comparação, os dados do estudo PEGASUS foram reanalisados aplicando-se critérios de inclusão adicionais para alinhar-se à população do estudo 302 (exclusão de pacientes com  $LDH \leq 1,5 \times ULN$  e com histórico recente de MAVEs). Foi realizada uma comparação ancorada pelo braço comum eculizumabe, ajustando-se pelas diferenças nas características basais (como idade, sexo, raça, níveis de LDH e histórico de anemia aplásica). Não foi possível realizar o pareamento por modificadores de efeito conhecidos, incluindo histórico de transfusões e nível de hemoglobina basal devido às diferenças entre os estudos. A análise incluiu inicialmente 68 pacientes do PEGASUS (36 no braço pegcetacoplana e 32 no braço eculizumabe) no modelo estatístico para alinhar a gravidade da doença com a população do estudo comparador. Já o tamanho de amostra efetiva variou conforme o modelo de pareamento para cada grupo de desfechos.<sup>41</sup>

Foram avaliados desfechos de transfusão, hemoglobina, LDH e desfechos reportados pelo paciente. Para desfechos clínicos e hematológicos, o tamanho de amostra efetiva foi de 24 pacientes no braço pegcetacoplana e 12 no braço eculizumabe. Para desfechos de qualidade de vida e fadiga, o tamanho de amostra efetiva foi 34 pacientes no braço pegcetacoplana e 9 no braço eculizumabe. Os desfechos foram comparados no tempo de seguimento de 16 semanas para a população do estudo PEGASUS versus 36 semanas para a população do estudo ALXN1210-PNH-302, uma comparação direta entre o final do período randomizado de cada estudo, sem ajuste temporal, com exceção dos desfechos de LDH. Para variação nos níveis de LDH e a normalização de LDH, os autores extraíram informações do estudo ALXN1210-PNH-302 para possibilitar a comparação no mesmo tempo de seguimento de 16 semanas.<sup>41</sup>

## 6.2 Efeitos desejáveis

Considerando a ausência de comparações diretas entre todas as tecnologias de interesse e a existência de estudos com comparadores comuns, foi realizada meta-análise em rede (NMA) para síntese comparativa dos desfechos de eficácia. A NMA teve como objetivo estimar o efeito relativo entre as tecnologias avaliadas nos cenários em que a conectividade e a comparabilidade clínica e metodológica dos estudos permitiram sua inclusão na mesma rede. As análises foram conduzidas separadamente segundo o perfil da população, a fim de preservar a homogeneidade clínica e a validade das comparações indiretas. A realização desta síntese justifica-se pela rápida expansão do cenário terapêutico da HPN, o que gera a necessidade de comparar as opções terapêuticas, fornecendo uma base de evidência para a escolha terapêutica.

### Indivíduos *naïve* (sem tratamento prévio)

Os resultados dos ECR com indivíduos sem tratamento prévio (*naïve*) descritos no Quadro 12 foram sintetizados em uma NMA. A descrição da geometria da rede e análise detalhada dos dados constam nos **Apêndices 6 e 7**, respectivamente.

**Quadro 12.** Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos *naive*.

| Referência                         | Estudo       | Comparadores                       | Pacientes com estabilização da Hb <sup>a</sup> | Pacientes livres de transfusão sanguínea | Mudança média no escore FACIT-Fatigue em relação ao baseline |
|------------------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Hillmen et al., 2006 <sup>35</sup> | TRIUMPH      | Ecuzumabe vs. Placebo              | NR                                             | 51% vs. 0%                               | +6,4 vs. -4,0                                                |
| Lee et al., 2019 <sup>12</sup>     | ALXN1210-301 | Ravulizumabe vs. Ecuzumabe         | 68,0% vs. 64,5%                                | 73,6% vs. 66,1%                          | +7,07 vs. +6,40                                              |
| Wong et al., 2023 <sup>10</sup>    | PRINCE       | Pegcetacopla vs. Tratamento padrão |                                                | 91,0% vs. 6,0%                           | +7,8 vs. +3,3                                                |
| Röth et al., 2024 <sup>22</sup>    | COMMODORE 2  | Crovalimabe vs. Ecuzumabe          | 63,4% vs. 60,9%                                | 66,0% vs. 68,0%                          | +7,8 vs. +5,2                                                |

Hb: hemoglobina; NMA: meta-análise em rede (*network meta-analysis*); NR: Não reportado  
<sup>a</sup>Prevenção de uma redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, na ausência de transfusão.  
Fonte: elaboração própria.

Os comparadores foram analisados com relação aos desfechos de eficácia conforme comparabilidade das medidas de desfecho disponíveis entre os estudos incluídos na rede. Os resultados da NMA são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Resultados de NMA para pacientes *naive* no modelo de efeitos aleatórios.

| Desfecho                                                                            | Númer o total de estudos na rede | Ecuzumab e vs. crovalimabe | Ecuzumabe vs. ravulizumabe | Ravulizumab e vs. crovalimabe | Ecuzumabe vs. Pegcetacopla | Pegcetacopla a vs. ravulizumabe | Pegcetacopla a vs. crovalimabe |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Razão de risco / Risk ratio (ICr 95%) <sup>b</sup>                                  |                                  |                            |                            |                               |                            |                                 |                                |
| Estabilização da hemoglobina (proporção de pacientes)                               | 2 <sup>d</sup>                   | 1,04 (0,83 a 1,34)         | 1,05 (0,87 a 1,28)         | 0,99 (0,74 a 1,35)            | NA                         | NA                              | NA                             |
| Independência de Transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea) | 2 <sup>d</sup>                   | 0,97 (0,77 a 1,24)         | 1,11 (0,9 a 1,37)          | 0,87 (0,64 a 1,21)            | *                          | *                               | *                              |
| Diferença média (ICr 95%) <sup>a</sup>                                              |                                  |                            |                            |                               |                            |                                 |                                |
| Mudança na pontuação FACIT-Fatigue                                                  | 4 <sup>c</sup>                   | 2,61 (-10,6 a 15,9)        | 0,69 (-12,63 a 13,78)      | 1,93 (-16,82 a 20,61)         | -5,86 (-25,11 a 13,34)     | 6,48 (-16,95 a 29,69)           | 8,44 (-14,91 a 31,62)          |

ICr: Intervalo de credibilidade; NMA: meta-análise em rede (*network meta-analysis*); NA: Não aplicável devido à ausência de reporte do referido desfecho para os comparadores / \*Modelo não convergiu.  
<sup>a</sup> efeitos nulo equivalente a zero. <sup>b</sup> efeito nulo equivalente a 1.  
<sup>c</sup> Estudos COMMODORE 2, 301, TRIUMPH e PRINCE.

Para os desfechos de eficácia clínica, como a independência de transfusão e a estabilização da hemoglobina, a análise não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias comparadas (eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe). Os intervalos de credibilidade amplos indicam imprecisão nas estimativas.

Em relação à pegcetacoplane, embora o estudo PRINCE integre a rede de evidências, o desfecho de estabilização da hemoglobina, reportado como prevenção de uma redução  $>1$  g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, não foi reportado na mesma unidade avaliada nos demais estudos, impossibilitando a comparação direta ou indireta desta tecnologia com os inibidores de C5. Já para o desfecho de independência de transfusão, o estudo PRINCE e TRIUMPH não foram integrados à análise. Embora ambos reportassem esse desfecho, o modelo não atingiu convergência, identificada por um fator de encolhimento instável ( $>1$ ) no gráfico de convergência de Gelman-Rubin, pela inspeção visual dos gráficos de traçado e pelo desvio padrão da heterogeneidade, o que inviabilizou a geração de estimativas consistentes. Para o desfecho de qualidade de vida, medido pela mudança na pontuação FACIT-Fatigue, os resultados também indicam uma eficácia comparável entre os tratamentos, não permitindo afirmar a superioridade de qualquer medicamento sobre o outro na alteração de níveis de fadiga para pacientes *naïve*.<sup>35,10</sup>

Quanto ao desfecho de controle da hemólise intravascular, avaliado pelos níveis de LDH, os estudos demonstraram:

- TRIUMPH: pacientes em uso de Eculizumabe atingiram LDH igual a 1,47 vezes o LSN ao final do estudo, partindo de um baseline de 9,86 vezes o LSN. No grupo placebo, níveis de LDH de aproximadamente 10 vezes LSN foram mantidos durante todo o estudo.<sup>35</sup>
- ALXN1210-301: o estudo demonstra que a normalização de LDH - definida como o alcance de níveis de LDH  $\leq 1 \times$  LSN (246 U/L) - foi alcançada por 53,6% vs 49,4% dos pacientes nos grupos ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente, (OR 1,19; IC 95% 0,80 a 1,77;  $P_{inf} < 0,0001$ ). A redução percentual média nos níveis de LDH foi de -76,8% no grupo ravulizumabe vs -76,0% no grupo eculizumabe (diferença de -0,83%; IC95% -5,21 a 3,56;  $P_{inf} < 0,0001$ ).<sup>12</sup>
- PRINCE: os pacientes em uso de pegcetacoplane apresentaram, em média, LDH  $\leq 1$  vez o LSN a partir da quarta semana de tratamento, e mantiveram esse resultado ao longo das 26 semanas de seguimento, enquanto o grupo em tratamento de suporte manteve LDH  $> 10$  vezes o LSN ao longo do estudo. Pegcetacoplane resultou em melhora estatisticamente significativa na variação média nos níveis de LDH em relação ao basal, em comparação ao grupo tratamento de suporte (diferença: -1.470,4 U/L; IC 95%: -2.113,4 a -827,3;  $p < 0,0001$ ).<sup>10</sup>
- COMMODORE 2: o crovalimabe foi não inferior ao eculizumabe para controle da hemólise, com proporção média de 79,3% dos pacientes no grupo crovalimabe versus 79,0% com eculizumabe (OR 1,0; IC 95%: 0,6 a

1,8). LDH  $\leq 1,5 \times$  LSN foi alcançado na semana 3 no grupo crovalimabe, e mantido até a semana 25. No grupo eculizumabe, os níveis de LDH permaneceram em torno de  $1,5 \times$  LSN da semana 3 até a semana 25, no entanto com valores médios numericamente próximos a  $2 \times$  LSN em algumas medidas.<sup>22</sup>

No estudo de comparação indireta de Wong et al., 2023, após a análise ajustada, os pacientes do grupo pegcetacoplana apresentaram melhora nos níveis de LDH em relação ao *baseline*, normalização de LDH e tempo para normalização frente ao ravulizumabe e ao eculizumabe. Quanto às análises de nível de hemoglobina, a pegcetacoplana foi associada a melhores resultados para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao baseline quando comparada ao ravulizumabe (diferença de 1,58 g/dl, p-valor=0,0193 e 16,84%, p-valor=0,0223, respectivamente) e ao eculizumabe (1,78 g/dl, p-valor=0,0289 e 19,49%, p-valor=0,0291, respectivamente). A estabilização da hemoglobina e a independência de transfusão foi alcançada por uma proporção maior de pacientes tratados com pegcetacoplana. Para o desfecho de qualidade de vida (FACIT-Fatigue score), não foi observada diferença significativa entre pegcetacoplana e os comparadores (Tabela 2).<sup>36,37</sup> No entanto, as fragilidades metodológicas desse estudo levam a incertezas quanto a robustez dos resultados dessa comparação indireta.

**Tabela 2.** Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacoplana a inibidores de C5 (População Naive).

| Desfecho<br>(seguimento: 26<br>semanas)                                 | Pegcetacoplana<br>(Média/Proporção<br>Ajustada) | Comparador<br>(Média/Proporção<br>Observada) | Diferença absoluta<br>(IC 95%)          | Valor-p |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| <b>Comparação vs. Ravulizumabe</b>                                      |                                                 |                                              |                                         |         |
| Variação de LDH (U/L)                                                   | -2.019,23                                       | -1.255,18                                    | <b>-764,05</b><br>(-1.093,48 a -434,63) | <0,0001 |
| Normalização de LDH (%)                                                 | 74,94%                                          | 49,00%                                       | <b>25,94%</b><br>(6,40 a 45,48)         | 0,0093  |
| Estabilização de Hemoglobina (%)                                        | 94,35%                                          | 68,00%                                       | <b>26,35%</b> (14,83 a 37,86)           | <0,0001 |
| Independência de Transfusão (%)                                         | 94,35%                                          | 73,60%                                       | <b>20,75%</b><br>(9,55 a 31,94)         | 0,0003  |
| Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal | 9,77                                            | 7,07                                         | <b>2,7</b><br>(-2,38 a 7,79)            | 0,2973  |
| <b>Comparação vs. Eculizumabe</b>                                       |                                                 |                                              |                                         |         |
| Variação de LDH (U/L)                                                   | -2.086,67                                       | -1.199,82                                    | <b>-886,85</b><br>(-1.277,32 a -496,38) | <0,0001 |
| Normalização de LDH (%)                                                 | 71,56%                                          | 45,00%                                       | <b>26,56%</b><br>(5,07 a 48,05)         | 0,0154  |
| Estabilização de Hemoglobina (%)                                        | 92,23%                                          | 64,50%                                       | <b>27,73%</b><br>(13,93 a 41,53)        | 0,0001  |

|                                                                         |    |        |        |                                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------|----|--------|--------|----------------------------------|--------|
| Independência de Transfusão (%)                                         | de | 92,23% | 66,10% | <b>26,13%</b><br>(12,39 a 39,87) | 0,0002 |
| Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal | na | 10,00  | 6,40   | 3,60<br>(-1,50 a 8,69)           | 0,1667 |

**IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **LDH:** lactato desidrogenase.  
**Notas:** Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa (p < 0,05). O Tamanho de Amostra Efetiva após pareamento considera para a comparação pegcetacoplana vs. ravulizumabe o número de pacientes 24 vs. 125, respectivamente. Para a comparação pegcetacoplana vs. eculizumabe, foram avaliados os resultados para o número de pacientes 22 vs. 121, respectivamente.  
 Fonte: Elaborado com base em Wong et al., 2023.<sup>36,37</sup>

Indivíduos *iC5 experienced* estáveis

Os resultados dos ECR com indivíduos em tratamento prévio com eculizumabe (*iC5 experienced* estáveis) descritos no Quadro 13 foram sintetizados em uma NMA. A descrição da geometria da rede e análise detalhada dos dados consta nos Apêndices 6 e 7, respectivamente.

**Quadro 13.** Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos *iC5 experienced* estáveis.

| Referência                               | Estudo       | Comparadores                 | Pacientes com estabilização da Hb <sup>a</sup> | Pacientes livres de transfusão sanguínea | Mudança Média FACIT-fatigue escore em relação ao baseline |
|------------------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Kulasekararaj et al., 2019 <sup>38</sup> | ALXN1210-302 | Ravulizumabe vs. Eculizumabe | 76,7% vs. 75,5%                                | 88% vs. 83,0%                            | +2,01 vs. +0,54                                           |
| Scheinberg et al., 2024 <sup>23</sup>    | COMMODORE 1  | Crovalimabe vs. Eculizumabe  | 59,0% vs. 70,3%                                | 80,0% vs. 78,0%                          | +1,1 vs. -2,6                                             |

**Hb:** hemoglobina. **MAVE:** evento vascular adverso maior. **NR:** Não reportado  
<sup>a</sup>Prevenção de uma redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, na ausência de transfusão.  
 Fonte: elaboração própria.

Os comparadores foram analisados com relação aos desfechos de eficácia conforme comparabilidade das medidas de desfecho disponíveis entre os estudos incluídos na rede. Os resultados da NMA são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Resultados de NMA para pacientes *iC5 experienced* estáveis no modelo de efeitos aleatórios.

| Desfecho                                                                            | Número total de estudos na rede | Eculizumabe vs. crovalimabe | Eculizumabe vs. ravulizumabe | Ravulizumabe vs. crovalimabe |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Razão de risco / Risk ratio (ICr 95%) <sup>b</sup>                                  |                                 |                             |                              |                              |
| Estabilização da hemoglobina (proporção de pacientes)                               | 2 <sup>c</sup>                  | 0,84<br>(0,56 a 1,25)       | 1,01<br>(0,78 a 1,31)        | 0,83<br>(0,51 a 1,34)        |
| Independência de transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea) | 2 <sup>c</sup>                  | 1,01<br>(0,77 a 1,32)       | 1,06<br>(0,93 a 1,23)        | 0,95<br>(0,7 a 1,28)         |

| Diferença média (ICr 95%) <sup>a</sup> |                |                     |                     |                     |
|----------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Mudança na pontuação FACIT-Fatigue     | 2 <sup>c</sup> | 3,69 (-2,01 a 9,46) | 1,47 (-3,46 a 6,42) | 2,22 (-5,26 a 9,75) |

ICr: Intervalo de credibilidade; NA: Não aplicável devido à ausência de reporte do referido desfecho para os comparadores.

<sup>a</sup> efeitos nulo equivalente a zero. <sup>b</sup> efeito nulo equivalente a 1.

<sup>c</sup> Estudos COMMODORE 1 e 302.

Fonte: elaboração própria.

Para os desfechos de eficácia clínica, como a independência de transfusão e a estabilização da hemoglobina, a análise não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias comparadas (eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe). Os intervalos de credibilidade amplos indicam imprecisão nas estimativas.

Em relação à qualidade de vida, medida pela mudança na pontuação FACIT-Fatigue, os resultados também indicam uma eficácia comparável entre os tratamentos, não permitindo afirmar a superioridade de qualquer medicamento sobre o outro na alteração de níveis de fadiga para pacientes *experienced*.

Quanto ao desfecho de controle da hemólise intravascular, avaliado pelos níveis de LDH, os estudos demonstraram:

- ALXN1210-302: os valores médios de LDH permaneceram  $\leq 1 \times \text{LSN}$  ( $=246 \text{ U/L}$ ) desde o baseline até o final do seguimento para o grupo ravulizumabe. No grupo eculizumabe, os valores de LDH foram ligeiramente superiores ao LSN nos dias 29 e 127, e um paciente apresentou hemólise de escape no dia 113, com LDH de 3846 U/L, e saiu do estudo por falta de eficácia. Ao final do seguimento, a normalização dos níveis de LDH foi alcançada por 66,0% (64/97) tratados com ravulizumabe e por 59,2% (58/98) tratados com eculizumabe. O estudo demonstrou não inferioridade de ravulizumabe, em comparação ao eculizumabe, na variação percentual média nos níveis de LDH do baseline ao dia 183, com redução de 0,82% (EP 3,033%) no grupo ravulizumabe e aumento de 8,39% (EP 3,041%) no grupo eculizumabe, resultando em uma diferença de tratamento (ravulizumabe – eculizumabe) de -9,21% (IC 95% -0,42% a 18,84%). Foi realizada análise de superioridade para a variação percentual dos níveis de LDH, e a diferença observada não alcançou significância estatística para superioridade ( $p = 0,058$ ).<sup>38</sup>
- COMMODORE 1: a proporção média de pacientes com controle da hemólise ( $\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{LSN}$ ) foi de 92,9% (IC 95% 86,6 a 96,4) com crovalimabe, em comparação com 93,7% (IC 95% 87,3 a 97,0) com eculizumabe (OR 0,88; IC 95% 0,28 a 2,77). A proporção de pacientes com controle da hemólise foi, de modo geral, mantida em torno de 90 a 100% em ambos os grupos, porém nas semanas 23 e 25 essa proporção reduziu para o grupo crovalimabe, atingindo cerca de 80%. Os níveis médios normalizados de LDH permaneceram  $\leq 1,5 \times \text{LSN}$  em ambos os grupos ao longo de todo o seguimento.<sup>23</sup>

#### Indivíduos iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada

Os estudos com indivíduos em segunda linha de tratamento e que apresentaram anemia residual com uso prévio de inibidor C5 não foram passíveis de serem meta-analisados. No estudo APPLY-PNH não houve padronização de dose entre eculizumabe e ravulizumabe, nem estratificação dos resultados por tipo de anti-C5 no braço controle, além de haver tempo de seguimento de 24 semanas, o que inviabilizou a inclusão desse estudo em uma NMA com o estudo PEGASUS.<sup>11,7</sup>

As estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, para os efeitos desejáveis avaliados no APPLY-PNH, estão apresentadas na Tabela 4. Iptacopana foi associada à melhora significativa nos desfechos relacionados aos níveis de hemoglobina, maior proporção de pacientes livres de transfusão e maior melhora na pontuação do escore de fadiga em comparação aos inibidores de C5.<sup>11</sup>

**Tabela 4.** Sumário dos resultados do estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL).

| Desfecho<br>(Seguimento: 24 semanas)                                           | Eculizumabe ou<br>ravulizumabe | Iptacopana               | Diferença (IC 95%)              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Proporção de pacientes com aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dL em relação ao basal | 2% (0/35)                      | 82% (51/60)              | 80% (71 a 88) P<0,001           |
| Proporção de pacientes com hemoglobina ≥ 12 g/dL                               | 2% (0/35)                      | 69% (42/60)              | 67 % (56 a 77) P<0,001          |
| Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea                          | 25,9% <sup>a</sup> (14/35)     | 95% <sup>a</sup> (59/62) | 69% (51 a 84) P<0,001           |
| Modificação média do nível de LDH em relação ao basal <sup>b</sup>             | -2,4%                          | -3,5%                    | NR <sup>c</sup>                 |
| Modificação média do nível de hemoglobina em relação ao basal                  | -0,06 g/dL                     | 3,6 g/dL                 | 3,7 g/dL (3,2 a 4,1) P<0,001    |
| Nível médio de hemoglobina                                                     | 9,2 g/dL                       | 12,6 g/dL                | NR <sup>c</sup>                 |
| Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal        | 0,3                            | 8,6                      | 8,3 pontos (5,3 a 11,3) P<0,001 |

<sup>a</sup> Proporções estimadas foram calculadas por meio de um modelo de regressão logística, com ajuste para covariáveis basais. <sup>b</sup> Nível médio de LDH permaneceu ≤ 1,5 x LSN em ambos os grupos ao longo do seguimento (com exceção da medida na semana 8 para o grupo anti-C5), indicando controle sustentado da hemólise intravascular. <sup>c</sup> NR: não reportado para a comparação entre grupos no estudo.  
Fonte: Elaborado com base em Peffault de Latour et al., 2024.<sup>11</sup>

Para os desfechos avaliados no estudo PEGASUS, a Tabela 5 apresenta as estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, no tempo de seguimento de 16 semanas. A pegcetacopana foi associada a um maior aumento de hemoglobina, maior proporção de pacientes livres de transfusão e maior melhora do escore de fadiga em comparação ao eculizumabe. Ao final do seguimento, o LDH médio estava dentro da faixa normal no grupo pegcetacopana (189 U/L), mas permaneceu acima do LSN no grupo eculizumabe (353 U/L).<sup>7</sup>

**Tabela 5.** Sumário dos resultados do estudo PEGASUS para pegcetacopana versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL).

| Desfecho | Eculizumabe | Pegcetacopana | Diferença (IC 95%) |
|----------|-------------|---------------|--------------------|
|----------|-------------|---------------|--------------------|

|                                                                         |             |               |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|----------------------------------|
| Proporção de pacientes livres de transfusão                             | 15% (6/39)  | 85% (35/41)   | 63% (48 a 77) P<0,001            |
| Variação média de hemoglobina sérica em relação ao basal                | -1,47 g/dL  | +2,37 g/dL    | +3,84 g/dL (2,33 a 5,34) P<0,001 |
| Proporção de pacientes com normalização de hemoglobina <sup>a</sup>     | 0%          | 34,1% (14/41) | NR <sup>c</sup>                  |
| Modificação de LDH em relação ao basal                                  | -10 U/L     | -15 U/L       | -5 U/L (-181,3 a 172,0)          |
| Proporção de pacientes com normalização de LDH <sup>b</sup>             | 59% (23/39) | 73,2% (30/41) | NR <sup>c</sup>                  |
| Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal | -2,7 pontos | +9,2 pontos   | +11,9 pontos (5,5 a 18,3)        |

LDH: lactato desidrogenase.

<sup>a</sup> Nível normal de hemoglobina ≥12–16 g/dL (mulheres), ≥13,6–18 g/dL (homens). <sup>b</sup> Nível normal de LDH: 113–226 U/L. <sup>c</sup> NR: não reportado para a comparação entre grupos no estudo.

Fonte: Elaborado com base em Hillmen et al., 2021.<sup>7</sup>

No estudo de comparação indireta ancorada entre os estudos PEGASUS e APPLY-PNH, os resultados da análise principal (método de Bucher) e da análise de sensibilidade foram consistentes e não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre a pegcetacoplana e a iptacopana em nenhum dos desfechos avaliados (Tabela 6).<sup>39</sup>

**Tabela 6.** Resultados da comparação indireta ancorada: pegcetacoplana vs. iptacopana em pacientes previamente tratados com inibidores de C5.

| Desfecho <sup>a</sup>  | Diferença de Média (IC 95%)  |
|------------------------|------------------------------|
| Nível de LDH (U/L)     | -115,16<br>(-244,40 a 14,07) |
| Fadiga (FACIT-Fatigue) | 3,57<br>(-5,60 a 12,73)      |

<sup>a</sup> Variação do basal ao fim do estudo.

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; LDH: lactato desidrogenase.

Fonte: Elaborado com base em Peffault de Latour et al., 2025.<sup>39</sup>

Na comparação indireta entre pegcetacoplana e ravulizumabe (PEGASUS versus ALXN1210-PNH-302), a pegcetacoplana foi associada a uma maior proporção de independência de transfusão (diferença ajustada de +71,4%) e estabilização de hemoglobina (+75,5%) frente ao ravulizumabe. Adicionalmente, os pacientes tratados com

pegcetacoplane apresentaram melhora clinicamente significativa na fadiga (FACIT-Fatigue 8,2 pontos) em comparação ao ravulizumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos apenas para o desfecho de variação média absoluta dos níveis de LDH em relação ao basal, embora a normalização do LDH tenha favorecido a

pegcetacopla.<sup>41</sup> Metodologicamente, a MAIC calcula a diferença relativa subtraindo os efeitos observados em cada estudo frente ao comparador, conforme sintetizado na Tabela 7.

**Tabela 7.** Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacopla a ravulizumabe em pacientes previamente tratados com inibidores de C5.

| Desfecho<br>(seguimento: 16<br>semanas) |  | Pegcetacopla<br>(incremental) <sup>a</sup> | Ravulizumabe<br>(incremental) <sup>b</sup> | Diferença<br>pegcetacopla vs.<br>ravulizumabe (IC 95%) <sup>c</sup> | Valor-p |
|-----------------------------------------|--|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| Independência<br>de Transfusão (%)      |  | 76,29%<br>(89,47% vs 13,18%)               | 4,90%<br>(87,60% vs 82,70%)                | <b>71,39%</b><br>(53,50 a 89,28)                                    | <0,0001 |
| Estabilização<br>de Hemoglobina (%)     |  | 76,29%<br>(89,47% vs 13,18%)               | 0,80%<br>(76,30% vs 75,50%)                | <b>75,49%</b><br>(56,38 a 94,60)                                    | <0,0001 |
| Normalização de LDH (%)                 |  | 65,69%<br>(78,87% vs 13,18%)               | 1,69%<br>(66,65% vs 64,96%)                | <b>63,99%</b><br>(41,85 a 86,13)                                    | <0,0001 |
| Variação de LDH (U/L)                   |  | -28,10<br>(63,25 vs 91,35)                 | -28,40<br>(2,73 vs 31,13)                  | 0,30 U/L<br>(-154,54 a 155,14)                                      | 0,9970  |
| Fadiga (FACIT-Fatigue)                  |  | 9,65<br>(10,03 vs 0,38)                    | 1,47<br>(2,01 vs 0,54)                     | <b>8,19 pontos</b><br>(3,79 a 12,58)                                | 0,0003  |

**IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **LDH:** lactato desidrogenase; **FACIT-Fatigue:** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.

**Nota:** nas colunas de Pegcetacopla e Ravulizumabe, os valores entre parênteses representam o valor do braço Intervenção vs valor do braço eculizumabe. A diferença é calculada subtraindo-se o desempenho do eculizumabe do desempenho da intervenção.

<sup>a</sup> Resultado incremental da comparação pegcetacopla sobre Eculizumabe no Estudo PEGASUS ajustado.

<sup>b</sup> Resultado incremental da comparação ravulizumabe sobre eculizumabe no Estudo ALXN1210-PNH-302 conforme média/proporção observada.

<sup>c</sup> Resultado da diferença frente ao braço controle eculizumabe.

Fonte: Elaborado com base em Bhak et al., 2021.<sup>41</sup>

### 6.3 Efeitos indesejáveis

#### Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

A rede de evidências não permitiu estimativa precisa para os desfechos indesejáveis, devido à baixa taxa de eventos identificados nos estudos, resultando em intervalos de credibilidade inconclusivos. Os resultados dos estudos individuais são apresentados de forma descritiva no Quadro 14 e detalhados no **Apêndice 8**.

**Quadro 14.** Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes *naive*.

| Referência                            | Estudo           | Comparadores                               | Mortalidade (%<br>n com evento/n<br>total pacientes) | Pacientes com<br>hemólise de<br>escape <sup>a</sup><br>(%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>eventos<br>trombóticos<br>(%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>eventos<br>adversos graves<br>(%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com eventos<br>adversos graves<br>relacionados ao<br>tratamento (%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>MAVE (%, n<br>com evento/n<br>total<br>pacientes) | Pacientes com<br>descontinuação<br>tratamento por<br>evento adverso (%,<br>n com evento/n<br>total pacientes) |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hillmen et al.,<br>2006 <sup>35</sup> | TRIUMPH          | Eculizumabe vs.<br>Placebo                 | 0% vs 0%                                             | NR                                                                                               | 0% (0/43) vs<br>2,3% (1/44)                                                          | 9% (4/43) vs 20%<br>(9/44)                                                               | 0% vs. 0%                                                                                                           | NR                                                                 | 0% vs. 0%                                                                                                     |
| Lee et al.,<br>2019 <sup>12</sup>     | ALXN1210-<br>301 | Ravulizumabe<br>vs. Eculizumabe            | 0% vs. 0,8%<br>(1/121)                               | 4,0% (5/125) vs.<br>10,7% (13/121)                                                               | Contabilizado<br>como MAVE                                                           | 8,8% (11/125)<br>vs. 7,4% (9/121)                                                        | NR                                                                                                                  | 1,6% (2/125)<br>vs.<br>0,8%<br>(1/121)                             | 0% vs. 0,8% (1/121)                                                                                           |
| Wong et al.,<br>2023 <sup>10</sup>    | PRINCE           | Pegcetacopiana<br>vs. Tratamento<br>padrão | 2,8% (1/35) vs.<br>5,5% (1/18)                       | NR                                                                                               | 0% vs 0%                                                                             | 8,7% (4/46) vs.<br>11,1% (2/18)                                                          | 0% vs. Não se aplica                                                                                                | NR                                                                 | 0% vs. 0%                                                                                                     |
| Röth et al.,<br>2024 <sup>22</sup>    | COMMODORE<br>2   | Crovalimabe vs.<br>Eculizumabe             | 1,5% (2/135) vs<br>1,4% (1/69)                       | 10,4% (14/134)<br>vs.<br>14,5%<br>(10/69)                                                        | NR                                                                                   | 10,4% (14/135)<br>vs. 13,0% (9/69)                                                       | 3% (4/135) vs. 1,4%<br>(1/69)                                                                                       | 0,7% (1/135) vs<br>1,4% (1/69)                                     | 0,7% (1/135) vs.<br>1,4% (1/69)                                                                               |

**LSN:** Limite Superior de Normalidade; **NR:** não reportado; **MAVE:** evento vascular adverso maior. <sup>a</sup>Definida como ≥ 1 sintoma novo ou agravamento de sintoma de hemólise intravascular e LDH ≥ 2x LSN após redução prévia para ≤ 1,5x LSN.

Fonte: elaboração própria.

No estudo TRIUMPH, nenhum paciente apresentou EA grave relacionado a infecções.<sup>35</sup> No estudo ALXN1210-301, no grupo tratado com ravulizumabe, ocorreram 5 episódios de hemólise de escape, dos quais 4 estavam associados a infecções e 1 teve causa indeterminada. Nenhum desses eventos esteve relacionado à inibição inadequada do complemento terminal (níveis de C5 livre  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ ). No grupo tratado com eculizumabe, 13 de 121 pacientes apresentaram 15 episódios de hemólise de escape. Desses eventos, 7 foram associados à inibição inadequada do complemento terminal, 4 a infecções e 4 tiveram causa indeterminada. 3 pacientes apresentaram eventos vasculares adversos maiores (MAVEs): 2 no grupo ravulizumabe e 1 no grupo eculizumabe. Apesar do papel do complemento terminal na prevenção de doença meningocócica, não foram relatados casos de infecção meningocócica, infecção por *Aspergillus* ou sepse. Infecções graves ocorreram em 2 pacientes (1,6%) no grupo ravulizumabe e 4 pacientes (3,3%) no grupo eculizumabe. Não houve descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.<sup>12</sup>

No estudo PRINCE, nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao tratamento - uma morte por choque séptico no contexto de falência da medula óssea no grupo pegcetacoplane e uma morte por insuficiência respiratória e choque séptico no grupo tratamento de suporte. Quanto aos EA de interesse especial (considerados relevantes no contexto da HPN, ou do mecanismo de ação ou via de administração de pegcetacoplane), reação no local da injeção foi relatada em 30,4% dos pacientes no grupo tratado, não havendo dados disponíveis para o grupo comparador. Infecções ocorreram em 19,6% no grupo tratado e em 27,8% no grupo controle. Não foram registrados casos de sepse em nenhum dos grupos. Eventos de hipersensibilidade foram observados em 19,6% dos pacientes no grupo tratado e em 5,6% no grupo controle. Não foram relatados casos de distúrbios hemolíticos nem de trombose em nenhum dos grupos.<sup>10</sup>

No estudo COMMODORE 2 ocorreram três EA fatais, todos não relacionados ao tratamento: dois no grupo crovalimabe (infarto do miocárdio antes do início do tratamento e hemorragia respiratória após a descontinuação do crovalimabe) e um no grupo eculizumabe (acidente vascular cerebral isquêmico). Este último foi considerado decorrente da HPN, com base em fatores etiológicos e no fato de que o paciente não havia alcançado controle da doença, sendo que a dose mais recente de eculizumabe havia sido administrada 3 semanas antes do evento. Um paciente em cada grupo apresentou EA que levou à descontinuação do tratamento: risco de vida por trombocitopenia (relacionado ao tratamento) em um paciente tratado com crovalimabe, e um EA fatal de acidente vascular cerebral isquêmico (não relacionado ao tratamento) em um paciente tratado com eculizumabe. Infecções ocorreram em 23,7% dos pacientes tratados com crovalimabe e em 36,2% dos pacientes tratados com eculizumabe, enquanto infecções graves ocorreram em 3,0% e 7,2%, respectivamente. As taxas de infecções graves foram de 6,5 (IC 95% 1,8 a 16,5) por 100 pessoas-ano com crovalimabe e 15,8 (IC 95% 5,1 a 36,9) por 100 pessoas-ano com eculizumabe. Não foram observadas infecções meningocócicas.<sup>22</sup>

No estudo de comparação indireta de Wong et al., 2023, não foi observada diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacoplane *versus* ravulizumabe (p-valor=0,1540) ou eculizumabe (p-valor=0,3152). Nenhum paciente no braço pegcetacoplane apresentou hemólise de escape ou MAVEs. Os resultados após análise ajustada indicaram que uma menor proporção de pacientes apresentou hemólise quando tratados com pegcetacoplane *versus* pacientes tratados com ravulizumabe (Tabela 8).<sup>36,37</sup>

**Tabela 8.** Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacoplana a inibidores de C5 (População *Naive*).

| Desfecho<br>(seguimento: 26<br>semanas) | Pegcetacoplana<br>(Média/Proporção<br>Ajustada) | Comparador<br>(Média/Proporção<br>Observada) | Diferença absoluta<br>(IC 95%)     | Valor-p |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|---------|
| <b>Comparação vs. Ravulizumabe</b>      |                                                 |                                              |                                    |         |
| Hemólise de Escape (%)                  | 0,00%                                           | 4,00%                                        | <b>-4,00%</b><br>(-7,44 a -0,56)   | 0,0225  |
| MAVEs (%)                               | 0,00%                                           | 1,60%                                        | -1,60%<br>(-3,80 a 0,60)           | 0,1540  |
| <b>Comparação vs. Eculizumabe</b>       |                                                 |                                              |                                    |         |
| Hemólise de Escape (%)                  | 0,00%                                           | 10,70%                                       | <b>-10,70%</b><br>(-16,21 a -5,19) | 0,0001  |
| MAVEs (%)                               | 0,00%                                           | 0,83%                                        | -0,83%<br>(-2,44 a 0,79)           | 0,3153  |

Fonte: Elaborado com base em Wong et al., 2023.<sup>36,37</sup>  
**IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **LDH:** lactato desidrogenase; **MAVEs:** eventos adversos vasculares maiores.  
**Notas:** Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). O Tamanho de Amostra Efetiva após pareamento considera para a comparação pegcetacoplana vs. ravulizumabe o número de pacientes 24 vs. 125, respectivamente. Para a comparação pegcetacoplana vs. eculizumabe, foram avaliados os resultados para o número de pacientes 22 vs. 121, respectivamente.

Indivíduos *iC5 experienced* estáveis

A rede de evidências não permitiu estimativa precisa para os desfechos indesejáveis, devido à baixa taxa de eventos identificados nos estudos, resultando em intervalos de credibilidade inconclusivos. Os resultados dos estudos individuais são apresentados de forma descritiva no Quadro 15.

**Quadro 15.** Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes iC5 *experienced* estáveis.

| Referência                                  | Estudo         | Comparadores                    | Mortalidade<br>(%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>hemólise de<br>escape <sup>a</sup><br>(%, n com<br>evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>eventos<br>trombóticos (%,<br>n com evento/n<br>total pacientes) | Pacientes com<br>eventos<br>adversos<br>graves (%, n<br>com evento/n<br>total<br>pacientes) | Pacientes com<br>eventos adversos<br>graves relacionados<br>ao tratamento (%, n<br>com evento/n total<br>pacientes) | Pacientes com<br>MAVE (%, n<br>com evento/n<br>total pacientes) | Pacientes com<br>descontinuação<br>tratamento por<br>evento adverso (%,<br>n com evento/n<br>total pacientes) |
|---------------------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kulasekararaj<br>et al., 2019 <sup>38</sup> | ALXN1210-302   | Ravulizumabe<br>vs. Eculizumabe | 0% vs. 0%                                                | 0% vs. 5,1% (5/98)                                                                               | 0% vs. 0%                                                                         | 4,1% (4/97) vs.<br>8,2% (8/98)                                                              | NR                                                                                                                  | 0% vs. 0%                                                       | 0% vs. 0%                                                                                                     |
| Scheinberg<br>et al., 2024 <sup>23</sup>    | COMMODORE<br>1 | Crovalimabe vs.<br>Eculizumabe  | 0% vs. 0%                                                | 10,3% (4/39) vs.<br>13,5% (5/37)                                                                 | NR                                                                                | 14% (6/44) vs.<br>2% (1/42)                                                                 | 0% vs. 0%                                                                                                           | 0% vs. 2,7%<br>(1/37)                                           | 0% vs. 0%                                                                                                     |

**MAVE:** evento vascular adverso maior; **LDH:** lactato desidrogenase; **LSN:** Limite Superior do Normal; **NR:** Não relatado.  
<sup>a</sup>Definida como ≥ 1 sintoma novo ou agravamento de sintoma de hemólise intravascular e LDH ≥ 2x LSN após redução prévia para ≤ 1,5x LSN.  
Fonte: elaboração própria.

No estudo ALXN1210-302 não houve casos de infecção meningocócica, e infecções graves ocorreram em dois pacientes (2,1%) no grupo ravulizumabe (influenza e infecção do trato respiratório inferior) e em um paciente (1,0%) tratado com eculizumabe (pielonefrite aguda). Nenhum EA grave levou à descontinuação do estudo, porém quatro pacientes descontinuaram por outras causas: um no grupo ravulizumabe por retirada voluntária, e três no grupo eculizumabe, por retirada voluntária, falta de eficácia (3 episódios de hemólise de escape) e gravidez. Não houve anticorpos anti-fármaco emergentes do tratamento em pacientes tratados com ravulizumabe.<sup>38</sup>

No estudo COMMODORE 1, reações transitórias de complexos imunes (complexos fármaco-alvo-fármaco) ocorreram em sete participantes no momento da troca de eculizumabe para crovalimabe, e todas elas foram relacionadas ao tratamento. As reações foram leves ou moderadas, exceto em um paciente, que apresentou um evento grave, e não foram relatados eventos com risco de vida ou fatais. Infecções foram relatadas em 41% (n=18) dos pacientes tratados com crovalimabe e em 36% (n=15) dos pacientes tratados com eculizumabe. As infecções foram graves em 7% (n=3) no grupo crovalimabe, sendo nasofaringite (n=1), pneumonia (n=1) e infecção do trato urinário (n=1), todas consideradas não relacionadas ao crovalimabe. No grupo eculizumabe, as infecções graves ocorreram em um paciente (2%), que apresentou pielonefrite e pneumonia, ambas consideradas não relacionadas ao tratamento. Nenhuma infecção meningocócica foi relatada. Hemólise de escape ocorreu em quatro pacientes (10,3%) no grupo tratado com crovalimabe, e nenhum desses eventos foi atribuído a um regime de dose inadequado ou inapropriado e, como esperado, a maioria ocorreu devido a uma condição ativadora do complemento. Um paciente no grupo eculizumabe, sem histórico prévio de MAVE, apresentou um ataque isquêmico transitório, que se resolveu com tratamento e não estava relacionado ao eculizumabe.<sup>23</sup>

#### Indivíduos *iC5 experienced* com resposta inadequada

A Tabela 9 apresenta as estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, para os eventos indesejáveis avaliados no estudo APPLY-PNH.

**Tabela 9.** Sumário dos eventos indesejáveis no estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL).

| Desfecho<br>(seguimento: 24<br>semanas)                   | Efeito relativo<br>(IC 95%)                | Efeitos absolutos (IC 95%)                    |                           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
|                                                           |                                            | Eculizumabe ou ravulizumabe, %<br>(n/n total) | Iptacopana, % (n/n total) |
| Ocorrência de hemólises de escape com repercussão clínica | Razão de taxas = 0,1<br>(0 - 0,6); P=0,006 | 17,1% (6/35)                                  | 3,2% (2/62)               |
| EA grave                                                  |                                            | 14% (5/35)                                    | 10% (6/62)                |

|                       |                                          |           |             |
|-----------------------|------------------------------------------|-----------|-------------|
| MAVE                  | Taxa anualizada ajustada = 0,0 (0 - 0,3) | 0% (0/35) | 1,6% (1/62) |
| Mortalidade           |                                          | 0         | 0           |
| Descontinuação por EA |                                          | 0         | 0           |

EA: evento adverso; NR: Não reportado; MAVE: evento vascular adverso maior.

Fonte: Elaborado com base em Peffault de Latour et al., 2024.<sup>11</sup>

No estudo APPLY-PNH, eventos de hemólise de escape ocorreram com frequência seis vezes maior entre os pacientes que receberam inibidores de C5, 11 eventos (sendo que apenas um paciente apresentou cinco desses eventos, um deles considerado grave e levando a hospitalização) contra dois no braço intervenção (1 evento leve e 1 moderado). Outros dois pacientes que receberam tratamento anti-C5 apresentaram eventos adversos de hemólise extravascular. É válido enfatizar que as definições dos eventos de hemólise de escape eram compostas de um critério clínico (queda maior ou igual a 2 g/dL nos níveis de hemoglobina comparativamente aos últimos 15 dias ou sinais e sintomas sugestivos) além do critério laboratorial de elevação do LDH maior que 1,5 vezes em comparação a duas aferições prévias; ou seja, a interpretação de sinais e sintomas sugestivos de hemólise podem ter sofrido influência da ausência de cegamento. Não houve nenhum episódio de tromboembolismo venoso durante o período do estudo, porém um paciente que recebeu iptacopana apresentou um acidente vascular isquêmico transitório, que os adjudicadores posteriormente julgaram como não relacionado ao tratamento. Não foram reportadas infecções meningocócicas ou pneumocócicas durante o período do estudo. Dois pacientes apresentaram infecções graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa*: um paciente no grupo iptacopana teve infecção do trato urinário e um paciente no grupo anti-C5 apresentou artrite bacteriana que evoluiu para sepse. Não houve nenhum óbito ou descontinuação de fármaco.<sup>11</sup>

Os desfechos indesejáveis avaliados no estudo PEGASUS são descritos na Tabela 10, com as respectivas estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos e os intervalos de confiança a 95%. Hemólise de escape foi relatada em 4 pacientes que receberam pegcetacopla, associada a um rápido aumento dos níveis de LDH (>3 x LSN) indicando hemólise intravascular, ocorreu sem gatilhos identificáveis ou anticorpos anti-pegcetacopla detectáveis, e resultou na descontinuação do tratamento com pegcetacopla em três pacientes, que retornaram ao tratamento com eculizumabe. Infecções foram relatadas em 29% dos pacientes do grupo pegcetacopla e em 26% no grupo eculizumabe. Meningite não foi relatada em nenhum dos grupos de tratamento.<sup>7</sup>

**Tabela 10.** Sumário dos resultados de eventos indesejáveis do estudo PEGASUS para pegcetacoplane versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL).

| Desfecho                            | Eculizumabe | Pegcetacoplane | Diferença (IC 95%)      |
|-------------------------------------|-------------|----------------|-------------------------|
| Ocorrência de hemólise de escape    | 23% (9/39)  | 10% (4/41)     | -13%                    |
| Eventos adversos graves*            | 15% (6/39)  | 17% (7/41)     | Sem diferença relevante |
| Descontinuação por eventos adversos | 0%          | 7% (3/41)      | Diferença qualitativa   |
| Eventos trombóticos                 | 0%          | 0%             | –                       |
| Mortalidade                         | 0%          | 0%             | –                       |

\*No estudo PEGASUS, a hemólise de escape foi reportada como evento adverso, sem definição operacional pré-especificada no protocolo.

Fonte: Elaborado com base em Hillmen et al., 2021.<sup>7</sup>

## 7. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA

A confiança da evidência foi avaliada de acordo com a abordagem mais apropriada para cada tipo de síntese. Para os desfechos analisados por NMA, utilizou-se a estrutura CINeMA.<sup>42,43</sup> Para os desfechos não incluídos na NMA, a qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

### CINeMA

Para os desfechos avaliados na NMA, a confiança nas estimativas foi considerada muito baixa para todas as comparações, em razão de limitações relacionadas à evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. A avaliação consta no **Apêndice 9**.

### GRADE

Para os desfechos não analisados por NMA, a avaliação indicou que a qualidade da evidência foi predominantemente baixa ou muito baixa (**Apêndice 10**). De modo geral, os principais fatores responsáveis pelo rebaixamento da certeza da evidência foram o risco de viés e a imprecisão. O risco de viés esteve relacionado, sobretudo, ao delineamento aberto de parte dos estudos, à presença de perdas de seguimento, à migração de participantes para tratamento de resgate e, em alguns casos, à interrupção precoce da randomização. A imprecisão, por sua vez, decorreu principalmente de amostras pequenas, baixo número de eventos e intervalos de confiança

amplos, algumas vezes com ausência total de eventos em um ou ambos os braços, o que limitou a robustez das estimativas.

## 8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

### Indivíduos *naïve* (sem tratamento prévio)

Na avaliação do balanço entre benefícios e riscos para a população *naïve*, destaca-se que a base da evidência que compõe a NMA provém, em sua maioria, de ensaios clínicos desenhados com o objetivo de demonstrar não-inferioridade em relação ao padrão de cuidado histórico (eculizumabe). Os resultados da NMA indicam a ausência de diferença estatística significativa entre as tecnologias eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe nos principais desfechos de eficácia, como proporção de pacientes livres de transfusão e estabilização de hemoglobina. A comparação das tecnologias com pegcetacoplane para desfecho de efetividade se limitou à diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue, a qual não se identificou diferenças entre as tecnologias pegcetacoplane, eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe.

Por limitações de evidência, os desfechos indesejáveis, como hemólise de escape e proporção de pacientes com evento vascular adverso maior ou evento trombótico foram avaliadas de forma descritiva com base nos estudos individuais (**Apêndice 8**). Entre ravulizumabe e eculizumabe a diferença de proporção de pacientes com MAVE, eventos adversos graves, descontinuação por eventos adversos e mortalidade foi comparável entre os braços, assim como a ocorrência de hemólise de escape (diferença absoluta de -6,7 pontos percentuais), que atendeu o critério de não-inferioridade estabelecido no estudo. Adicionalmente, a análise de evidência direta entre crovalimabe e eculizumabe para o controle de hemólise ( $LDH \leq 1,5 \times LSN$ ) indicou similaridade entre os tratamentos (OR 1,02 [IC 95% 0,57 a 1,82]). Já para pegcetacoplane, a evidência direta se limita à comparação com terapia de suporte.

Em relação à comparação indireta entre pegcetacoplane e inibidores de C5 na população *naïve*, a evidência indica ausência de diferença estatística para MAVES. Para o desfecho de hemólise de escape, a modelagem indicou uma menor ocorrência de eventos no braço pegcetacoplane em 26 semanas comparado a ravulizumabe (-4%;  $p = 0,0225$ ) ou eculizumabe (-10,70%;  $p = 0,0001$ ). Ressalta-se, entretanto, que a interpretação desses resultados exige cautela devido às fragilidades metodológicas da técnica aplicada. Para equilibrar as características basais da população, o tamanho de amostra efetiva da comparação corresponde por 63% a 68% da coorte original de pacientes tratados com pegcetacoplane, levando a incertezas quanto a robustez dos resultados.

Quanto à iptacopana, não foram identificados ensaios clínicos randomizados de dois braços comparativos avaliando-a em pacientes *naïve*. A evidência para esta tecnologia nesse subgrupo deriva essencialmente do estudo

APPOINT-PNH, um estudo de braço único.<sup>11</sup> O delineamento inviabiliza a comparação com as demais tecnologias e não atende aos critérios estabelecidos na PICO.

#### Indivíduos *experienced* estáveis

No que tange à síntese de evidência para a população *experienced* estável, as evidências das comparações entre as tecnologias eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe indicam eficácia comparável frente aos desfechos de independência de transfusão, estabilização da hemoglobina e qualidade de vida pelo escore FACIT-Fatigue pela NMA.

A normalização de LDH ( $LDH \leq LSN$ ), desfecho avaliado por evidência direta somente na comparação entre ravulizumabe e eculizumabe, se manteve comparável entre os braços. Em relação ao crovalimabe frente ao eculizumabe, o desfecho controle de hemólise também não indicou diferenças entre as tecnologias (OR 0,88 [IC 95% 0,28 a 2,77]), assim como observado na população *naive*.

Devido a limitações nas evidências, os desfechos indesejáveis, como hemólise de escape e proporção de pacientes com evento vascular adverso maior ou evento trombótico foram avaliados de forma descritiva com base nos estudos individuais (**Apêndice 8**). Na comparação direta entre ravulizumabe e eculizumabe, a diferença de proporção de pacientes com eventos adversos graves, MAVE ou eventos trombóticos demonstrou-se comparável. Em relação à hemólise de escape, observou-se uma diferença absoluta de -5,1 pontos percentuais em favor de ravulizumabe. Embora haja indicação de benefício numérico pela estimativa ponto, o desfecho é classificado como não inferior, com o intervalo de confiança se mantendo dentro da margem de não-inferioridade estabelecida no estudo. De forma semelhante, para a comparação crovalimabe e eculizumabe em hemólise de escape, observou-se diferença absoluta de -3,3 pontos percentuais para crovalimabe, desfecho exploratório do estudo. No período avaliado para esta população previamente tratada, não houve eventos de descontinuação do tratamento por evento adverso ou óbito nos braços de ravulizumabe, eculizumabe e crovalimabe considerando o tempo de seguimento de 24 a 26 semanas. Reforça-se que as evidências nesta população são compostas por apenas dois estudos, com dados comparativos limitados.

#### Indivíduos *IC5 experienced* com resposta clínica inadequada

Para a população *experienced* com resposta inadequada, a comparação das tecnologias se limita à evidência do estudo APPLY-PNH (iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe) e PEGASUS (pegcetacoplane versus eculizumabe), além de dois estudos de comparação indireta.

As evidências de comparações indiretas pegcetacoplane versus iptacopana e pegcetacoplane vs. ravulizumabe se limitam à efetividade, sem comparativo de efeitos indesejáveis. Em comparação indireta entre iptacopana e

pegcetacoplane, a diferença média de níveis de LDH e do escore FACIT-Fatigue não indicaram diferenças entre os braços de tratamento. Destaca-se que houve a impossibilidade de comparação dos desfechos primários originais dos estudos relacionados aos níveis de hemoglobina (desfechos primários).<sup>39</sup>

Na comparação MAIC entre pegcetacoplane e ravulizumabe, os resultados favoreceram estatisticamente o braço pegcetacoplane. Observaram-se diferenças ajustadas de proporções superiores para a independência transfusional, estabilização da hemoglobina e normalização do LDH, além de um maior incremento no escore de qualidade de vida FACIT-Fatigue. Contudo, houve redução do tamanho de amostra efetiva para estes desfechos para até 24 pacientes no braço pegcetacoplane após restrição do perfil dos pacientes a uma população comparável com exclusão de pacientes com  $LDH \leq 1,5 \times LSN$  e com histórico recente de MAVEs. Consequentemente, o baixo tamanho amostral aumenta a incerteza em torno da magnitude do benefício reportado.<sup>41</sup>

Por limitações de evidência, os desfechos indesejáveis, como hemólise de escape e proporção de pacientes com evento vascular adverso maior ou evento trombótico foram avaliadas de forma descritiva com base nos estudos individuais (**Apêndice 8**). No período avaliado nos estudos, não houve eventos de óbito nos braços de pegcetacoplane, eculizumabe, iptacopane e inibidor de C5 no tempo de seguimento de 16 a 24 semanas.

A comparação iptacopane vs. inibidor de C5 na ocorrência de hemólise de escape favoreceu o braço iptacopane, que apresentou uma incidência de 3,2% versus 17,1% (diferença absoluta de -13,9 pontos percentuais). A razão de taxas anualizadas ajustada foi de 0,1 (IC 95% 0,0 a 0,6;  $p = 0,006$ ), indicando uma redução de 90% na taxa de eventos em favor de iptacopane.<sup>11</sup>

Para o mesmo desfecho de hemólise de escape, a comparação pegcetacoplane vs. eculizumabe apresentou uma redução numérica de -13,3 pontos percentuais em favor de pegcetacoplane. Entretanto, não é possível confirmar a significância estatística dessa diferença entre as tecnologias pela ausência de teste formal. Ainda, destaca-se a ocorrência de três descontinuações do estudo no braço pegcetacoplane motivadas por hemólise de escape durante o período do estudo. Apesar da maior frequência de eventos de hemólise de escape no braço eculizumabe, não houve registros de descontinuação por este motivo.<sup>7</sup>

Para os desfechos de MAVE, eventos adversos graves e descontinuação por evento adverso, os resultados de iptacopane e inibidor de C5 se mostraram comparáveis. De forma similar, na comparação entre pegcetacoplane e eculizumabe, eventos adversos graves, descontinuação por evento adverso e eventos trombóticos, os resultados sugerem perfil semelhante entre os braços.

## 9. EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR

Uma vez que a HPN é uma doença hematológica crônica e com risco de morte que exige tratamento ao longo da vida do paciente, a demonstração da durabilidade da resposta clínica e a manutenção do perfil de tolerabilidade em longo prazo são premissas essenciais. As estimativas de eficácia e segurança por meta-análise em rede para as populações *naive* e *experienced* estável são relativas a um curto período de seguimento (até 26 semanas) e incluem um baixo número de estudos. Diante dessa limitação de tempo de seguimento dos ensaios clínicos e a impossibilidade de meta-analisar todas as tecnologias de interesse, a avaliação dos estudos de extensão torna-se relevante para validar os benefícios clínicos e monitorar a segurança em longo prazo. Por esse motivo, além dos estudos que compõem a revisão sistemática descritos anteriormente, optou-se por incluir estudos de extensão aberta (OLE) como evidência complementar. Reconhece-se que estudos de extensão aberta apresentam maior risco de viés (ausência de randomização contínua, potencial viés de seleção e perda de seguimento), motivo pelo qual seus achados são abordados no presente relatório de forma complementar e com a devida ponderação metodológica. O detalhamento de resultados da evidência complementar consta no **Apêndice 8**.

No aspecto da segurança, o acompanhamento de longo prazo permite monitorar a ocorrência de complicações graves inerentes à evolução da doença ou ao tratamento crônico como inibidores de complemento, tais como MAVEs, infecções graves, e o impacto na mortalidade global. Neste cenário, eculizumabe apresenta o maior tempo de comercialização, com histórico de segurança e monitoramento de longo prazo. Para as demais opções terapêuticas, a evidência complementar fornece dados de segurança de até 6 anos para o ravulizumabe e de até 3 anos para o crovalimabe e a pegcetacoplana, ainda que haja risco de viés de seleção. Para a população com troca de tratamento, os estudos de extensão permitem observar a estabilidade na inibição do complemento e quantificar as taxas de hemólise de escape.

**Estudos de extensão aberta 301 e 302 - Kulasekararaj (2021)<sup>44</sup>, Schrezenmeier (2020)<sup>45</sup>, Kulasekararaj (2022)<sup>46</sup>, Kulasekararaj (2025)<sup>47</sup> e Kulasekararaj (2025)<sup>48</sup>**

O ravulizumabe, um inibidor de C5 de longa duração, foi avaliado nos estudos 301 (pacientes *naive*) e 302 (pacientes *experienced*). No seguimento aberto do estudo 301, a normalização do LDH na semana 52 foi atingida por 43,5% do grupo Rav-Rav e 40,3% do grupo Ecu-Rav, enquanto a independência transfusional foi de 76,6% e 67,2%, respectivamente.<sup>45</sup> Já no estudo 302, com pacientes previamente estáveis, os desfechos na semana 52 foram equivalentes entre os grupos que mantiveram o ravulizumabe (Rav-Rav) e os que migraram do eculizumabe (Ecu-Rav), com taxas de independência transfusional de 86,5% vs. 83,2% e estabilização da hemoglobina de 81,2% vs. 81,1%, respectivamente.<sup>44</sup> A manutenção da eficácia foi confirmada na análise de dois anos de seguimento (OLE), na qual o controle sustentado da hemólise ( $LDH \leq 1,5 \times LSN$ ) foi mantido por 90,6% dos pacientes *naive* e 94,7% da coorte experiente, com taxas de normalização de LDH de 48,2% e 56,5%, respectivamente.<sup>46</sup> Ademais, enquanto o

eculizumabe apresentou eventos de escape associados a níveis de C5 livre  $\geq 0,5\mu\text{g/mL}$ , nenhum evento de hemólise de escape sob tratamento com ravulizumabe foi relacionado à perda de controle do complemento.<sup>44,45</sup>

No seguimento de até seis anos de pacientes dos estudos 301 e 302, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do ravulizumabe, observou-se que a independência de transfusão alcançada por pacientes durante o período no ensaio clínico foi sustentada a longo prazo por 53,9% e 70,7% das coortes *naïve* e *experienced*, respectivamente. Eventos de hemólise de escape foram reportados em 36 pacientes *naïve* (14,8%; 94 eventos [taxa: 1,0 por 10 pacientes-ano]) e 15 pacientes na coorte previamente tratada com eculizumabe (7,8%; 18 eventos [taxa: 1,0 por 30 pacientes-ano]).<sup>47</sup>

A incidência de MAVEs durante o tratamento foi de 4,5% (n=11; taxa de 1,4 por 100 pacientes-ano) na coorte *naïve* e de 1,6% (n=3; taxa de 0,7 por 100 pacientes-ano) na coorte previamente tratada, totalizando 3,2% (n=14) na população combinada. Em comparação com os pacientes não tratados do Registro Internacional de HPN, as taxas históricas de MAVEs na população eram de 17,1% e 26,2%, respectivamente. Em relação à segurança, eventos adversos graves relacionados ao medicamento foram reportados em 5,0% (n=22) dos casos. Registraram-se 11 óbitos (2,5%) durante todo o período de exposição, dos quais um (0,2%) foi classificado pelos investigadores como relacionado ao tratamento. As causas de óbito registradas durante o estudo incluíram infecções (como sepse, infecção intracraniana e COVID-19), câncer metastático, parada cardíaca e hipóxia por broncoaspiração, não sendo relatada nenhuma morte relacionada a MAVEs. A probabilidade de sobrevida estimada para os pacientes tratados, ajustada para idade, sexo e histórico transfusional, foi de 97,7% aos 4 anos (IC 95%: 95,94 a 99,43). A probabilidade de sobrevida não ajustada foi de 86%, o que representa um risco de mortalidade 5 vezes menor quando comparado à coorte controle de pacientes não tratados proveniente do Registro Internacional de HPN.<sup>47</sup>

Quanto à análise *post hoc* dos estudos de fase III 301 e 302, foi caracterizada a prevalência e o impacto da hemólise extravascular clinicamente significativa (csEVH) em pacientes com HPN tratados com ravulizumabe ou eculizumabe. A csEVH foi definida pela presença de anemia sintomática ( $\text{Hb} < 9,5 \text{ g/dL}$ ) associada a uma contagem absoluta de reticulócitos  $\geq 120 \times 10^9/\text{L}$ . Os resultados demonstraram que a csEVH afeta de 20% a 25% dos pacientes sob inibição de C5, com prevalências no dia 183 de 23,2% (ravulizumabe) e 24,8% (eculizumabe) em pacientes *naïve* (Estudo 301), e de 20,2% e 21,3%, respectivamente, em pacientes *experienced* (Estudo 302). Na Semana 52 do estudo 302, a prevalência de csEVH foi de 21,1% para o grupo de ravulizumabe contínuo e 14,3% para o grupo que realizou o *switch* do eculizumabe. Apesar da ocorrência de csEVH, o controle da hemólise intravascular foi mantido, com níveis médios de LDH  $< 1,5 \times \text{LSN}$ . A fadiga nesses pacientes foi majoritariamente leve (65% a 79%) ou moderada, mantendo-se estável e com escores de FACIT-F próximos aos valores de normalidade da população geral. O estudo concluiu que a csEVH não é uma condição fatal e que ambos os inibidores de C5 continuam a proporcionar benefícios clínicos e estabilidade na qualidade de vida, independentemente da presença de hemólise extravascular.<sup>47,48</sup>

### Estudo COMPOSER - Roth (2023)<sup>49</sup>

O estudo de fase I/II COMPOSER demonstrou a eficácia e segurança de longo prazo do crovalimabe em pacientes *naïve* e naqueles que realizaram o *switch* do eculizumabe para crovalimabe, com um acompanhamento mediano de 3 anos. No início, as populações apresentavam perfis diferentes: o grupo *naïve* possuía alta atividade da doença (LDH mediano de 4,8 a 5,2x LSN), enquanto o grupo *switch* já estava controlado com uso de eculizumabe (LDH mediano de 1,1 a 1,2x LSN). Durante a extensão do estudo, o crovalimabe manteve o controle da hemólise intravascular em ambos os grupos, com o LDH permanecendo  $\leq 1,5 \times$  LSN em 80% a 100% dos pacientes em cada visita. A maioria dos pacientes de ambos os grupos (acima de 80%) manteve níveis estáveis de hemoglobina e permaneceu livre de transfusões durante o acompanhamento de longo prazo. Entretanto, 8% dos pacientes que fizeram o *switch* apresentaram reações de hipersensibilidade de Tipo III devido à formação transitória de complexos droga-alvo-droga (DTDCs). Os eventos foram leves ou moderados e resolvidos sem interrupção da terapia relacionada ao tratamento. No período de extensão, ocorreram 5 eventos de hemólise de escape em pacientes distintos.<sup>49</sup>

### Estudo PEGASUS - Peffault de Latour (2022)<sup>50</sup> e Peffault de Latour (2024)<sup>51</sup>

O seguimento do estudo PEGASUS de 48 semanas avaliou a eficácia e segurança a médio prazo da pegcetacoplana em pacientes com HPN, comparando aqueles que mantiveram a terapia desde o início (pegcetacoplana-pegcetacoplana) com os que realizaram a migração após o período inicial (eculizumabe-pegcetacoplana). Os resultados demonstram que a população que não realizou o *switch* (continuou com pegcetacoplana) manteve concentrações médias de hemoglobina elevadas e estáveis, variando de 11,54 g/dL na semana 16 para 11,30 g/dL na semana 48. Em contraste, o grupo que realizou o *switch* apresentou um aumento significativo nos níveis de hemoglobina, passando de uma média de 8,58 g/dL (enquanto usavam eculizumabe na semana 16) para 11,57 g/dL na semana 48, após a migração para a pegcetacoplana. Ao final das 48 semanas, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à hemoglobina (11,30 vs 11,57 g/dL). Além disso, a independência transfusional foi alcançada por 73% dos pacientes que mantiveram a pegcetacoplana durante todo o estudo e por 72% daqueles que migraram do eculizumabe, enquanto ambos os grupos apresentaram melhoras clínicas comparáveis no desfecho FACIT-Fatigue, com aumentos de 10,14 e 9,62 pontos.<sup>50</sup>

Durante o período do estudo, eventos de hemólise ocorreram em 24% (19 de 80) dos pacientes. Esses episódios incidiram com maior frequência naqueles com indicadores basais de doença de difícil controle antes da troca, especificamente aqueles que já necessitavam de doses de eculizumabe superiores ao padrão recomendado na bula (53% dos pacientes no grupo com crises vs. 23% no grupo sem crises) ou que ainda mantinham atividade

residual do sistema complemento, medida pelo teste CH50 detectável (74% dos pacientes que tiveram hemólise vs. 54% dos pacientes que não tiveram hemólise). Apesar disso, 65% das crises foram manejadas com sucesso sem a necessidade de interromper o tratamento.<sup>50,51</sup> Em análise post-hoc, dos pacientes com hemólise, 58,0% (11 de 19) precisaram de transfusão e 68,0% (13 de 19) tiveram aumento de dose de pegcetacoplane. Quanto à descontinuação, 5 pacientes (6,3%) descontinuaram o estudo devido à hemólise.<sup>51</sup>

### **Estudo de extensão 307 - Patriquin (2024)<sup>52</sup> e De Castro (2025)<sup>53</sup>**

O estudo de extensão em aberto 307 (OLE), analisado por Patriquin et al. (2024), demonstrou a eficácia e segurança de longo prazo do pegcetacoplane em uma coorte de 137 pacientes com HPN oriundos de cinco estudos parentais incluindo indivíduos *naïve* e *experienced sem resposta adequada*. Os estudos foram os ensaios clínicos de fase 3 PEGASUS e PRINCE, o estudo de fase 2 PALOMINO e os estudos de fase 1 PHAROAH e PADDOCK. Com um acompanhamento mediano de 48,1 semanas, a hemoglobina média subiu de 8,9 g/dL (basal dos estudos parentais) para 11,6 g/dL, com 83,2% dos pacientes permanecendo livres de transfusões. A normalização do LDH foi observada em 67% dos pacientes, e os níveis de fadiga (FACIT-F) aproximaram-se da população geral, atingindo uma média de 42,4 pontos. Quanto à segurança, a hemólise foi o evento adverso mais frequente (16,8%), geralmente precedida por condições amplificadoras do complemento. Notavelmente, não ocorreram eventos tromboembólicos ou infecções meningocócicas durante o período analisado. O estudo conclui que a inibição proximal do complemento (C3) pelo pegcetacoplane oferece um controle hematológico superior e duradouro ao atuar tanto na hemólise intravascular quanto na extravascular.<sup>52</sup>

Em um corte de dados posterior do estudo de extensão 307 OLE, a consolidação de dados restringiu-se à avaliação de pacientes provenientes dos estudos PEGASUS (*experienced sem resposta adequada*) e PRINCE (indivíduos *naïve*). O acompanhamento reportado foi de até 3 anos para a coorte PEGASUS e por até 2,5 anos para a coorte PRINCE. A redução do tamanho amostral observada ao longo do estudo de extensão 307 OLE, no qual 54 dos 114 pacientes inicialmente incluídos descontinuaram o acompanhamento, decorreu majoritariamente de transições terapêuticas, como transferência de estudo de pegcetacoplane ( $n = 20$ ) e migração para o uso comercial de pegcetacoplane ( $n = 18$ ). As taxas anuais de independência transfusional reportadas variaram entre 71,2% e 79,2% na coorte PEGASUS, e entre 79,5% e 86,4% na coorte PRINCE. Os níveis médios de hemoglobina estabilizaram-se em patamares próximos ao limite inferior da normalidade (12,0 g/dL para o sexo feminino e 13,6 g/dL para o sexo masculino). Também, os marcadores de hemólise mantiveram-se dentro das faixas de normalidade, incluindo os níveis de LDH (LSN considerado como  $LDH \leq 226$  U/L).<sup>53</sup>

Em relação ao perfil de segurança, eventos adversos graves foram reportados em 55,3% (73 de 132) dos pacientes na coorte conjunta, sendo classificados pelos investigadores como relacionados à pegcetacoplane em 4,5%

(6 de 132) dos casos. Em até 3 anos de seguimento, 37 (28,0%) pacientes apresentaram episódios de hemólise de escape confirmados laboratorialmente, sendo 27,5% na coorte PEGASUS (22 de 80) e 28,8% na coorte PRINCE (15 de 52). A maioria dos pacientes acometidos (64,9%) relatou apenas um episódio ao longo do acompanhamento. Três pacientes da coorte PEGASUS descontinuaram o estudo em decorrência desses eventos e 10 pacientes transicionaram para um estudo de intensificação de dose de pegcetacopiana para manejo agudo da hemólise. Quatro eventos trombóticos foram registrados em três pacientes (2,3%) da coorte PEGASUS, todos considerados não relacionados ao tratamento. Não foram reportados casos de infecções meningocócicas ou óbitos relacionados ao medicamento.<sup>53</sup>

#### **Estudo de extensão eculizumabe - Hillmen (2007)<sup>54</sup>**

O estudo de extensão aberto de Hillmen (2007) avaliou o efeito do tratamento em longo prazo com eculizumabe na incidência de tromboembolismo em 195 pacientes com HPN provenientes dos ensaios clínicos TRIUMPH, SHEPHERD e o estudo piloto de fase 2 com suas extensões. Especificamente, o ensaio piloto de fase 2 avaliou 11 pacientes em um período inicial de 12 semanas, enquanto o ensaio de fase 3 SHEPHERD consistiu em um estudo aberto de 52 semanas com 97 pacientes. A análise comparou a taxa de eventos tromboembólicos durante a exposição ao eculizumabe com a taxa pré-tratamento na mesma coorte de pacientes, também definidos como MAVes.<sup>54</sup>

No período prévio ao uso de eculizumabe, foram identificados 124 eventos tromboembólicos, correspondendo a uma taxa de 7,37 eventos por 100 pacientes-ano. Durante o tratamento com eculizumabe, foram registrados 3 eventos (dois casos de trombose venosa profunda e um caso de embolia pulmonar, ocorrendo entre o segundo e o décimo segundo mês de tratamento), resultando em uma taxa de 1,07 eventos por 100 pacientes-ano. Esta diferença traduz-se em uma redução relativa de 85% e uma redução absoluta de 6,3 eventos por 100 pacientes-ano ( $p < 0,001$ ). Em uma análise com equalização do tempo de exposição prévio e durante o tratamento para cada indivíduo, a ocorrência de eventos tromboembólicos reduziu de 39 pré-tratamento para 3 eventos pós-tratamento com eculizumabe ( $p < 0,001$ ).<sup>54</sup>

Adicionalmente, no subgrupo de pacientes em uso de terapia antitrombótica crônica concomitante ( $n=103$ ), a taxa de eventos tromboembólicos decresceu de 10,61 para 0,62 eventos por 100 pacientes-ano sob a terapia com eculizumabe ( $p < 0,001$ ). Concomitantemente aos desfechos vasculares, os níveis médios de LDH decresceram rapidamente no início da terapia e mantiveram-se controlados em patamares próximos ao LSN ao longo de todo o seguimento.<sup>54</sup>

## 10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A avaliação econômica foi conduzida com base nas informações extraídas das evidências clínicas disponíveis, garantindo fundamentação científica para a representação adequada dos tratamentos avaliados.

### 10.1. Inibidores de C5 em indivíduos *naïve* e indivíduos *iC5 experienced* estáveis

Conforme as evidências clínicas descritas neste Relatório, os três inibidores de C5, eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe possuem eficácia e segurança semelhantes. Com base nisso, o parecerista elaborou análises de custo-minimização (ACM) para comparar as tecnologias no tratamento da HPN em indivíduos *naïve* e indivíduos *iC5 experienced* estáveis.

#### 10.1.1. Descrição do modelo

A ACM foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelos pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

**Quadro 16.** Características da avaliação econômica para o grupo *naïve*

| Parâmetro                                                                    | Especificação                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de avaliação                                                            | Análise de custo-minimização                                                                                                                                                                                      |
| Alternativas comparadas<br>(Tecnologia/intervenção X Comparador)             | Ravulizumabe vs Eculizumabe<br>Crovalimabe vs Eculizumabe<br>Crovalimabe vs Ravulizumabe                                                                                                                          |
| População em estudo e subgrupos                                              | Pacientes adultos e pediátricos com pelo menos 13 anos e 40 kg com HPN, virgens de tratamento ( <i>naïve</i> ) ou que receberam tratamento prévio ( <i>iC5 experienced</i> ) estáveis com outros inibidores de C5 |
| Desfecho(s) de saúde utilizados                                              | Nenhum, tendo em vista a semelhança entre os desfechos de eficácia para os três medicamentos                                                                                                                      |
| Dados de eficácia                                                            | Controle de hemólise, transfusão evitada, hemólise de escape e estabilização da hemoglobina                                                                                                                       |
| Horizonte temporal                                                           | 2 anos                                                                                                                                                                                                            |
| Taxa de desconto                                                             | Não se aplica                                                                                                                                                                                                     |
| Perspectiva da análise                                                       | SUS                                                                                                                                                                                                               |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos                               | Custos diretos com a aquisição e administração dos medicamentos, além do custo com a vacinação meningocócica profilática                                                                                          |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real (R\$)                                                                                                                                                                                                        |
| Método de modelagem                                                          | Custo-minimização                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                      |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pressupostos do modelo</b>                                        | Para cálculos dos custos com os tratamentos foram seguidas as posologias recomendadas pelas bulas dos medicamentos |
| <b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b> | Análises de sensibilidade probabilística e determinística                                                          |

Fonte: elaboração própria

### 10.1.2. Premissas consideradas no modelo

As posologias definidas em bula foram consideradas como premissas do modelo. Considerando que a dose dos três medicamentos é dependente do peso corporal, a distribuição das faixas de peso dos pacientes em tratamento para HPN no SUS foi adotado da seguinte forma:

**Tabela 11.** Faixas de peso dos pacientes com HPN

| Faixa de peso | %   |
|---------------|-----|
| 40-60 kg      | 14% |
| 60-100 kg     | 81% |
| >100 kg       | 5%  |

### 10.1.3. Custos

Foram considerados os custos com a aquisição do crovalimabe (não incorporado), ravulizumabe (incorporado, mas não disponível) e eculizumabe (incorporado e disponibilizado). Para o crovalimabe foi utilizado o preço proposto pelo demandante no dossiê de incorporação, de R\$36.700,00 por frasco. Para o ravulizumabe foi considerado o custo de R\$14.778,40 por frasco e, para eculizumabe, o custo atual de R\$15.081,70/frasco, o custo com desconto, de R\$11.421,13/frasco e o menor preço internacional, de R\$6.918,90/frasco.

Para o eculizumabe, considerou-se o cenário decorrente da aprovação, em 2025, de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) voltada à produção nacional da tecnologia. Com a produção nacional, espera-se uma redução de preço do medicamento disponível no mercado nos próximos anos. Nesse contexto, o Ministério da Saúde elaborou estimativas de preço considerando possíveis mudanças de mercado associadas à internalização da produção. Nesse contexto, o Ministério da Saúde elaborou estimativas de preço considerando diferentes cenários prospectivos. Inicialmente, foram aplicados descontos ao preço vigente do frasco, resultando em um valor estimado de R\$ 11.421,13. Adicionalmente, foi considerado o menor preço internacional identificado para biossimilares de eculizumabe, estimado em R\$ 6.918,90. Como referência para o cenário atual, adotou-se o valor unitário de R\$ 15.081,70, conforme aquisição mais recente realizada pelo Ministério da Saúde.

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

Foram considerados ainda os custos com a vacinação meningocócica profilática. De acordo com o modelo econômico, o preço foi definido em R\$58,03.

Conforme os esquemas terapêuticos previstos em bula para os inibidores de C5 descritos no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, foram calculados o número de doses anuais e os custos diretos com aquisição e administração dos medicamentos, descritos nas Tabelas e **Erro! Fonte de referência não encontrada.3.**

**Quadro 17.** Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM

| Medicamento         | Apresentação                   | Posologia                                                                                                                                                                        |                                                                                                                               |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                | Dose de ataque                                                                                                                                                                   | Dose de manutenção                                                                                                            |
| <b>Crovalimabe</b>  | <b>Frasco ampola de 340 mg</b> | Dia 1 (administração IV):<br>1000 mg para pacientes com 40 a 100 kg; 1500 mg para pacientes com 100 kg ou mais<br><br>Dias 2, 8, 15, 22<br>(administração subcutânea):<br>340 mg | Dia 29 e a cada 4 semanas:<br>680 mg para pacientes com 40 a 100 kg; 1020 mg para pacientes com 100 kg ou mais                |
| <b>Ravulizumabe</b> | <b>Frasco de 300 mg</b>        | 40-60 kg: 2400 mg<br><br>60-100 kg: 2700 mg<br><br>100 kg ou mais: 3000 mg                                                                                                       | 40-60 kg: 3000 mg a cada 8 semanas<br><br>60-100 kg: 3300 mg a cada 8 semanas<br><br>100 kg ou mais: 3600 mg a cada 8 semanas |
| <b>Eculizumabe</b>  | <b>Frasco-ampola de 300 mg</b> | 600 mg a cada semana por 4 semanas                                                                                                                                               | 900 mg na quinta semana e a cada 2 semanas                                                                                    |

Fonte: elaboração própria

**Tabela 12.** Doses de tratamento anuais

| Medicamento         | 1º ano de tratamento |                     | 2º ano de tratamento em diante |                     |
|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
|                     | Doses de ataque      | Doses de manutenção | Doses de ataque                | Doses de manutenção |
| <b>Crovalimabe</b>  | 5                    | 13                  | -                              | 13                  |
| <b>Ravulizumabe</b> | 1                    | 7,3                 | -                              | 6,5                 |
| <b>Eculizumabe</b>  | 4                    | 25                  | -                              | 26                  |

Fonte: elaboração própria

**Tabela 13.** Custos anuais de tratamento

| Medicamento                | 1º ano de tratamento | 2º ano de tratamento em diante |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Crovalimabe                | R\$ 1.233.123,15     | R\$ 973.284,00                 |
| Ravulizumabe               | R\$ 1.298.865,29     | R\$ 1.040.325,47               |
| Eculizumabe (preço atual)  | R\$ 1.251.800,63     | R\$ 1.176.372,60               |
| Eculizumabe (com desconto) | R\$ 947.973,32       | R\$ 890.848,14                 |
| Eculizumabe (menor preço)  | R\$ 574.288,23       | R\$ 539.674,00                 |

Fonte: elaboração própria

#### 10.1.4. Resultados

Os resultados da ACM compararam os custos anuais dos tratamentos com eculizumabe (comparador atualmente disponível no SUS), com ravulizumabe e crovalimabe. Além disso, foi construída uma terceira ACM, comparando ravulizumabe e crovalimabe. Foram utilizados cenários de substituição terapêutica ao longo do primeiro e segundo anos de tratamento. As comparações foram realizadas por meio de análises incrementais entre pares de tecnologias, expressas como diferença de custo entre as alternativas. Os resultados foram organizados em três cenários distintos, conforme variações no preço do eculizumabe:

- Cenário base: preço atual do eculizumabe
- Cenário alternativo 1: desconto no preço do eculizumabe
- Cenário alternativo 2: menor preço do eculizumabe

Os valores apresentados representam o custo incremental da tecnologia substituta em relação à tecnologia de referência, sendo valores positivos indicativos de maior custo e valores negativos indicativos de menor custo.

##### ***Cenário base (preço atual do eculizumabe)***

Na comparação entre ravulizumabe e eculizumabe, observa-se que o ravulizumabe apresenta maior custo por paciente no primeiro ano (incremento de R\$ 47.064,66), porém menor custo no segundo ano (economia de R\$136.047,13).

Na comparação entre crovalimabe e eculizumabe, o crovalimabe apresenta menor custo por paciente em ambos os anos, com economias de R\$ 18.677,48 no primeiro ano e R\$ 203.088,60 no segundo ano, em relação ao eculizumabe.

Na comparação entre crovalimabe e ravulizumabe, o crovalimabe apresenta menor custo por paciente em ambos os anos, com economias de R\$ 65.742,14 no primeiro ano e R\$ 67.041,47 no segundo ano.

Nesse cenário de preço do eculizumabe, o crovalimabe seria a alternativa de escolha, tanto na comparação com eculizumabe quanto com ravulizumabe.

**Quadro 18.** Resultado da ACM caso base

|                |              | 1º ANO DE TRATAMENTO | 2º ANO DE TRATAMENTO |
|----------------|--------------|----------------------|----------------------|
| OPERAÇÃO       |              |                      |                      |
| Ravulizumabe - | Eculizumabe  | R\$ 47.064,66        | -R\$ 136.047,13      |
| Crovalimabe -  | Eculizumabe  | - R\$ 18.677,48      | - R\$ 203.088,60     |
| Crovalimabe -  | Ravulizumabe | - R\$ 65.742,14      | - R\$ 67.041,47      |

Fonte: elaboração própria

***Cenário alternativo 1: desconto no preço do eculizumabe***

Na comparação entre ravulizumabe e eculizumabe, o ravulizumabe apresenta maior custo nos dois anos de acompanhamento, R\$ 350.891,97 e R\$ 149.477,33, respectivamente.

Na comparação entre crovalimabe e eculizumabe, o crovalimabe apresenta maior custo em ambos os anos, com incrementos de R\$ 285.149,83 no primeiro ano e R\$ 82.435,86 no segundo ano.

No cenário de desconto no preço do eculizumabe, este é o tratamento de menor custo nas comparações com ravulizumabe e crovalimabe.

**Quadro 19.** Resultado da ACM cenário 1

|                |             | 1º ANO DE TRATAMENTO | 2º ANO DE TRATAMENTO |
|----------------|-------------|----------------------|----------------------|
| OPERAÇÃO       |             |                      |                      |
| Ravulizumabe - | eculizumabe | R\$ 350.891,97       | R\$ 149.477,33       |
| Crovalimabe -  | eculizumabe | R\$ 285.149,83       | R\$ 82.435,86        |

Fonte: elaboração própria

***Cenário alternativo 2: menor preço do eculizumabe***

Na comparação entre ravulizumabe e eculizumabe, o ravulizumabe apresenta maior custo no primeiro ano (R\$ 724.577,06) e no segundo ano (R\$ 500.651,47).

Na comparação entre crovalimabe e eculizumabe, o crovalimabe apresenta maior custo em ambos os anos, com aumento de R\$ 658.834,92 no primeiro ano e R\$ 433.610,00 no segundo ano.

No cenário de menor preço do eculizumabe, este é o tratamento de menor custo nas comparações com ravulizumabe e crovalimabe.

**Quadro 20.** Resultado da ACM cenário 2

|  |  | 1º ANO DE TRATAMENTO | 2º ANO DE TRATAMENTO |
|--|--|----------------------|----------------------|
|--|--|----------------------|----------------------|

| OPERAÇÃO       |             |                |                |
|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Ravulizumabe - | eculizumabe | R\$ 724.577,06 | R\$ 500.651,47 |
| Crovalimabe -  | eculizumabe | R\$ 658.834,92 | R\$ 433.610,00 |

Fonte: elaboração própria

### 10.1.5. Limitações

Esta AIO partiu do pressuposto de que os inibidores de C5 apresentam eficácia e segurança comparáveis. Contudo, não foram identificados estudos com comparação direta entre os três medicamentos em pacientes com HPN que corroborassem essa premissa, a qual se fundamenta em uma metanálise em rede e, portanto, está sujeita a limitações inerentes a esse tipo de análise.

## 10.2. Inibidores proximais de C3 em indivíduos *experienced* com resposta inadequada

### 10.2.1. Descrição do modelo

Para os inibidores proximais da via alternativa do complemento (C3), foi elaborada uma análise de custo-utilidade (ACU) para comparar as tecnologias iptacopana e pegcetacopana no tratamento da HPN em indivíduos *experienced* com resposta inadequada.

A análise foi feita na perspectiva do SUS e foi conduzida a partir de um modelo de Markov elaborado em planilha do Microsoft® Excel. O Quadro 21 apresenta as características da ACU através do *checklist CHEERS Task Force Report 2022*<sup>55</sup>.

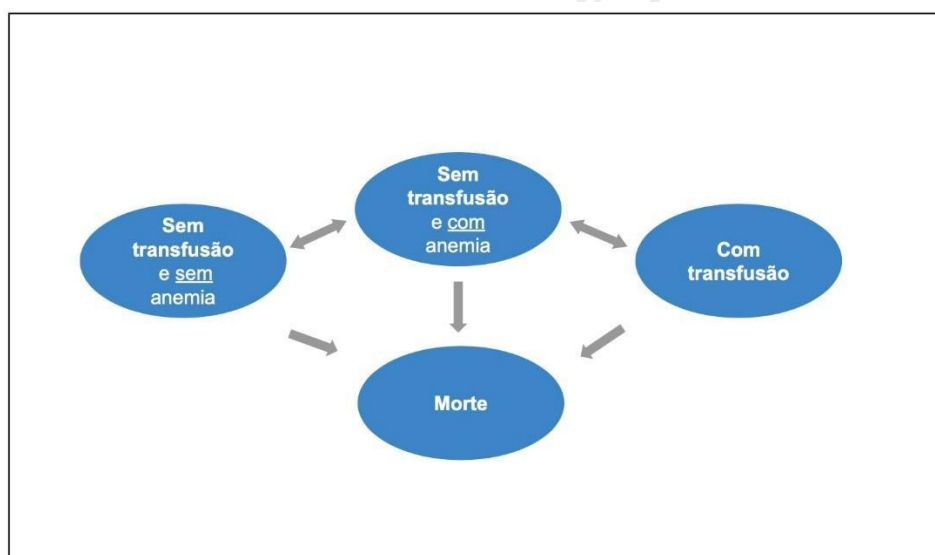
**Quadro 21.** Características da ACU através do checklist CHEERS Task Force Report 2022

| Parâmetro                                                        | Especificação                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de avaliação                                                | Custo-utilidade                                                                                                                                      |
| Alternativas comparadas<br>(Tecnologia/intervenção X Comparador) | Iptacopana X pegcetacopana                                                                                                                           |
| População em estudo e subgrupos                                  | Pacientes adultos com histórico de tratamento para HPN e nível de hemoglobina menor que 10 g/dL e que não se encontravam sob transfusão no baseline. |
| Desfecho(s) de saúde utilizados                                  | Anos de vida ajustados pela qualidade                                                                                                                |
| Dados de eficácia                                                | Probabilidades de transição estimadas por meio de Hakimi et al., 2022 <sup>56</sup>                                                                  |
| Horizonte temporal                                               | <i>Lifetime</i>                                                                                                                                      |
| Taxa de desconto                                                 | 5%                                                                                                                                                   |
| Perspectiva da análise                                           | Sistema Único de Saúde                                                                                                                               |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos                   | Foram utilizados valores do SIGTAP, preços propostos para incorporação em dossiês dos demandantes e contratos de compras firmados entre empresas     |

| Parâmetro                                                                    | Especificação                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | fabricantes dos medicamentos e o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do MS                                                                                                                                                                   |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real (R\$)                                                                                                                                                                                                                                         |
| Método de modelagem                                                          | Modelo de Markov                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pressupostos do modelo                                                       | Todos os pacientes entrariam na coorte hipotética no estado de saúde definido como sem transfusão e com anemia; para os pacientes no estado de saúde com transfusão foram definidas probabilidades de transição iguais para ambos os medicamentos. |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio                | Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo                                                                                                                                          |

Fonte: elaboração própria

O modelo elaborado apresentou quatro estados de saúde: “sem transfusão e sem anemia”, “sem transfusão e com anemia”, “com transfusão” e “morte”. A Figura 2 ilustra os estados de saúde e a dinâmica de transição dos pacientes no modelo de ACU elaborado.



**Figura 2.** Estados de saúde e dinâmica de transição dos pacientes no modelo de ACU elaborado

Fonte: elaboração própria

O modelo se baseou nos estudos pivotais APPLY-PHN<sup>11</sup> e PEGASUS<sup>7</sup>, do iptacopana e pegcetacopana, respectivamente. Estudos de extensão e post-hoc do PEGASUS foram também considerados<sup>50,57</sup>.

Foram identificadas diferenças importantes entre os estudos pivotais dos dois medicamentos. Dentre elas, destaca-se que o estudo APPLY-PHN selecionou pacientes com menos que 10 g/dL de hemoglobina, enquanto o estudo PEGASUS incluiu pacientes com até 10,5g/dL de hemoglobina. Além disso, os resultados reportados na primeira

publicação do estudo APPLY-PHN foram avaliados em 24 semanas, diferentemente do PEGASUS, que adotou um horizonte de 16 semanas. Com o objetivo de reduzir incertezas, o grupo elaborador do modelo econômico explorou as publicações relacionadas aos estudos na intenção de harmonizar as características populacionais (restrição populacional) e tempo para avaliação dos desfechos de interesse à ACU (harmonização temporal). Esse trabalho originou uma amostra específica a ser utilizada nesta ACU.

A restrição populacional foi baseada em publicação post-hoc do PEGASUS que analisou um grupo específico da amostra inicial do ECR. Panse e colaboradores (2024) selecionaram apenas pacientes com no mínimo 10g/dl de hemoglobina e que não se submeteram a transfusões nos últimos 14 dias. Os resultados para ocorrência de transfusão e hemólise de escape foram apresentados em 16 semanas<sup>57</sup>. Como o estudo post-hoc não identificou claramente o grupo em que os pacientes foram inicialmente alocados, foi necessário recorrer à publicação que apresentou os resultados do PEGASUS para 48 semanas<sup>50</sup>. A partir dessa fonte, foi possível identificar o grupo de alocação de cada paciente que apresentou os desfechos de interesse à ACU durante o período de ECR do estudo. Com base nesses critérios, foram consideradas nesta ACU apenas os pacientes do estudo PEGASUS que apresentavam no baseline valor de hemoglobina menor que 10g/dl, mesmo limiar de hemoglobina apresentado pelos pacientes do estudo APPLY-PHN<sup>11</sup>. Ademais, os dados da publicação deste estudo pivotal também permitiram a exclusão, da amostra desta AIO, de pacientes que se encontravam sob transfusão no início do acompanhamento.

A harmonização temporal alinhou o tempo de mensuração dos desfechos do estudo APPLY-PHN<sup>11</sup> às 16 semanas de acompanhamento do estudo PEGASUS<sup>7</sup>. Isso foi feito com base na publicação do material suplementar do estudo pivotal do iptacopana, aliada a algumas premissas estabelecidas pelo grupo elaborador da ACU.

Representando a condição crônica da doença e considerando que os pacientes com HPN sob tratamento com inibidores do sistema complemento apresentariam a mortalidade equivalente à da população geral, foi definido um horizonte temporal *lifetime*. Nesse sentido, atendendo às Diretrizes Econômicas<sup>58</sup>, uma taxa de desconto de 5% para desfechos e custos foi aplicada.

#### 10.2.2. Premissas consideradas no modelo

Na falta de dados individuais dos pacientes da amostra desta ACU e para favorecer igualdade de condições para as duas tecnologias, as probabilidades de transição dos indivíduos do estado de saúde “com transfusão” se mantiveram iguais para ambos os medicamentos. Foram definidas probabilidades esperadas para indivíduos neste estado.

Considerou-se que todos os indivíduos da amostra inicial do estudo se encontravam no estado de saúde “sem transfusão e com anemia”. Esta premissa foi adotada para dar igualdade de condições aos pacientes das amostras dos

dois estudos e, no caso do modelo, para condizer com o perfil dos pacientes candidatos ao uso de uma ou outra tecnologia no SUS, que são os que falharam ao tratamento com o uso de inibidores de C5.

10.2.3. Parâmetros de eficácia, probabilidades de transição e de eventos

A partir da amostra de pacientes definida para esta ACU, foram definidas as probabilidades de controle de hemoglobina, ocorrência de transfusão e hemólise de acordo com os estudos APPLY-PHN e PEGASUS. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta os valores obtidos através da literatura relacionada.

Tabela 14. Valores obtidos por meio da literatura selecionada

| Probabilidade em 16 semanas | APPLY-PHN (iptacopana, n = 54) | PEGASUS (Pegcetacoplana, n = 34) |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Controle de hemoglobina     | 69,0%                          | 34,0%                            |
| Ocorrência de transfusão    | 3,6%                           | 14,7%                            |
| Hemólise                    | 3,7%                           | 8,8%                             |

Fonte: elaboração própria

Dos estudos utilizados para a composição da amostra desta ACU, foi possível extrair as probabilidades de transição de indivíduos que se encontravam inicialmente no estado de saúde “sem transfusão e com anemia”. De acordo com as premissas desta ACU, os indivíduos que se encontravam no estado “com transfusão” poderiam transitar para outros estados com base em probabilidades definidas pelo grupo elaborador desta ACU. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**2 reúne as probabilidades de transição para cada uma das tecnologias comparadas neste modelo econômico.

Quadro 22. Probabilidades de transição utilizadas neste modelo econômico para iptacopana e pegcetacoplana

| IPTACOPANA                  |                             |                             |                |       |                                               |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------|-----------------------------------------------|
|                             | Sem transfusão e sem anemia | Sem transfusão e com anemia | Com transfusão | Óbito | Referência                                    |
| Sem transfusão e sem anemia | 92,9%                       | 7,1%                        | 0,0%           | 0,0%  | Dossiê do demandante                          |
| Sem transfusão e com anemia | 69,0%                       | 27,8%                       | 3,6%           | 0,0%  | Peffault de Latour et al., 2024 <sup>11</sup> |
| Com transfusão              | 60,0%                       | 30,0%                       | 10,0%          | 0,0%  | Premissa do modelo                            |
| PEGCETACOPLANA              |                             |                             |                |       |                                               |
|                             | Sem transfusão e sem anemia | Sem transfusão e com anemia | Com transfusão | Óbito | Referência                                    |
| Sem transfusão e sem anemia | 96,9%                       | 3,1%                        | 0,0%           | 0,0%  | Dossiê do demandante                          |

| IPTACOPANA                  |                             |                             |                |       |                                                                                                                      |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Sem transfusão e sem anemia | Sem transfusão e com anemia | Com transfusão | Óbito | Referência                                                                                                           |
| Sem transfusão e com anemia | 34,1%                       | 51,2                        | 14,7%          | 0,0%  | Panse et al., 2021 <sup>57</sup> ; Hillmen et al., 2024 <sup>7</sup> ; Peffault de Latour et al., 2022 <sup>50</sup> |
| Com transfusão              | 60,0%                       | 30,0%                       | 10,0%          | 0,0%  | Premissa do modelo                                                                                                   |

Nota: não foram observados óbitos nas primeiras 16 semanas de seguimento do estudo pivotal

Fonte: elaboração própria

Hakimi e colaboradores (2022) elaboraram uma avaliação de custo-efetividade (ACE) comparando o pegcetacoplane ao ravulizumabe em pacientes com HPN. Os autores utilizaram uma técnica de associação (*mapping algorithm*) para converter a pontuação de qualidade de vida (obtida através da ferramenta EORTC QLQ-C30, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) em valores de utilidade<sup>56</sup>. As pontuações de qualidade de vida foram obtidas do estudo PEGASUS<sup>7</sup>. Na ACE os pacientes foram isolados em três estados de saúde, sendo eles “sem transfusão e hemoglobina  $\geq 10,5$  g/dL”, “sem transfusão e hemoglobina  $< 10,5$  g/dL”, e “transfusão necessária”. O resultado da associação resultou nos seguintes valores de utilidade para cada estado, respectivamente: 0,808; 0,738 e 0,695<sup>56</sup>.

Esta ACU extrapolou a utilidade 0,808 do estado “sem transfusão e hemoglobina  $\geq 10,5$  g/dL” do estudo de Hakimi e colaboradores (2022)<sup>56</sup> para o estado “sem transfusão e sem anemia” desta AIO. Além disso, considerou-se que os estados de saúde de Hakimi e colaboradores (2022) “sem transfusão e hemoglobina  $< 10,5$  g/dL” e “transfusão necessária” seriam equivalentes aos estados de saúde desta “sem transfusão e com anemia” e “com transfusão” desta AIO, respectivamente. A equivalência fez o grupo elaborador utilizar os mesmos valores de utilidades definidos nesta publicação. O Quadro 21 resume os valores de utilidade definidos para cada estado de saúde desta ACU.

Considerou-se que, na ocorrência de hemólise, seria aplicado um valor de desutilidade. Esse valor seria de -0,11 que foi extraído do estudo de O’Connell e colaboradores (2020)<sup>59</sup>. O quadro 23 destaca o valor de desutilidade utilizado nesta ACU.

**Quadro 23.** Valores de utilidade e desutilidade utilizados na ACU elaborada

| Valores                     |       | Referência                                     |
|-----------------------------|-------|------------------------------------------------|
| Utilidade                   |       |                                                |
| Sem transfusão e sem anemia | 0,808 | Hakimi e colaboradores (2022) <sup>56</sup>    |
| Sem transfusão e com anemia | 0,738 |                                                |
| Com transfusão              | 0,695 |                                                |
| Desutilidade                |       |                                                |
| Hemólise                    | -0,11 | O`Connell e colaboradores (2020) <sup>59</sup> |

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

#### 10.2.4. Custos

Para calcular os custos com os tratamentos foram considerados os custos com aquisição e administração do iptacopana e pegcetacoplana. A bula indicando a posologia de cada tecnologia foi consultada para definir a quantidade de frascos a ser utilizada por paciente. Os custos com aquisição dos medicamentos foram baseados nos preços propostos pelos demandantes em cada uma de suas propostas de incorporação. Os custos com administração dos medicamentos, quando aplicável, foram baseados no SIGTAP. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**<sup>4</sup> apresenta os esquemas terapêuticos utilizados para o cálculo dos custos anuais com os tratamentos incluídos na ACM. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.**<sup>25</sup> apresenta os custos anuais com aquisição e administração dos medicamentos envolvidos na ACU.

**Quadro 24.** Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM

| Medicamento    | Apresentação                              | Posologia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Iptacopana     | Embalagem com 56 cápsulas duras de 200 mg | 200 mg duas vezes ao dia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pegcetacoplana | Frasco-ampola de 1.080 mg                 | 1.080 mg por infusão subcutânea no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento. A administração é feita através de bomba de infusão que será disponibilizada ao SUS por meio de comodato.<br><br>Em caso de mudança de ecilizumabe para pegcetacoplana: iniciar pegcetacoplana enquanto continua ecilizumabe em sua dose atual. Após 4 semanas, descontinuar ecilizumabe antes de continuar a monoterapia com pegcetacoplana. |

Fonte: elaboração própria

**Quadro 25.** Custos anuais dos tratamentos com os medicamentos envolvidos na ACU

| Medicamento    | 1º ano de tratamento | 2º ano de tratamento em diante |
|----------------|----------------------|--------------------------------|
| Iptacopana     | R\$ 1.037.805,76     | R\$ 1.037.805,76               |
| Pegcetacoplana | R\$ 1.098.845,31     | R\$ 1.008.353,85               |

Fonte: elaboração própria. Nota: custos de aquisição.

Foram considerados ainda os custos dos eventos relacionados à HPN. O custo com a transfusão considerou os principais procedimentos necessários à transfusão de concentrado de hemácias. Os custos foram baseados no SIGTAP<sup>60</sup>. O quadro 26 apresenta a estimativa do custo com a transfusão de hemoderivados.

**Quadro 26.** Estimativa de custo com a transfusão de hemoderivados.

| Custo de Transfusão    |                                                |                   |
|------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Código do procedimento | Descrição do procedimento                      | Custo             |
| 03.06.01.003-8         | Triagem clínica de doador (a) de sangue        | R\$ 10,00         |
| 03.06.01.001-1         | Coleta de sangue p/ transfusão                 | R\$ 22,00         |
| 02.12.02.006-4         | Processamento de sangue                        | R\$ 10,15         |
| 02.12.01.005-0         | Sorologia de doador de sangue                  | R\$ 75,00         |
| 02.12.01.001-8         | Exames imuno hematológicos em doador de sangue | R\$ 15,00         |
| 02.12.02.004-8         | Preparo de componentes aliquotados             | R\$ 5,00          |
| 02.12.02.005-6         | Preparo de componentes lavados                 | R\$ 5,00          |
| 02.12.01.002-6         | Exames pré-transfusionais I                    | R\$ 17,04         |
| 02.12.01.003-4         | Exames pré-transfusionais II                   | R\$ 17,04         |
| 03.06.02.006-8         | Transfusão de concentrado de hemácias          | R\$ 8,09          |
| 02.12.01.004-2         | Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel       | R\$ 10,00         |
| 02.12.02.001-3         | Deleucocitação de concentrado de hemácias      | R\$ 45,00         |
| <b>TOTAL</b>           |                                                | <b>R\$ 239,32</b> |

Fonte: elaboração própria

O custo de acompanhamento dos pacientes considerou os exames e consultas previstos no PCDT da HPN e aplicou-se a todos os pacientes da coorte hipotética do modelo de Markov. O quadro 27 apresenta a estimativa de custos com o acompanhamento de pacientes com HPN.

**Quadro 27.** Estimativa de custos com o acompanhamento de pacientes com HPN

| Custos de acompanhamento             | Qtd/ano | Código SIGTAP                                                           | Valor unitário | Valor unitário (Qtd/ano) |
|--------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|
| Hemograma                            | 4       | 02.02.02.038-0 - Hemograma completo                                     | R\$ 4,11       | R\$ 16,44                |
| Contagem de reticulócitos            | 4       | 02.02.02.003-7 - Contagem de reticulócitos                              | R\$ 2,73       | R\$ 10,92                |
| Dosagem de LDH                       | 4       | 02.02.01.036-8 - Dosagem de desidrogenase láctica                       | R\$ 3,68       | R\$ 14,72                |
| Haptoglobina                         | 4       | 02.02.01.049-0 - Dosagem de haptoglobina                                | R\$ 3,68       | R\$ 14,72                |
| Ureia                                | 1       | 02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia                                       | R\$ 1,85       | R\$ 1,85                 |
| Creatinina                           | 1       | 02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina                                  | R\$ 1,85       | R\$ 1,85                 |
| Ferritina                            | 1       | 02.02.01.038-4 - Dosagem de ferritina                                   | R\$ 15,59      | R\$ 15,59                |
| Ferro                                | 1       | 02.02.01.039-2 - Dosagem de ferro sérico                                | R\$ 3,51       | R\$ 3,51                 |
| Capacidade total de ligação de ferro | 1       | 02.02.01.002-3 - Determinação de capacidade de fixação do ferro         | R\$ 2,01       | R\$ 2,01                 |
| Imunofenotipagem por CF              | 1       | 02.02.03.023-7 - Imunofenotipagem de hemopatias malignas (por marcador) | R\$ 80,00      | R\$ 80,00                |

|                                        |   |                                                           |           |            |
|----------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Consulta                               | 4 | 03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada | R\$ 10,00 | R\$ 40,00  |
| <b>Total anual</b>                     |   |                                                           |           | R\$ 201,61 |
| <b>Total a cada 4 meses (112 dias)</b> |   |                                                           |           | R\$ 67,20  |

Legenda: LDH - desidrogenase láctica; CF: Citometria de Fluxo

Fonte: elaboração própria

#### 10.2.5. Resultados

O custo do tratamento com iptacopana foi estimado em R\$ 23.794.475,03 e, com pegcetacopana, estimado em R\$ 23.142.867,17, com custo incremental de R\$ 651.607,86. Com relação aos desfechos, iptacopana gerou 18,33 QALYs e pegcetacopana 18,32 QALYs, com utilidade incremental de 0,01 QALY. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 51.936.499,36/QALY.

#### Quadro 28. Resultado da análise de custo-utilidade

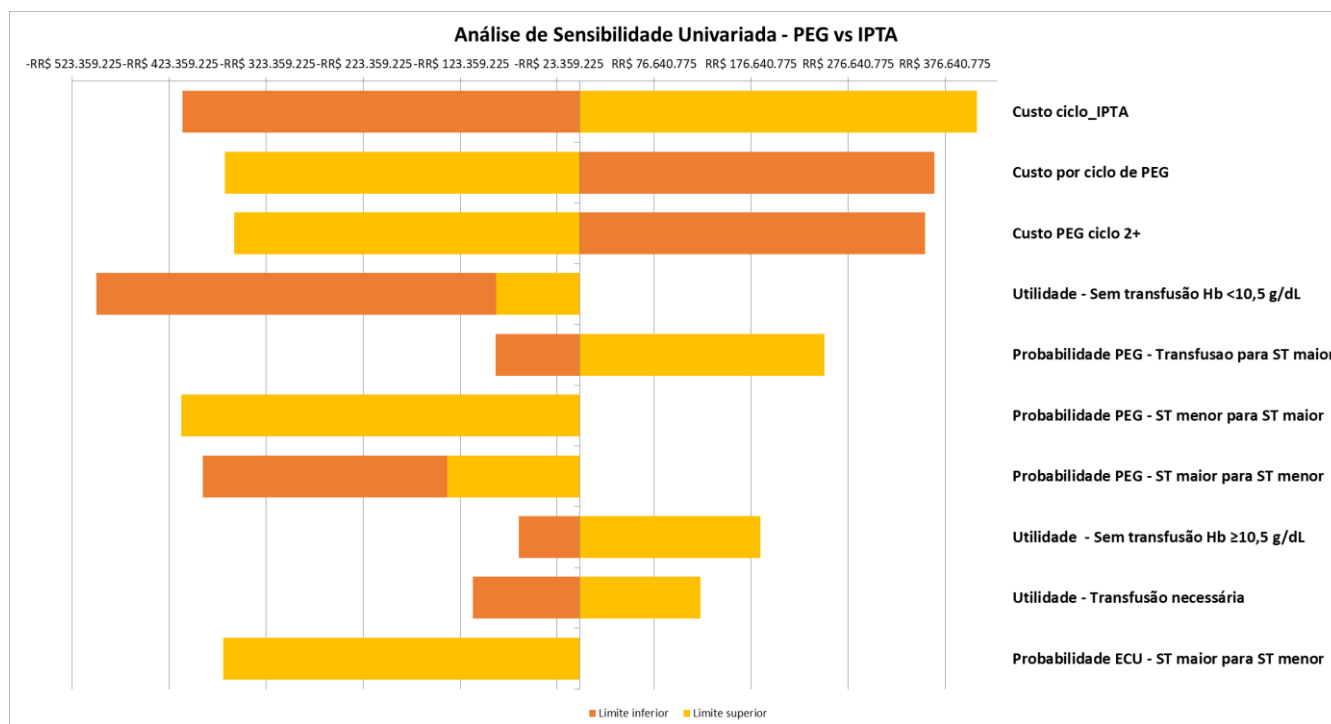
| Comparadores  | Custos            | Custo incremental | QALYs | QALYs incremental | RCUI              |
|---------------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|
| Iptacopana    | R\$ 23.794.475,03 | -                 | 18,33 | -                 |                   |
| Pegcetacopana | R\$ 23.142.867,17 | R\$ 651.607,86    | 18,32 | 0,01              | R\$ 51.936.499,36 |

Fonte: elaboração própria

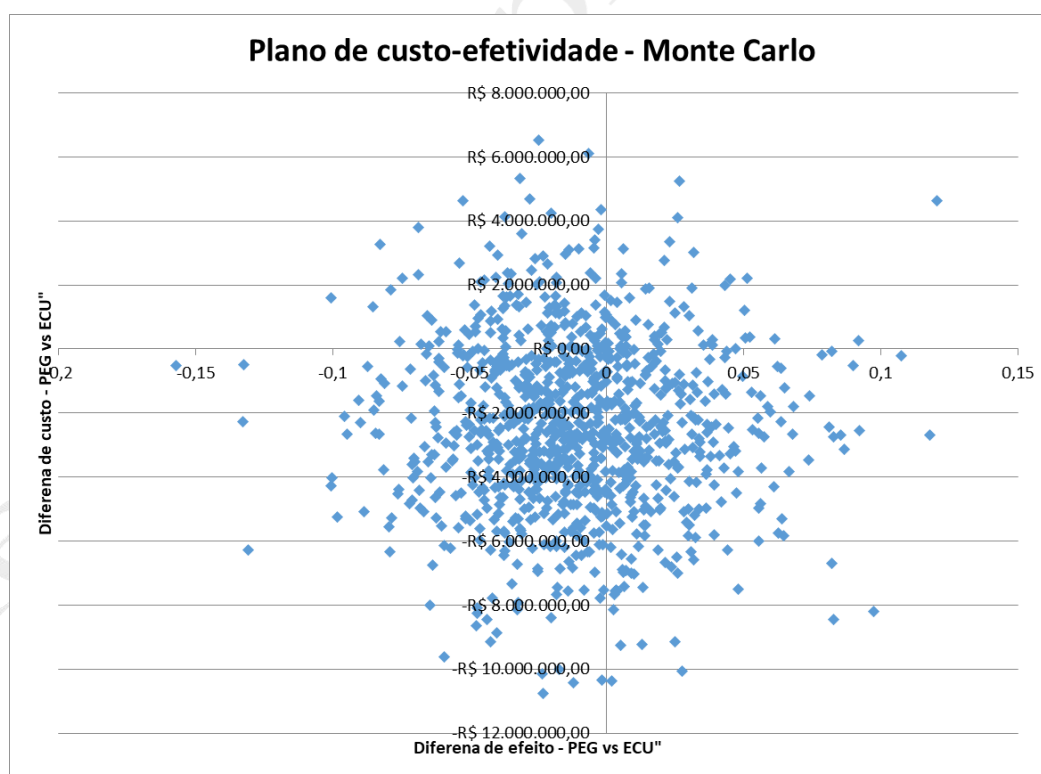
Nos respectivos relatórios preliminares para iptacopana, o NATS responsável pela análise demonstrou maior efetividade da iptacopana em relação ao eculizumabe e ravulizumabe (12,29 versus 11,51 AVAQs para ambas as tecnologias); para pegcetacopana o NATS responsável pela análise demonstrou maior efetividade da pegcetacopana em relação ao eculizumabe e ravulizumabe (11,55 versus 10,22 AVAQs para ambas as tecnologias).

#### 10.2.6. Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada para avaliar o efeito das variações dos parâmetros do modelo na RCUI obtida. Os dois parâmetros com maior poder para influenciar na RCUI foram os custos com os tratamentos. A Figura 3 apresenta o gráfico de tornado com os principais parâmetros a influenciar a RCUI na análise de sensibilidade determinística e a Figura 4 apresenta a análise de sensibilidade probabilística.



**Figura 3.** Gráfico de tornado com o resultado da análise de sensibilidade determinística  
 Legenda: CT: sem transfusão; IPTA: iptacopana; VPEG: pegcetacopana; STCA: sem transfusão e com anemia; STSA: sem transfusão e sem anemia.  
 Fonte: elaboração própria



**Figura 4.** Análise de sensibilidade probabilística  
 Fonte: elaboração própria

### 10.2.7. Limitações

As principais limitações desta ACU são a falta de dados individuais dos pacientes dos estudos APPLY-PHN e PEGASUS e as diferenças de valores de corte Hb para determinar quem são os indivíduos com e sem anemia, além do tempo para avaliação de desfechos entre os dois estudos. Com o objetivo de reduzir o impacto dessas limitações, o grupo elaborador estimou as probabilidades de transição após um processo de restrição populacional e harmonização temporal entre os dois ECR. Essa foi a alternativa mais pragmática, mas que não elimina completamente as limitações.

O estudo APPLY-PHN não descreve a proporção de pacientes alcançando controle de hemoglobina com iptacopana em 16 semanas, mas sim em 24. De acordo com o estudo, apesar de os pacientes permanecerem com média de hemoglobina relativamente estável entre as semanas 16 e 24, não há certeza se a proporção de pacientes que controla a hemoglobina em 24 semanas é a mesma proporção observada em 16 semanas.

O estudo PEGASUS não apresentou a quantidade de transfusões realizada por paciente, o que poderia conferir ao modelo maior precisão para a estimativa dos custos.

O ciclo com duração de 16 semanas adotado nesta ACU não seria considerado o ideal para refletir a dinâmica da doença. No entanto, foi a alternativa possível diante da falta de dados em literatura e do curto tempo de acompanhamento dos estudos. Pelos mesmos motivos, parte das probabilidades de transição entre os estágios foram definidas a partir de premissas, o que pode distanciar o resultado da ACU da realidade. Também devido ao pouco tempo de acompanhamento dos estudos, não puderam ser calculados no modelo outros eventos como óbitos relacionados ao tratamento e eventos trombóticos, já que os eventos não ocorreram nas primeiras publicações dos estudos.

## 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada com um horizonte temporal de cinco anos (2027 a 2031), com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação das tecnologias crovalimabe, ravulizumabe, iptacopana e pegcetacopana, de acordo com as indicações previamente definidas nas evidências clínicas deste Relatório.

A AIO foi estruturada conforme subgrupos de indivíduos (*naive*, *iC5 experienced* estáveis e *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada). Os resultados da AIO foram descritos individualmente para cada um dos subgrupos. A análise foi construída na perspectiva do SUS, conforme as Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.

O cenário de referência adotado considerou a disponibilidade exclusiva do eculizumabe no SUS. A partir desse cenário, foram propostos outros cenários para estimar o impacto orçamentário da incorporação de novas tecnologias. Para os subgrupos de pacientes *naive* e *iC5 experienced* estáveis, foi estimado o impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe ou ravulizumabe. Para o subgrupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada, estimou-se o impacto orçamentário da incorporação de iptacopana ou pegcetacopana.

## 11.1. Metodologia e parâmetros utilizados

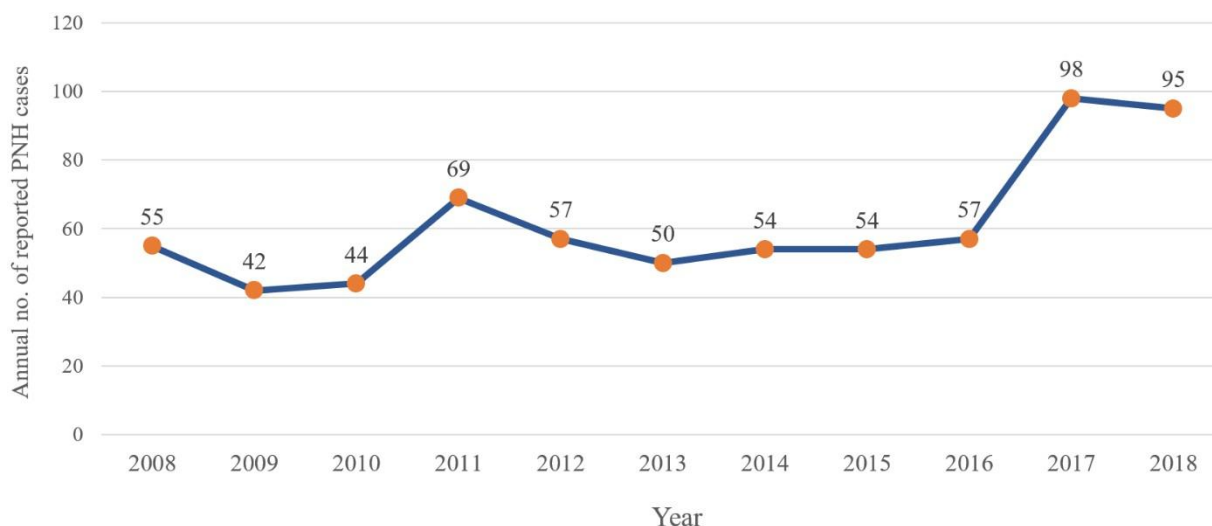
### 11.1.1. Estimativa da população elegível

#### ***Incidência***

As estimativas da população elegível foram baseadas em um método misto, combinando abordagem epidemiológica para incidência e demanda aferida para prevalência. Inicialmente, a incidência da HPN foi identificada a partir da literatura e do PCDT da HPN, que reportam ocorrência entre 1 e 6 casos por milhão de habitantes (0,0001%)<sup>1,61,62</sup>. Essa faixa foi utilizada como referência inicial para a modelagem, sendo posteriormente aplicada às projeções populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>63</sup>.

Entretanto, considerando que estimativas globais podem não refletir adequadamente o contexto epidemiológico brasileiro, procedeu-se à calibração da incidência com base em dados nacionais. Para isso, foram utilizados como referência a prevalência estimada por demanda aferida apresentada na Nota Técnica nº 654/2025<sup>64</sup> da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF) do DAF/SECTICS/MS (ano-base 2023), bem como dados administrativos da base da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS) referentes ao período de 2023 a 2025. A partir da integração dessas fontes, foi estimada uma taxa de incidência ajustada de 0,00004%, adotada no caso base, de modo a garantir maior aderência da modelagem à realidade observada no SUS.

Como etapa adicional de validação externa, foram analisados os dados do estudo retrospectivo de Gualandro e colaboradores (2023)<sup>2</sup>, que identificou 675 casos de HPN a partir de registros do DATASUS, originado de dois sistemas de dados separados: Sistema de Informação de Admissão Hospitalar (SIH) e Sistemas de Informação de Procedimentos Ambulatoriais (SIA), no período de 2008 a 2018. Embora esses dados não permitam a estimativa direta de incidência, uma vez que correspondem ao primeiro registro do paciente nos sistemas e não distinguem casos incidentes de prevalentes, o número de casos observados anualmente mostrou-se compatível com a ordem de grandeza da incidência adotada no modelo, reforçando a plausibilidade da estimativa utilizada.



**Figura 5.** Casos de HPN reportados entre 2008 e 2018 no Brasil

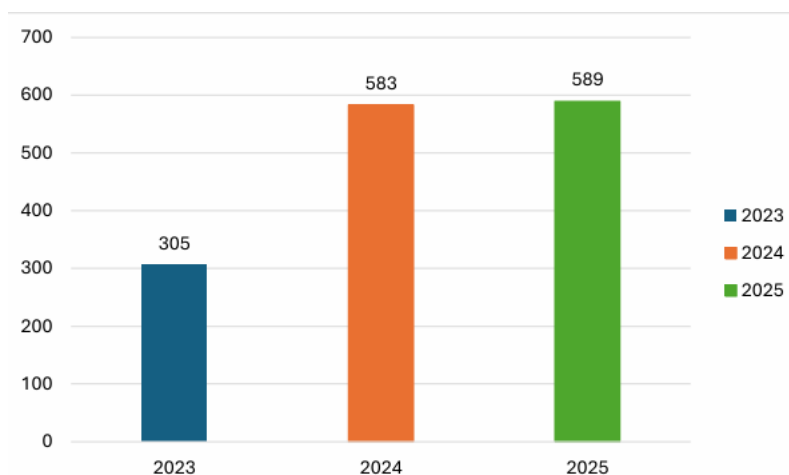
Fonte: retirado de Gualandro e colaboradores (2023)<sup>2</sup>

Conforme descrito no PCDT da HPN<sup>1</sup>, são contemplados os indivíduos que apresentem a HPN na sua forma hemolítica. As evidências clínicas disponíveis indicam que a porcentagem de pacientes com a forma hemolítica clássica varia entre 47% e 55%<sup>65,66</sup>. Uma coorte retrospectiva realizada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo estimou uma porcentagem de 48% de indivíduos do grupo hemolítico, a partir de dados coletados entre os anos de 2006 e 2019<sup>67</sup>. Já a coorte retrospectiva realizada pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 2000 e 2019, identificou 55% de indivíduos do grupo hemolítico em um grupo de 167 pacientes<sup>68</sup>. Dados preliminares de um estudo conduzido por Justino e colaboradores (2024) com 338 pacientes com HPN coletados em cinco centros brasileiros indicaram uma taxa de 52% de indivíduos do grupo hemolítico<sup>69</sup>. Nesse contexto, foi adotada a taxa de 52% sobre a incidência para estimar a população elegível do grupo dos indivíduos *naive*. As variações para a proporção de pacientes do grupo hemolítico também foram consideradas na análise de sensibilidade.

### **Prevalência**

O DGITS/SECTICS/MS encaminhou à equipe responsável pela elaboração das evidências econômicas a Nota Técnica nº 654/2025, da CGCEAF do DAF/SECTICS/MS a fim de subsidiar o processo de avaliação dos inibidores de C5 para o tratamento da HPN.

Segundo as informações fornecidas, em 2024 havia 583 pacientes em uso do eculizumabe no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.6**). Em 2025, este número aumentou para 589 pacientes.



**Figura 6.** Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF

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

A partir dos dados da Nota Técnica nº 654/2025 do CGCEAF/DAF/SECTICS/MS, a prevalência da doença foi estimada com base na demanda aferida. Esses dados foram utilizados considerando dois subgrupos de pacientes: indivíduos *iC5 experienced* estáveis e indivíduos *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada.

A população de pacientes em uso prévio de inibidores de C5 foi considerada como um estoque inicial no início do horizonte temporal, no ano de 2027. A partir de 2028, os pacientes do grupo *naive* que iniciaram tratamento em 2027 passam a compor os grupos *iC5 experienced* estáveis e *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada no modelo, permanecendo em acompanhamento e gerando custos de manutenção nos ciclos subsequentes. Esse processo se repete nos anos seguintes.

Dessa forma, cada coorte de pacientes do grupo *naive* foi acompanhada até 2031, com diferentes períodos de seguimento: a coorte iniciada em 2027 foi acompanhada por cinco anos (2027-2031); a iniciada em 2028, por quatro anos (2028-2031); a de 2029, por três anos (2029-2031); a de 2030, por dois anos (2030-2031); e a coorte iniciada em 2031 foi acompanhada por um ano.

### **Resposta ao tratamento**

Adicionalmente, foi considerado o parâmetro de resposta ao tratamento com inibidores de C5. Embora essas terapias sejam eficazes na promoção da independência transfusional e na estabilização dos níveis de hemoglobina, uma parcela dos pacientes permanece com anemia residual<sup>70</sup>. A anemia está associada à fadiga, principal sintoma da HPN, que compromete o bem-estar geral, interfere nas atividades diárias e impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>71-73</sup>.

Nesse cenário, a resposta ao tratamento com inibidores foi empiricamente definida em 2009 por Risitano e colaboradores (2009)<sup>74</sup> da seguinte forma: (i) resposta ótima (sem transfusões, hemoglobina estável >11 g/dL); (ii) boa resposta (sem transfusão, hemoglobina variando entre 8 e 11 g/dL); (iii) resposta parcial (ainda transfundido, mas com necessidade de transfusão reduzida em pelo menos 50%); (iv) resposta mínima (necessidade de transfusão inalterada ou reduzida em <50%).

Em 2019, foi proposta uma reformulação desta classificação da resposta ao tratamento com o intuito de capturar de forma mais precisa outros fatores que influenciam à resposta ao tratamento. A nova classificação, também elaborada por Risitano e colaboradores (2019)<sup>75</sup> foi definida da seguinte forma: (i) resposta completa (sem transfusão com hemoglobina normal estável e sem evidência de hemólise); (ii) resposta maior (sem transfusão com hemoglobina normal, com evidência de hemólise intravascular ou extravascular); (iii) boa resposta (sem transfusão, com anemia crônica leve persistente ou evidência de hemólise intravascular residual); (iv) resposta parcial (anemia crônica moderada persistente e/ou transfusões ocasionais de hemácias); (v) resposta menor (transfusões regulares de hemácias); (vi) nenhuma resposta (transfusões regulares e frequentes de hemácias).

**Quadro 29.** Classificação da resposta hematológica a inibidores do complemento conforme Risitano e colaboradores (2019)<sup>76</sup>

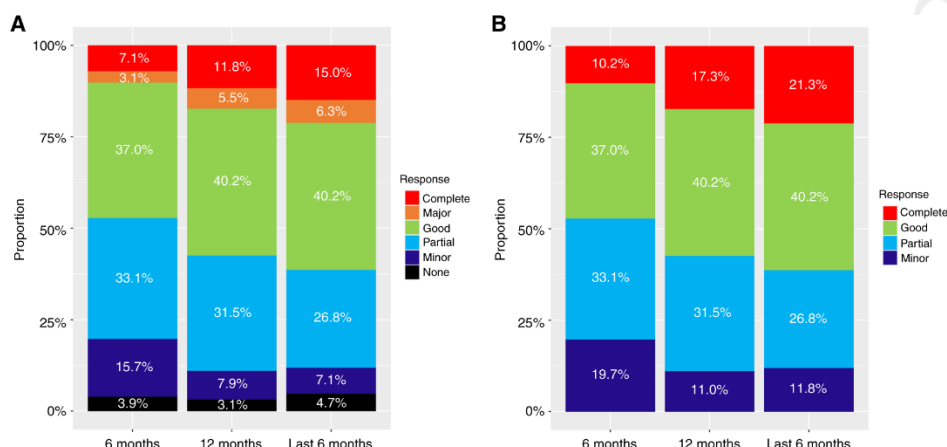
| Classificação            | Transfusão sanguínea                                                                                 | Hemoglobina                        | LDH                            | Contagem absoluta de reticulócitos |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| <b>Resposta completa</b> | Nenhuma                                                                                              | ≥ 12 g/dL                          | ≤ 1,5x ULN                     | e ≤ 150.000/μL                     |
| <b>Resposta maior</b>    | Nenhuma                                                                                              | ≥ 12 g/dL                          | > 1,5x ULN                     | ou >150.000/μL                     |
| <b>Boa resposta</b>      | Nenhuma                                                                                              | ≥ 10 e < 12 g/dL                   | A. ≤ 1,5x ULN<br>B. > 1,5x ULN | Excluir falência da medula óssea   |
| <b>Resposta parcial</b>  | Nenhuma ou ocasional (≤ 2 a cada 6 meses)                                                            | ≥ 8 e < 10 g/dL                    | A. ≤ 1,5x ULN<br>B. > 1,5x ULN | Excluir falência da medula óssea   |
| <b>Resposta menor</b>    | Nenhuma ou ocasionalmente (≤ 2 a cada 6 meses)<br>Regular (3 - 6 a cada 6 meses)<br>Redução de ≥ 50% | < 8 g/dL<br>< 10 g/dL<br>< 10 g/dL | A. ≤ 1,5x ULN<br>B. > 1,5x ULN | Excluir falência da medula óssea   |
| <b>Sem resposta</b>      | Regular (> 6 a cada 6 meses)                                                                         | < 10 g/dL                          | A. ≤ 1,5x ULN<br>B. > 1,5x ULN | Excluir falência da medula óssea   |

**Nota:** A e B indicam subcategorias sem ou com hemólise intravascular significativa residual, respectivamente. Fonte: adaptado de Risitano e colaboradores (2019)<sup>75</sup>.

Essa classificação foi aplicada a uma coorte retrospectiva de pacientes com HPN em uso de eculizumabe, conduzida por Debureau e colaboradores (2021)<sup>76</sup> em seis centros de referência internacionais. A resposta

hematológica ao eculizumabe foi avaliada aos 6, 12 e nos últimos seis meses de tratamento para os pacientes com acompanhamento suficiente e registro completo (n = 127, 79%). Conforme a análise, 11,8% dos pacientes apresentaram resposta menor ou nenhuma resposta ao término do estudo e 26,8% apresentaram resposta parcial.

O estudo também realizou um agrupamento dos pacientes conforme a classificação anterior proposta em 2009. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.7** apresenta a resposta do eculizumabe com base na classificação proposta (A) e na classificação simplificada (B) para uso clínico, que agrupa as classificações.



**Figura 7.** Resposta hematológica ao tratamento com eculizumabe no estudo de Debureaux e colaboradores (2021)

Fonte: adaptado de Debureaux e colaboradores (2021) <sup>76</sup>

O estudo também reportou dados referentes às medianas de hemoglobina e independência transfusional para o último período de avaliação dos pacientes com registro completo no material suplementar<sup>76</sup>.

**Tabela 15.** Parâmetros de hemoglobina e independência transfusional no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) <sup>77</sup>

|                                         | Completa (n = 27)  | Boa (n = 51)       | Parcial (n = 34) | Menor (n = 15)  | p                |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|------------------|
| <b>Hemoglobina (g/dL; mediana, IQR)</b> | 13,1 (12,6 – 13,5) | 10,9 (10,3 – 11,3) | 9,2 (9 – 9,5)    | 9,5 (8,7 – 9,9) | <b>&lt; 0,01</b> |
| <b>Independência transfusional</b>      | 0                  | 0                  | 10 (29%)         | 14 (93%)        | <b>&lt; 0,01</b> |

Fonte: adaptado de Debureaux e colaboradores (2021) <sup>76</sup> [material suplementar].

Diante desse cenário, e considerando como parâmetro para anemia residual persistente Hb inferior a 10 mg/dL e com necessidade de transfusões, a taxa de resposta inadequada considerada foi a soma dos pacientes com nenhuma resposta, resposta menor e resposta parcial, totalizando 38,6%.

### 11.1.2. Estimativa de custos e recursos

A AIO considerou os custos de forma semelhante a AvE, conforme descrito nos itens 10.1.3 e 10.2.3. Para os grupos *naïve* e *iC5 experienced* estáveis, foram considerados os custos de aquisição e administração do crovalimabe, ravulizumabe e eculizumabe. Os custos com a vacinação (meningocócica ACWY) e profilaxia não foram considerados neste grupo por incidirem igualmente sobre os três tratamentos. Ressalta-se que, para o crovalimabe, não foram considerados custos de administração a partir do segundo mês de tratamento, uma vez que o medicamento pode ser administrado por via subcutânea pelo próprio paciente ou cuidador.

Para o eculizumabe foram estimados três preços distintos:

- (i) Preço base (preço atual): R\$ 15.081,70
- (ii) Preço alternativo 1 (com desconto): R\$ 11.421,13
- (iii) Preço alternativo 2 (menor preço): R\$ 6.918,90

Para o grupo *iC5 experienced* com resposta inadequada, foram considerados os custos de aquisição e administração de eculizumabe, iptacopana e pegcetacoplana. Adicionalmente, foram considerados os custos da vacinação (meningocócica ACWY para as três tecnologias; VPC13, VPP23 e vacina HiB para iptacopana e pegcetacoplana), eventos adversos (hemólise de escape) e transfusão sanguínea. Para o pegcetacoplana, foram considerados os custos de aquisição do sistema de infusão subcutânea. A estimativa anual de custos totais anuais por paciente foi descrita no Apêndice 12.

**Tabela 16.** Custos adicionais considerados na AIO para o grupo *iC5 experienced* com resposta inadequada

| Custos adicionais                        | Valor        |
|------------------------------------------|--------------|
| <b>Vacinas</b>                           |              |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (MenACWY)  | R\$ 100,07   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (VPC13)  | R\$ 84,22    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (VPP23)  | R\$ 38,36    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> B (HiB)    | R\$ 65,42    |
| Hemólise de escape                       | R\$ 582,60   |
| Transfusão sanguínea*                    | R\$ 1.581,30 |
| <b>Administração</b>                     |              |
| Bomba de infusão subcutânea**            | R\$ 4.450,00 |
| Sistema Agulhado Soft Glide com 2 Vias** | R\$ 142,91   |
| Controlador de fluxo fixo – Infuset**    | R\$ 79,95    |
| Infusão intravenosa                      | R\$ 0,63     |

Fonte: elaboração própria com base nos valores SIGTAP. Notas: \*Para os cálculos dos custos de transfusão, foi utilizado o limite superior, estimado em R\$ 1.581,30, conforme Relatório de Recomendação nº. 954, multiplicado pelo fator de correção de 2,8. O valor apresentado na ACU, de R\$ 239,32 foi considerado como limite inferior em uma análise de sensibilidade determinística, discutida no item 12.2.3.5. \*\*Os custos com a bomba de infusão foram considerados na análise inicial. Em uma análise exploratória, descrita no item 11.2.3.5, os custos com a bomba de infusão subcutânea não foram considerados, conforme dossiê de apreciação encaminhado pelo fabricante de pegcetacoplana.

## 11.2. Resultados

### 11.2.1. Inibidores de C5 em indivíduos *naive*

A estimativa anual de pacientes elegíveis ao tratamento nesse grupo foi descrita na Tabela 17 a seguir.

**Tabela 17.** População elegível (grupo *naive*) ao tratamento com inibidores de C5

|                                              | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|----------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Novos pacientes (incidentes - <i>naive</i> ) | 45   | 45   | 45   | 46   | 46   |

#### **Market share**

Considerando que apenas o eculizumabe está disponível no SUS no ano de 2026, a incorporação do eculizumabe em 2018, a AIO foi conduzida por meio da comparação entre três cenários: (i) cenário de referência, que representa a prática atual sem a incorporação do crovalimabe e ravulizumabe, (ii) cenário proposto 1, que contempla a incorporação de crovalimabe, (iii) cenário proposto 2, que contempla a incorporação de ravulizumabe.

Para os pacientes incidentes (grupo *naive*), o eculizumabe apresentaria um *market share* de 100% em todos os anos do horizonte temporal no cenário de referência. No cenário proposto 1, o crovalimabe apresentaria um *market share* crescente, que variaria entre 30% e 50%, complementar ao eculizumabe. Do mesmo modo, o ravulizumabe apresentaria um *market share* crescente que variaria entre 30% e 50% no cenário proposto 2.

**Tabela 18.** Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo *naive*

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA            |      |      |      |      |      |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| Novos pacientes ( <i>naive</i> ) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Eculizumabe                      | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| CENÁRIO PROPOSTO 1               |      |      |      |      |      |
| Novos pacientes ( <i>naive</i> ) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Crovalimabe                      | 30%  | 35%  | 40%  | 45%  | 50%  |
| Eculizumabe                      | 70%  | 65%  | 60%  | 55%  | 50%  |
| CENÁRIO PROPOSTO 2               |      |      |      |      |      |
| Novos pacientes ( <i>naive</i> ) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Ravulizumabe                     | 30%  | 35%  | 40%  | 45%  | 50%  |
| Eculizumabe                      | 70%  | 65%  | 60%  | 55%  | 50%  |

Fonte: Elaboração própria.

Em cada ano, os pacientes incidentes são distribuídos entre as tecnologias conforme o *market share*, e aqueles que iniciaram tratamento em anos anteriores são incorporados aos grupos *experienced* estáveis e *experienced* com

resposta inadequada no modelo e continuam gerando custos nos ciclos subsequentes (manutenção). Desse modo, são considerados somente os custos dos pacientes novos neste grupo.

**Tabela 19.** Pacientes *naïve* em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA |      |      |      |      |      |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| 1º ano de tratamento  | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Eculizumabe           | 45   | 45   | 45   | 46   | 46   |
| ANO                   | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Total de Pacientes    | 45   | 45   | 45   | 46   | 46   |
| CENÁRIO PROPOSTO 1    |      |      |      |      |      |
| 1º ano de tratamento  | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Crovalimabe           | 14   | 16   | 18   | 21   | 23   |
| Eculizumabe           | 31   | 29   | 27   | 25   | 23   |
| ANO                   | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Total de Pacientes    | 45   | 45   | 45   | 46   | 46   |
| CENÁRIO PROPOSTO 2    |      |      |      |      |      |
| 1º ano de tratamento  | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Ravulizumabe          | 14   | 16   | 18   | 21   | 23   |
| Eculizumabe           | 31   | 29   | 27   | 25   | 23   |
| ANO                   | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Total de Pacientes    | 45   | 45   | 45   | 46   | 46   |

Fonte: Elaboração própria.

Em todos os cenários, a população foi definida a partir de pacientes incidentes anuais. Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas com base em três condições distintas de preço para o eculizumabe (preço atual, preço com desconto e menor preço observado). Essa abordagem buscou capturar a incerteza associada ao custo do comparador, considerando a possibilidade de variação de preços ao longo do tempo em função de diferentes condições de aquisição no sistema de saúde. Tais variações podem ocorrer em virtude de parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP), que podem resultar em reduções progressivas de preço ao longo do tempo. Para cada condição de preço, estimou-se os custos de tratamento (custos com aquisição e administração) dos cenários de referência (Tabela 20) e propostos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** Tabela 21 e Tabela 22).

Os custos somente de aquisição das tecnologias foram detalhados no Apêndice 12.

**Tabela 20.** Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário de referência

|                                  | 2027              | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              | Total                     |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| <b>Eculizumabe (preço atual)</b> | R\$ 56.331.028,35 | R\$ 56.331.028,35 | R\$ 56.331.028,35 | R\$ 57.582.828,98 | R\$ 57.582.828,98 | <b>R\$ 284.158.743,01</b> |
| <b>Eculizumabe (desconto)</b>    | R\$ 42.658.799,40 | R\$ 42.658.799,40 | R\$ 42.658.799,40 | R\$ 43.606.772,72 | R\$ 43.606.772,72 | <b>R\$ 215.189.943,64</b> |
| <b>Eculizumabe (menor preço)</b> | R\$ 25.842.970,35 | R\$ 25.842.970,35 | R\$ 25.842.970,35 | R\$ 26.417.258,58 | R\$ 26.417.258,58 | <b>R\$ 130.363.428,21</b> |

**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

**Tabela 21.** Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário proposto 1

|                                  | 2027              | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              | Total                     |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| <b>Crovalimabe</b>               | R\$ 17.263.724,10 | R\$ 19.729.970,40 | R\$ 22.196.216,70 | R\$ 25.895.586,15 | R\$ 28.361.832,45 | <b>R\$ 113.447.329,80</b> |
| <b>Eculizumabe (preço atual)</b> | R\$ 38.805.819,53 | R\$ 36.302.218,27 | R\$ 33.798.617,01 | R\$ 31.295.015,75 | R\$ 28.791.414,49 | <b>R\$ 168.993.085,05</b> |
| <b>Eculizumabe (desconto)</b>    | R\$ 29.387.172,92 | R\$ 27.491.226,28 | R\$ 25.595.279,64 | R\$ 23.699.333,00 | R\$ 21.803.386,36 | <b>R\$ 127.976.398,20</b> |
| <b>Eculizumabe (menor preço)</b> | R\$ 17.802.935,13 | R\$ 16.654.358,67 | R\$ 15.505.782,21 | R\$ 14.357.205,75 | R\$ 13.208.629,29 | <b>R\$ 77.528.911,05</b>  |

**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

**Tabela 22.** Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário proposto 2

|                                  | 2027              | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              | Total                     |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| <b>Ravulizumabe</b>              | R\$ 18.184.114,06 | R\$ 20.781.844,64 | R\$ 23.379.575,22 | R\$ 27.276.171,09 | R\$ 29.873.901,67 | <b>R\$ 119.495.606,68</b> |
| <b>Eculizumabe (preço atual)</b> | R\$ 38.805.819,53 | R\$ 36.302.218,27 | R\$ 33.798.617,01 | R\$ 31.295.015,75 | R\$ 28.791.414,49 | <b>R\$ 168.993.085,05</b> |
| <b>Eculizumabe (desconto)</b>    | R\$ 29.387.172,92 | R\$ 27.491.226,28 | R\$ 25.595.279,64 | R\$ 23.699.333,00 | R\$ 21.803.386,36 | <b>R\$ 127.976.398,20</b> |
| <b>Eculizumabe (menor preço)</b> | R\$ 17.802.935,13 | R\$ 16.654.358,67 | R\$ 15.505.782,21 | R\$ 14.357.205,75 | R\$ 13.208.629,29 | <b>R\$ 77.528.911,05</b>  |

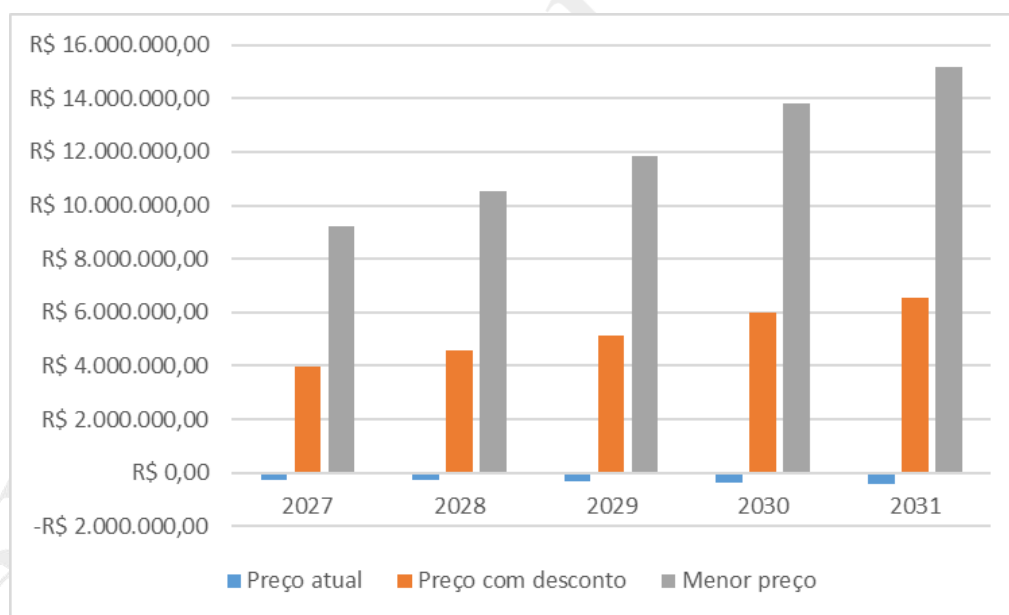
**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

### ***Cenário proposto 1 – incorporação de crovalimabe***

Considerando o preço atual do eculizumabe, foi observada uma economia progressiva ao longo do horizonte temporal, que variou entre R\$ 261.484,72 em 2027 e R\$ 429.582,04 em 2031, totalizando R\$ 1.718.328,16 acumulado em cinco anos.

Para o preço do eculizumabe com desconto, foi observado um impacto incremental positivo. No ano de 2027, foi observado um impacto de R\$ 3.992.097,62, com um crescimento progressivo até 2031 (R\$ 6.558.446,09), representando um total acumulado de R\$ 26.233.784,36 em cinco anos. De forma semelhante, para o menor preço do eculizumabe, foi observado um impacto incremental que variou entre R\$ 9.223.688,88 no ano de 2027 e R\$ 15.153.203,16 em 2031, representando um total acumulado de R\$ 60.612.812,64.

Os resultados da AIO demonstraram que a incorporação do crovalimabe apresenta comportamento distinto a depender do nível de preço do eculizumabe. Para o preço atual, estima-se uma economia de R\$ 1.718.328,16. Com a redução de preço do eculizumabe, a incorporação do crovalimabe resultou em impacto orçamentário incremental de R\$ 26.233.784,36. Já no cenário com menor preço, o impacto acumulado foi de R\$ 60.612.812,64 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).



**Figura 8.** Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes naive

**Tabela 23.** Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos *naive* com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual) |                        |                        |                        |                        |                        |                           |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                      | 2027                   | 2028                   | 2029                   | 2030                   | 2031                   | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>         | R\$ 56.331.028,35      | R\$ 56.331.028,35      | R\$ 56.331.028,35      | R\$ 57.582.828,98      | R\$ 57.582.828,98      | <b>R\$ 284.158.743,01</b> |
| <i>Cenário proposto 1</i>            | R\$ 56.069.543,63      | R\$ 56.032.188,67      | R\$ 55.994.833,71      | R\$ 57.190.601,90      | R\$ 57.153.246,94      | <b>R\$ 282.440.414,85</b> |
| <i>Impacto incremental</i>           | <b>-R\$ 261.484,72</b> | <b>-R\$ 298.839,68</b> | <b>-R\$ 336.194,64</b> | <b>-R\$ 392.227,08</b> | <b>-R\$ 429.582,04</b> | <b>-R\$ 1.718.328,16</b>  |

| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto) |                         |                         |                         |                         |                         |                           |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                            | 2027                    | 2028                    | 2029                    | 2030                    | 2031                    | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>               | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 43.606.772,72       | R\$ 43.606.772,72       | <b>R\$ 215.189.943,64</b> |
| <i>Cenário proposto 1</i>                  | R\$ 46.650.897,02       | R\$ 47.221.196,68       | R\$ 47.791.496,34       | R\$ 49.594.919,15       | R\$ 50.165.218,81       | <b>R\$ 241.423.728,00</b> |
| <i>Impacto incremental</i>                 | <b>R\$ 3.992.097,62</b> | <b>R\$ 4.562.397,28</b> | <b>R\$ 5.132.696,94</b> | <b>R\$ 5.988.146,43</b> | <b>R\$ 6.558.446,09</b> | <b>R\$ 26.233.784,36</b>  |

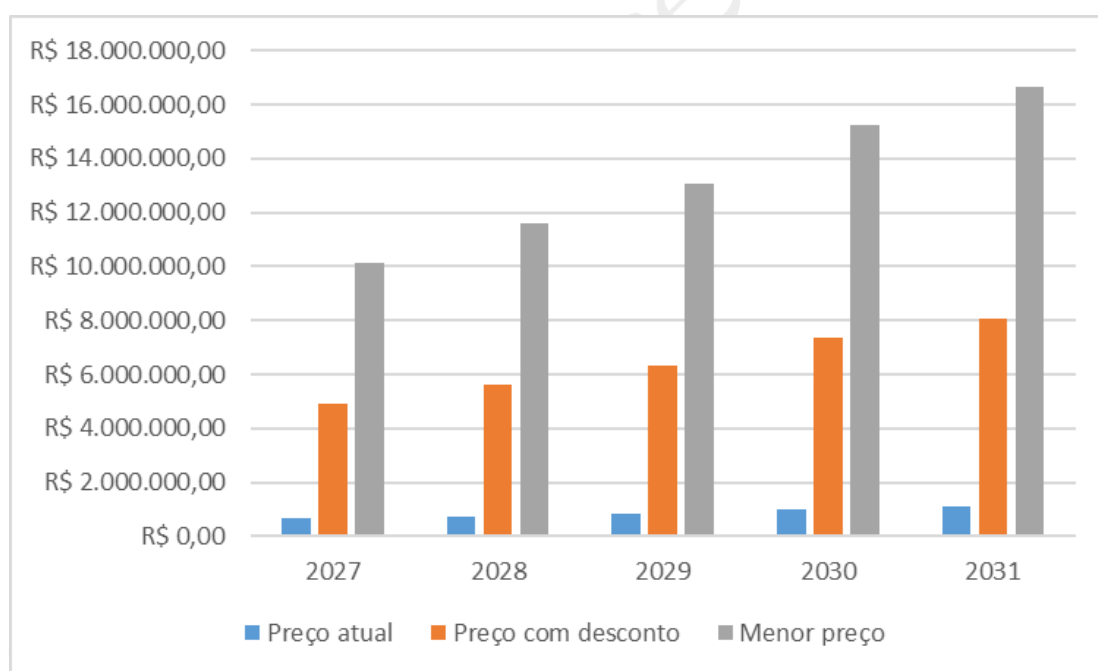
| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                         |                          |                          |                          |                          |                           |
|-----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                               | 2027                    | 2028                     | 2029                     | 2030                     | 2031                     | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 25.842.970,35       | R\$ 25.842.970,35        | R\$ 25.842.970,35        | R\$ 26.417.258,58        | R\$ 26.417.258,58        | <b>R\$ 130.363.428,21</b> |
| <i>Cenário proposto 1</i>                     | R\$ 35.066.659,23       | R\$ 36.384.329,07        | R\$ 37.701.998,91        | R\$ 40.252.791,90        | R\$ 41.570.461,74        | <b>R\$ 190.976.240,85</b> |
| <i>Impacto incremental</i>                    | <b>R\$ 9.223.688,88</b> | <b>R\$ 10.541.358,72</b> | <b>R\$ 11.859.028,56</b> | <b>R\$ 13.835.533,32</b> | <b>R\$ 15.153.203,16</b> | <b>R\$ 60.612.812,64</b>  |

### ***Cenário proposto 2 – incorporação de ravulizumabe***

No cenário proposto 2, considerando o preço atual do eculizumabe, foi observado um impacto incremental progressivo ao longo do horizonte temporal, que variou entre R\$ 658.905,24 em 2027 e R\$ 1.082.487,18 em 2031, totalizando R\$ 4.329.948,72 acumulado em cinco anos.

Para o preço do eculizumabe com desconto, também foi observado um impacto incremental positivo. No ano de 2027, foi observado um impacto de R\$ 4.912.487,58, com um crescimento progressivo até 2031 (R\$ 8.070.515,31), representando um total acumulado de R\$ 32.282.061,24 em cinco anos. De forma semelhante, para o menor preço do eculizumabe, foi observado um impacto incremental que variou entre R\$ 10.144.078,84 no ano de 2027 e R\$ 16.665.272,38 em 2031, representando um total acumulado de R\$ 66.661.089,52.

Os resultados da AIO demonstraram que a incorporação do ravulizumabe apresenta comportamento distinto a depender do nível de preço do eculizumabe. Para o preço atual, estima-se um impacto de R\$ 4.329.948,72. Com a redução de preço do eculizumabe, a incorporação do ravulizumabe resultou em impacto orçamentário incremental de R\$ 32.282.061,24. Já no cenário com menor preço, o impacto acumulado foi de R\$ 66.661.089,52 (Tabela 24).



**Figura 9.** Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes naive

**Tabela 24.** Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos *naïve* com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual) |                       |                       |                       |                       |                         |                           |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                      | 2027                  | 2028                  | 2029                  | 2030                  | 2031                    | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>         | R\$ 56.331.028,35     | R\$ 56.331.028,35     | R\$ 56.331.028,35     | R\$ 57.582.828,98     | R\$ 57.582.828,98       | <b>R\$ 284.158.743,01</b> |
| <i>Cenário proposto 2</i>            | R\$ 56.989.933,59     | R\$ 57.084.062,91     | R\$ 57.178.192,23     | R\$ 58.571.186,84     | R\$ 58.665.316,16       | <b>R\$ 288.488.691,73</b> |
| <i>Impacto incremental</i>           | <b>R\$ 658.905,24</b> | <b>R\$ 753.034,56</b> | <b>R\$ 847.163,88</b> | <b>R\$ 988.357,86</b> | <b>R\$ 1.082.487,18</b> | <b>R\$ 4.329.948,72</b>   |

| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto) |                         |                         |                         |                         |                         |                           |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                            | 2027                    | 2028                    | 2029                    | 2030                    | 2031                    | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>               | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 42.658.799,40       | R\$ 43.606.772,72       | R\$ 43.606.772,72       | <b>R\$ 215.189.943,64</b> |
| <i>Cenário proposto 2</i>                  | R\$ 47.571.286,98       | R\$ 48.273.070,92       | R\$ 48.974.854,86       | R\$ 50.975.504,09       | R\$ 51.677.288,03       | <b>R\$ 247.472.004,88</b> |
| <i>Impacto incremental</i>                 | <b>R\$ 4.912.487,58</b> | <b>R\$ 5.614.271,52</b> | <b>R\$ 6.316.055,46</b> | <b>R\$ 7.368.731,37</b> | <b>R\$ 8.070.515,31</b> | <b>R\$ 32.282.061,24</b>  |

| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                          |                          |                          |                          |                          |                           |
|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                               | 2027                     | 2028                     | 2029                     | 2030                     | 2031                     | Total                     |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 25.842.970,35        | R\$ 25.842.970,35        | R\$ 25.842.970,35        | R\$ 26.417.258,58        | R\$ 26.417.258,58        | <b>R\$ 130.363.428,21</b> |
| <i>Cenário proposto 2</i>                     | R\$ 35.987.049,19        | R\$ 37.436.203,31        | R\$ 38.885.357,43        | R\$ 41.633.376,84        | R\$ 43.082.530,96        | <b>R\$ 197.024.517,73</b> |
| <i>Impacto incremental</i>                    | <b>R\$ 10.144.078,84</b> | <b>R\$ 11.593.232,96</b> | <b>R\$ 13.042.387,08</b> | <b>R\$ 15.216.118,26</b> | <b>R\$ 16.665.272,38</b> | <b>R\$ 66.661.089,52</b>  |

Fonte: elaboração própria.

### 11.2.2. Inibidores de C5 em indivíduos iC5 *experienced* estáveis

Assim como o grupo *naive*, a AIO deste grupo foi conduzida por meio da comparação entre três cenários: (i) cenário de referência, que representa a prática atual sem a incorporação do crovalimabe ou ravulizumabe, (ii) cenário proposto 1, que contempla a incorporação de crovalimabe, e (iii) cenário proposto 2, que contempla a incorporação de ravulizumabe.

A população de pacientes *iC5 experienced* foi estimada por meio de um modelo de coorte acumulativa, no qual o estoque inicial (2026) foi obtido da Nota técnica nº 654/2025<sup>64</sup>. Sobre essa população, aplicou-se uma taxa de 61,4% na coorte do primeiro ano do horizonte temporal (2027), correspondente à proporção de pacientes que apresentam resposta adequada ao tratamento com inibidores de C5 (*iC5 experienced estáveis*), conforme descrito por Debureaux e colaboradores (2021)<sup>76</sup> (Tabela 25). As coortes subsequentes incorporam, anualmente, a transição de pacientes incidentes (*naive*) para o estado de manutenção, sendo também aplicado sob este grupo a taxa de resposta adequada. Esses pacientes passam a compor o grupo *experienced* de acordo com o mesmo padrão de distribuição de *market share* adotado para a população *naive*. Os pacientes *iC5 experienced* que não apresentam resposta adequada ao tratamento são abordados no item 11.1.3.

**Tabela 25.** População elegível (grupo *iC5 experienced* estáveis) ao tratamento com inibidores de C5

|                                                          | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|----------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Pacientes prevalentes ( <i>iC5 experienced</i> estáveis) | 362  | 390  | 418  | 446  | 475  |

#### **Market share**

Para o grupo de pacientes *iC5 experienced* estáveis, o eculizumabe apresentaria um *market share* de 100% em todos os anos do horizonte temporal no cenário de referência. No cenário proposto 1, o crovalimabe apresentaria um *market share* crescente, que variaria entre 30% e 50%, complementar ao eculizumabe. Do mesmo modo, o ravulizumabe apresentaria um *market share* crescente que variaria entre 30% e 50% no cenário proposto 2.

**Tabela 26.** Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo *iC5 experienced* estáveis

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA                                    |      |      |      |      |      |
|----------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Pacientes prevalentes ( <i>iC5 experienced</i> estáveis) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Eculizumabe                                              | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| CENÁRIO PROPOSTO 1                                       |      |      |      |      |      |
| Pacientes prevalentes ( <i>iC5 experienced</i> estáveis) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Crovalimabe                                              | 30%  | 35%  | 40%  | 45%  | 50%  |
| Eculizumabe                                              | 70%  | 65%  | 60%  | 55%  | 50%  |
| CENÁRIO PROPOSTO 2                                       |      |      |      |      |      |
| Pacientes prevalentes ( <i>iC5 experienced</i> estáveis) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Ravulizumabe                                             | 30%  | 35%  | 40%  | 45%  | 50%  |

| Eculizumabe | 70% | 65% | 60% | 55% | 50% |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|

Fonte: Elaboração própria.

Considerando a dinâmica de incorporação e a redução progressiva da participação de mercado do eculizumabe, assumiu-se que a manutenção dos percentuais de *market share* ao longo do tempo requer a ocorrência de migração entre tratamentos. Dessa forma, parte dos pacientes previamente em uso de eculizumabe passa a ser realocada para as demais tecnologias, especialmente no cenário com incorporação do crovalimabe.

Adicionalmente, dado que há diferenças de custos entre o primeiro ano de tratamento e os anos subsequentes (fase de manutenção), a modelagem considerou o tempo de permanência dos pacientes em cada tecnologia. Para tanto, foram definidas cinco coortes sucessivas de pacientes, com início de tratamento em anos consecutivos. Cada coorte foi acompanhada até o ano de 2031: a primeira coorte, iniciada em 2027, foi acompanhada por cinco anos (2027–2031); a segunda, iniciada em 2028, por quatro anos (2028–2031); a terceira, iniciada em 2029, por três anos (2029–2031); a quarta, iniciada em 2030, por dois anos (2030–2031); e a quinta coorte, iniciada em 2031, foi acompanhada por um ano.

Assim, para o grupo *iC5 experienced* estáveis, no cenário de referência, assumiu-se que, no primeiro ano do horizonte temporal (2027), não haveria pacientes em fase de início de tratamento, uma vez que todos os indivíduos já se encontravam previamente em uso de inibidores de C5, sendo, portanto, classificados como pacientes em fase de manutenção. Em contraste, no cenário proposto, os pacientes que iniciam tratamento com crovalimabe ou ravulizumabe em 2027 são considerados em primeiro ano de tratamento, uma vez que representam introdução de nova tecnologia.

A partir do segundo ano, em ambos os cenários propostos, a alteração progressiva do *market share* implica a ocorrência de migração entre tratamentos. Nesse contexto, os pacientes que passam a utilizar uma nova tecnologia em cada ciclo anual são classificados como em primeiro ano de tratamento, enquanto aqueles que permanecem na mesma terapia são alocados na fase de manutenção. Essa abordagem permite discriminar adequadamente os custos conforme o tempo de uso e capturar de forma mais realista a dinâmica de transição entre tecnologias ao longo do horizonte temporal.

**Tabela 27.** Pacientes *iC5 experienced* estáveis em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA                       |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------|------|------|------|------|------|
|                                             | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Eculizumabe                                 | 362  | 390  | 418  | 446  | 475  |
| 1º ano de tratamento                        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 362  | 390  | 418  | 446  | 475  |
| ANO                                         |      |      |      |      |      |
| Total de Pacientes                          | 362  | 390  | 418  | 446  | 475  |
| CENÁRIO PROPOSTO 1                          |      |      |      |      |      |

|                                                    | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
|----------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Crovalimabe</b>                                 | 109        | 137        | 168        | 201        | 238        |
| <i>1º ano de tratamento</i>                        | 109        | 14         | 15         | 15         | 16         |
| <i>2º ano de tratamento em diante (manutenção)</i> | 0          | 123        | 153        | 186        | 222        |
| <b>Eculizumabe</b>                                 | 253        | 253        | 250        | 245        | 237        |
| <i>1º ano de tratamento</i>                        | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| <i>2º ano de tratamento em diante (manutenção)</i> | 253        | 253        | 250        | 245        | 237        |
| <b>ANO</b>                                         |            |            |            |            |            |
| <b>Total de Pacientes</b>                          | <b>362</b> | <b>390</b> | <b>418</b> | <b>446</b> | <b>475</b> |
| <b>CENÁRIO PROPOSTO 2</b>                          |            |            |            |            |            |
|                                                    | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
| <b>Ravulizumabe</b>                                | 109        | 137        | 168        | 201        | 238        |
| <i>1º ano de tratamento</i>                        | 109        | 14         | 15         | 15         | 16         |
| <i>2º ano de tratamento em diante (manutenção)</i> | 0          | 123        | 153        | 186        | 222        |
| <b>Eculizumabe</b>                                 | 253        | 253        | 250        | 245        | 237        |
| <i>1º ano de tratamento</i>                        | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| <i>2º ano de tratamento em diante (manutenção)</i> | 253        | 253        | 250        | 245        | 237        |
| <b>ANO</b>                                         |            |            |            |            |            |
| <b>Total de Pacientes</b>                          | <b>362</b> | <b>390</b> | <b>418</b> | <b>446</b> | <b>475</b> |

Fonte: elaboração própria

Para cada condição de preço, estimou-se os custos de tratamento (custos com aquisição e administração) dos cenários de referência (Tabela 28) e propostos (Tabela 29 e Tabela 30).

Os custos somente de aquisição das tecnologias foram detalhados no Apêndice 12.

**Tabela 28.** Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* estáveis no cenário de referência

|                                     | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                       |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| <b>Eculizumabe</b><br>(preço atual) | R\$ 425.846.881,20 | R\$ 458.785.314,00 | R\$ 491.723.746,80 | R\$ 524.662.179,60 | R\$ 558.776.985,00 | <b>R\$ 2.459.795.106,60</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(desconto)    | R\$ 322.487.026,68 | R\$ 347.430.774,60 | R\$ 372.374.522,52 | R\$ 397.318.270,44 | R\$ 423.152.866,50 | <b>R\$ 1.862.763.460,74</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(menor preço) | R\$ 195.361.988,00 | R\$ 210.472.860,00 | R\$ 225.583.732,00 | R\$ 240.694.604,00 | R\$ 256.345.150,00 | <b>R\$ 1.128.458.334,00</b> |

**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

**Tabela 29.** Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* no cenário proposto 1

|                                     | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                       |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| <b>Crovalimabe</b>                  | R\$ 134.410.423,35 | R\$ 136.977.656,10 | R\$ 167.409.299,25 | R\$ 199.527.671,25 | R\$ 235.799.018,40 | <b>R\$ 874.124.068,35</b>   |
| <b>Eculizumabe</b><br>(preço atual) | R\$ 297.622.267,80 | R\$ 297.622.267,80 | R\$ 294.093.150,00 | R\$ 288.211.287,00 | R\$ 278.800.306,20 | <b>R\$ 1.456.349.278,80</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(desconto)    | R\$ 225.384.579,42 | R\$ 225.384.579,42 | R\$ 222.712.035,00 | R\$ 218.257.794,30 | R\$ 211.131.009,18 | <b>R\$ 1.102.869.997,32</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(menor preço) | R\$ 136.537.522,00 | R\$ 136.537.522,00 | R\$ 134.918.500,00 | R\$ 132.220.130,00 | R\$ 127.902.738,00 | <b>R\$ 668.116.412,00</b>   |

**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

**Tabela 30.** Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* no cenário proposto 2

|                                     | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                       |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| <b>Ravulizumabe</b>                 | R\$ 141.576.316,61 | R\$ 146.144.146,87 | R\$ 178.652.776,26 | R\$ 212.983.516,77 | R\$ 251.734.098,98 | <b>R\$ 931.090.855,49</b>   |
| <b>Eculizumabe</b><br>(preço atual) | R\$ 297.622.267,80 | R\$ 297.622.267,80 | R\$ 294.093.150,00 | R\$ 288.211.287,00 | R\$ 278.800.306,20 | <b>R\$ 1.456.349.278,80</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(desconto)    | R\$ 225.384.579,42 | R\$ 225.384.579,42 | R\$ 222.712.035,00 | R\$ 218.257.794,30 | R\$ 211.131.009,18 | <b>R\$ 1.102.869.997,32</b> |
| <b>Eculizumabe</b><br>(menor preço) | R\$ 136.537.522,00 | R\$ 136.537.522,00 | R\$ 134.918.500,00 | R\$ 132.220.130,00 | R\$ 127.902.738,00 | <b>R\$ 668.116.412,00</b>   |

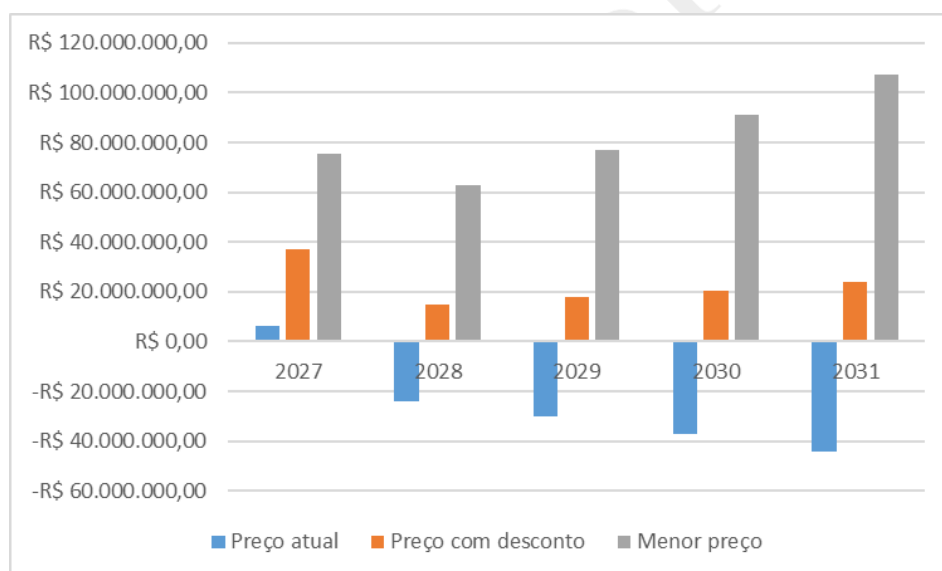
**Nota:** considerados os custos de aquisição e administração. Custos com vacinação não incluídos.

### ***Cenário proposto 1 – incorporação de crovalimabe***

No cenário com preço atual do eculizumabe, foi observado um impacto incremental positivo de R\$ 6.185.809,95 no primeiro ano (2027), seguido de economia nos anos subsequentes, que variou entre R\$ 24.185.390,10 em 2028 a R\$ 44.177.660,40 em 2031, totalizando uma economia acumulada de R\$ 129.321.759,45 em cinco anos.

No cenário com preço com desconto, observou-se impacto incremental positivo ao longo de todo o período, variando de R\$ 14.931.460,92 no ano de 2028 a R\$ 23.777.161,08 no ano de 2031. O primeiro ano apresentou o maior impacto incremental, no valor de R\$ 37.307.976,09 devido à entrada de novos pacientes (considerando que o 1º ano de tratamento apresenta um custo maior). O impacto acumulado em cinco anos foi R\$ 114.230.604,93.

Já no cenário com menor preço do eculizumabe, o impacto incremental foi positivo e de maior magnitude. O incremento inicial foi de R\$ 75.585.957,35 no primeiro ano, seguido de uma redução para R\$ 63.042.318,10 no ano de 2028 e aumento nos anos subsequentes (R\$ 107.356.606,40 no ano de 2031). O impacto acumulado em cinco anos resultou em R\$ 413.782.146,35.



**Figura 10.** Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes ic5 experienced estáveis

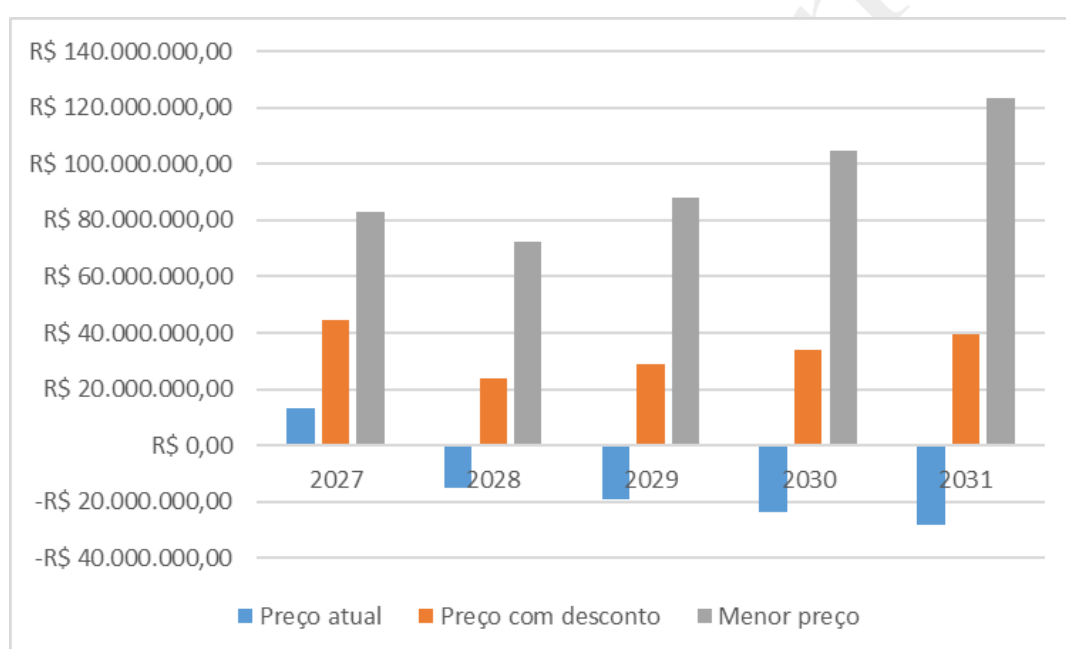
### ***Cenário proposto 2 – incorporação de ravulizumabe***

No cenário com preço atual do eculizumabe, foi observado um impacto incremental positivo de R\$ 13.351.703,21 no primeiro ano (2027), seguido de economia nos anos subsequentes, que variou entre R\$ 15.018.899,33 em 2028 a R\$ 28.242.579,82 em 2031, totalizando uma economia acumulada de R\$ 72.354.972,31 em cinco anos.

No cenário com preço com desconto, foi observada um impacto incremental positivo ao longo de todo período, variando de R\$ 24.097.951,69 no ano de 2028 a R\$ 39.712.241,66 no ano de 2031. O primeiro ano apresentou o maior impacto incremental, no valor de R\$ 44.473.869,35 devido à entrada de novos pacientes (considerando que o 1º ano de tratamento apresenta um custo maior). O impacto acumulado em cinco anos foi de R\$ 171.197.392,07.

Já no cenário com menor preço do eculizumabe, o impacto incremental foi positivo e de maior magnitude. O incremento inicial foi de R\$ 82.751.850,61 no primeiro ano, seguido de uma redução para R\$ 72.208.808,87 no ano de 2028 e aumento nos anos subsequentes (R\$ 123.291.686,98 no ano de 2031). O impacto acumulado em cinco anos resultou em R\$ 470.748.933,49.

De forma geral, os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram que a incorporação do crovalimabe ou ravulizumabe apresenta comportamento dependente das premissas de preço do eculizumabe.



**Figura 11.** Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes iC5 experienced estáveis

**Tabela 31.** Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual)          |                          |                           |                           |                           |                           |                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                                               | 2027                     | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      | Total                      |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 425.846.881,20       | R\$ 458.785.314,00        | R\$ 491.723.746,80        | R\$ 524.662.179,60        | R\$ 558.776.985,00        | R\$ 2.459.795.106,60       |
| <i>Cenário proposto</i>                       | R\$ 432.032.691,15       | R\$ 434.599.923,90        | R\$ 461.502.449,25        | R\$ 487.738.958,25        | R\$ 514.599.324,60        | R\$ 2.330.473.347,15       |
| <i>Impacto incremental</i>                    | <b>R\$ 6.185.809,95</b>  | <b>-R\$ 24.185.390,10</b> | <b>-R\$ 30.221.297,55</b> | <b>-R\$ 36.923.221,35</b> | <b>-R\$ 44.177.660,40</b> | <b>-R\$ 129.321.759,45</b> |
| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto)    |                          |                           |                           |                           |                           |                            |
|                                               | 2027                     | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      | Total                      |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 322.487.026,68       | R\$ 347.430.774,60        | R\$ 372.374.522,52        | R\$ 397.318.270,44        | R\$ 423.152.966,50        | R\$ 1.862.763.460,74       |
| <i>Cenário proposto</i>                       | R\$ 359.759.002,77       | R\$ 362.362.235,52        | R\$ 390.121.334,25        | R\$ 417.785.465,55        | R\$ 446.930.027,58        | R\$ 1.976.994.065,67       |
| <i>Impacto incremental</i>                    | <b>R\$ 27.307.976,09</b> | <b>R\$ 14.931.460,92</b>  | <b>R\$ 17.746.811,73</b>  | <b>R\$ 20.467.195,11</b>  | <b>R\$ 23.777.161,08</b>  | <b>R\$ 114.230.604,93</b>  |
| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                          |                           |                           |                           |                           |                            |
|                                               | 2027                     | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      | Total                      |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 195.361.988,00       | R\$ 210.472.860,00        | R\$ 225.583.732,00        | R\$ 240.694.604,00        | R\$ 256.345.150,00        | R\$ 1.128.458.334,00       |
| <i>Cenário proposto</i>                       | R\$ 270.947.945,35       | R\$ 273.515.178,10        | R\$ 302.327.799,25        | R\$ 331.747.801,25        | R\$ 363.701.756,40        | R\$ 1.542.240.480,35       |
| <i>Impacto incremental</i>                    | <b>R\$ 75.585.957,35</b> | <b>R\$ 63.042.318,10</b>  | <b>R\$ 76.744.067,25</b>  | <b>R\$ 91.053.197,25</b>  | <b>R\$ 107.356.606,40</b> | <b>R\$ 413.782.146,35</b>  |

**Tabela 32.** Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual) |      |      |      |      |      |       |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
|                                      | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | Total |

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

|                                                      |                          |                           |                           |                           |                           |                           |
|------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>Cenário de referência</i>                         | R\$ 425.846.881,20       | R\$ 458.785.314,00        | R\$ 491.723.746,80        | R\$ 524.662.179,60        | R\$ 558.776.985,00        | R\$ 2.459.795.106,60      |
| <i>Cenário proposto</i>                              | R\$ 439.198.584,41       | R\$ 443.766.414,67        | R\$ 472.745.926,26        | R\$ 501.194.803,77        | R\$ 530.534.405,18        | R\$ 2.387.440.134,29      |
| <i>Impacto incremental</i>                           | <b>R\$ 13.351.703,21</b> | <b>-R\$ 15.018.899,33</b> | <b>-R\$ 18.977.820,54</b> | <b>-R\$ 23.467.375,83</b> | <b>-R\$ 28.242.579,82</b> | <b>-R\$ 72.354.972,31</b> |
| <b>Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto)</b>    |                          |                           |                           |                           |                           |                           |
|                                                      | <b>2027</b>              | <b>2028</b>               | <b>2029</b>               | <b>2030</b>               | <b>2031</b>               | <b>Total</b>              |
| <i>Cenário de referência</i>                         | R\$ 322.487.026,68       | R\$ 347.430.774,60        | R\$ 372.374.522,52        | R\$ 397.318.270,44        | R\$ 423.152.866,50        | R\$ 1.862.763.460,74      |
| <i>Cenário proposto</i>                              | R\$ 366.960.896,03       | R\$ 371.528.726,29        | R\$ 401.364.811,26        | R\$ 431.241.311,07        | R\$ 462.865.108,16        | R\$ 2.033.960.852,81      |
| <i>Impacto incremental</i>                           | <b>R\$ 44.473.869,35</b> | <b>R\$ 24.097.951,69</b>  | <b>R\$ 28.990.288,74</b>  | <b>R\$ 33.923.040,63</b>  | <b>R\$ 39.712.241,66</b>  | <b>R\$ 171.197.392,07</b> |
| <b>Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço)</b> |                          |                           |                           |                           |                           |                           |
|                                                      | <b>2027</b>              | <b>2028</b>               | <b>2029</b>               | <b>2030</b>               | <b>2031</b>               | <b>Total</b>              |
| <i>Cenário de referência</i>                         | R\$ 195.361.988,00       | R\$ 210.472.860,00        | R\$ 225.583.732,00        | R\$ 240.694.604,00        | R\$ 256.345.150,00        | R\$ 1.128.458.334,00      |
| <i>Cenário proposto</i>                              | R\$ 278.113.838,61       | R\$ 282.681.668,87        | R\$ 313.571.276,26        | R\$ 345.203.646,77        | R\$ 379.636.836,98        | R\$ 1.599.207.267,49      |
| <i>Impacto incremental</i>                           | <b>R\$ 82.751.850,61</b> | <b>R\$ 72.208.808,87</b>  | <b>R\$ 87.987.544,26</b>  | <b>R\$ 104.509.042,77</b> | <b>R\$ 123.291.686,98</b> | <b>R\$ 470.748.933,49</b> |

### 11.2.3. Inibidores proximais de C3 em indivíduos *experienced* com resposta inadequada

A AIO para o subgrupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta inadequada foi conduzida a partir da elaboração de três cenários prospectivos de incorporação tecnológica: (i) cenário de referência, com eculizumabe; (ii) cenário 1, com a incorporação de iptacopana e (iii) cenário 2, com a incorporação de pegcetacoplane.

Para cada um desses cenários, foi estimada a participação de mercado (*market share*) das tecnologias ao longo do horizonte temporal da análise, considerando a substituição progressiva do tratamento vigente com eculizumabe e ravulizumabe.

Além disso, foram avaliadas três variações de custo para o eculizumabe: (i) preço atual, (ii) preço com desconto e (iii) menor preço identificado. Essa abordagem permitiu explorar a sensibilidade do impacto orçamentário às variações no custo da tecnologia de referência, aspecto particularmente relevante em contextos de negociação e aquisição pública.

Neste grupo, adotou-se a premissa de que todos os pacientes em uso de eculizumabe já se encontravam em fase de manutenção no primeiro ano do horizonte temporal.

Para a estimativa de eventos clínicos e utilização de recursos, foram utilizados dados do estudo APPLY-PNH<sup>11</sup>, selecionado por apresentar como grupo comparador pacientes em uso de eculizumabe ou ravulizumabe, alinhado ao cenário de referência desta análise. Também foram utilizados os dados do estudo PEGASUS<sup>7</sup> para pegcetacoplane.

Com base no estudo APPLY-PNH, estimou-se que 17,1% dos pacientes em uso de eculizumabe apresentariam hemólise de escape como evento adverso, enquanto para iptacopana essa proporção foi de 3,2%. Para pegcetacoplane, a estimativa de hemólise de escape (10,0%) foi obtida a partir do estudo PEGASUS.

Em relação à necessidade de transfusão, o estudo APPLY-PNH indicou que 74,1% dos pacientes em uso de eculizumabe necessitariam de transfusão, em comparação a 5,0% dos pacientes em uso de iptacopana. Para pegcetacoplane, a proporção de pacientes que necessitam de transfusão (15,0%) foi derivada do estudo PEGASUS.

A estimativa anual de pacientes elegíveis ao tratamento nesse grupo foi descrita na Tabela 33 a seguir:

**Tabela 33.** População elegível (grupo *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada) ao tratamento com inibidores de C3

|                                                                         | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Pacientes prevalentes ( <i>iC5 experienced</i> com resposta inadequada) | 228  | 246  | 264  | 282  | 300  |

#### **Market share**

No cenário de referência, composto por eculizumabe, não foi considerada a participação de iptacopana e pegcetacoplane. O eculizumabe apresentaria participação de mercado de 100% em todos os anos.

No cenário proposto 1, foram consideradas iptacopana e eculizumabe. A iptacopana apresenta participação inicial de 30% em 2027, aumentando progressivamente para 40% em 2028, 50% em 2029, 60% em 2030 e 70% em 2031. O eculizumabe apresentaria *market share* complementar, iniciando com 70% em 2027, reduzindo para 60% em 2028, 50% em 2029, 40% em 2030, e 30% cada em 2031. O cenário proposto 2, considerando pegcetacoplana e eculizumabe foi estimado considerando o mesmo *market share* do cenário proposto 1.

**Tabela 34.** Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA                                                  |      |      |      |      |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Pacientes prevalentes (iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Iptacopana                                                             | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   |
| Pegcetacoplana                                                         | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   |
| Eculizumabe                                                            | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| CENÁRIO PROPOSTO 1                                                     |      |      |      |      |      |
| Pacientes prevalentes (iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Iptacopana                                                             | 30%  | 40%  | 50%  | 60%  | 70%  |
| Eculizumabe                                                            | 70%  | 60%  | 50%  | 40%  | 30%  |
| CENÁRIO PROPOSTO 2                                                     |      |      |      |      |      |
| Pacientes prevalentes (iC5 <i>experienced</i> com resposta inadequada) | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Pegcetacoplana                                                         | 30%  | 40%  | 50%  | 60%  | 70%  |
| Eculizumabe                                                            | 70%  | 60%  | 50%  | 40%  | 30%  |

Fonte: elaboração própria.

Os custos detalhados para cada cenário foram descritos nas Tabelas 35, 36 e 37.

**Tabela 35.** Custos detalhados por tipo para o cenário de referência

| Tipo de custo            |                            | Ano                |                    |                    |                    |                    |                      |
|--------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                          |                            | Ano 1              | Ano 2              | Ano 3              | Ano 4              | Ano 5              | TOTAL                |
|                          |                            | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               |                      |
| Eculizumabe <sup>a</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Manutenção                 | R\$ 268.212.952,80 | R\$ 289.387.659,60 | R\$ 310.562.366,40 | R\$ 331.737.073,20 | R\$ 352.911.780,00 | R\$ 1.552.811.832,00 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 3.734,64       | R\$ 4.029,48       | R\$ 4.324,32       | R\$ 4.619,16       | R\$ 4.914,00       | R\$ 21.621,60        |
|                          | Vacinação                  | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 22.714,41      | R\$ 24.507,65      | R\$ 26.300,89      | R\$ 28.094,14      | R\$ 29.887,38      | R\$ 131.504,47       |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 267.157,47     | R\$ 288.248,85     | R\$ 309.340,23     | R\$ 330.431,61     | R\$ 351.522,99     | R\$ 1.546.701,16     |
| Eculizumabe <sup>b</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Manutenção                 | R\$ 203.113.375,92 | R\$ 219.148.642,44 | R\$ 235.183.908,96 | R\$ 251.219.175,48 | R\$ 267.254.442,00 | R\$ 1.175.919.544,80 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 3.734,64       | R\$ 4.029,48       | R\$ 4.324,32       | R\$ 4.619,16       | R\$ 4.914,00       | R\$ 21.621,60        |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 22.714,41      | R\$ 24.507,65      | R\$ 26.300,89      | R\$ 28.094,14      | R\$ 29.887,38      | R\$ 131.504,47       |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 267.157,47     | R\$ 288.248,85     | R\$ 309.340,23     | R\$ 330.431,61     | R\$ 351.522,99     | R\$ 1.546.701,16     |
| Eculizumabe <sup>c</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Manutenção                 | R\$ 123.045.672,00 | R\$ 132.759.804,00 | R\$ 142.473.936,00 | R\$ 152.188.068,00 | R\$ 161.902.200,00 | R\$ 712.369.680,00   |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 3.734,64       | R\$ 4.029,48       | R\$ 4.324,32       | R\$ 4.619,16       | R\$ 4.914,00       | R\$ 21.621,60        |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00             |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 22.714,41      | R\$ 24.507,65      | R\$ 26.300,89      | R\$ 28.094,14      | R\$ 29.887,38      | R\$ 131.504,47       |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 267.157,47     | R\$ 288.248,85     | R\$ 309.340,23     | R\$ 330.431,61     | R\$ 351.522,99     | R\$ 1.546.701,16     |

Notas: a. preço atual do eculizumabe, conforme contrato nº 98/2025 com o DLOG (R\$ 15.081,70/frasco); b. estimativa do preço do provável biossimilar do eculizumabe (R\$ 11.421,13/frasco); c. menor preço internacional de biossimilares do eculizumabe (R\$ 6.918,90/frasco)

Tabela 36. Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 1

| Tipo de custo            |                            | Ano                |                    |                    |                    |                    |                    |
|--------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                          |                            | Ano 1<br>2027      | Ano 2<br>2028      | Ano 3<br>2029      | Ano 4<br>2030      | Ano 5<br>2031      | TOTAL              |
| Iptacopana               | 1º ano de tratamento       | R\$ 71.608.597,44  | R\$ 31.134.172,80  | R\$ 34.247.590,08  | R\$ 39.436.618,88  | R\$ 41.512.230,40  | R\$ 217.939.209,60 |
|                          | Manutenção                 | R\$ 0,00           | R\$ 71.608.597,44  | R\$ 102.742.770,24 | R\$ 136.990.360,32 | R\$ 176.426.979,20 | R\$ 487.768.707,20 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 24.390,81      | R\$ 10.604,70      | R\$ 11.665,17      | R\$ 13.432,62      | R\$ 14.139,60      | R\$ 74.232,90      |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 1.286,38       | R\$ 1.845,68       | R\$ 2.460,90       | R\$ 3.169,34       | R\$ 3.915,07       | R\$ 12.677,38      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 5.455,49       | R\$ 7.827,44       | R\$ 10.436,58      | R\$ 13.441,05      | R\$ 16.603,65      | R\$ 53.764,20      |
| Eculizumabe <sup>a</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 187.043.243,40 | R\$ 172.926.772,20 | R\$ 155.281.183,20 | R\$ 131.753.731,20 | R\$ 105.873.534,00 | R\$ 752.878.464,00 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42       | R\$ 2.407,86       | R\$ 2.162,16       | R\$ 1.834,56       | R\$ 1.474,20       | R\$ 10.483,20      |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31      | R\$ 14.644,82      | R\$ 13.150,45      | R\$ 11.157,96      | R\$ 8.966,21       | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18     | R\$ 172.246,27     | R\$ 154.670,12     | R\$ 131.235,25     | R\$ 105.456,90     | R\$ 749.915,71     |
| Eculizumabe <sup>b</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 141.644.854,26 | R\$ 130.954.676,58 | R\$ 117.591.954,48 | R\$ 99.774.991,68  | R\$ 80.176.332,60  | R\$ 570.142.809,60 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42       | R\$ 2.407,86       | R\$ 2.162,16       | R\$ 1.834,56       | R\$ 1.474,20       | R\$ 10.483,20      |

| Tipo de custo            |                            | Ano               |                   |                   |                   |                   |                    |
|--------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                          |                            | Ano 1<br>2027     | Ano 2<br>2028     | Ano 3<br>2029     | Ano 4<br>2030     | Ano 5<br>2031     | TOTAL              |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31     | R\$ 14.644,82     | R\$ 13.150,45     | R\$ 11.157,96     | R\$ 8.966,21      | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18    | R\$ 172.246,27    | R\$ 154.670,12    | R\$ 131.235,25    | R\$ 105.456,90    | R\$ 749.915,71     |
|                          |                            |                   |                   |                   |                   |                   |                    |
| Eculizumabe <sup>c</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 85.808.166,00 | R\$ 79.332.078,00 | R\$ 71.236.968,00 | R\$ 60.443.488,00 | R\$ 48.570.660,00 | R\$ 345.391.360,00 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42      | R\$ 2.407,86      | R\$ 2.162,16      | R\$ 1.834,56      | R\$ 1.474,20      | R\$ 10.483,20      |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00          | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31     | R\$ 14.644,82     | R\$ 13.150,45     | R\$ 11.157,96     | R\$ 8.966,21      | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18    | R\$ 172.246,27    | R\$ 154.670,12    | R\$ 131.235,25    | R\$ 105.456,90    | R\$ 749.915,71     |

**Tabela 37.** Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 2

| Tipo de custo  |                            | Ano               |                   |                   |                    |                    |                    |
|----------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                |                            | Ano 1<br>2027     | Ano 2<br>2028     | Ano 3<br>2029     | Ano 4<br>2030      | Ano 5<br>2031      | TOTAL              |
| Pegcetacoplana | 1º ano de tratamento       | R\$ 75.820.239,45 | R\$ 32.965.321,50 | R\$ 36.261.853,65 | R\$ 41.756.073,90  | R\$ 43.953.762,00  | R\$ 230.757.250,50 |
|                | Manutenção                 | R\$ 0,00          | R\$ 69.576.415,65 | R\$ 99.827.031,15 | R\$ 133.102.708,20 | R\$ 171.420.154,50 | R\$ 473.926.309,50 |
|                | Administração (1º ano)     | R\$ 1.622.296,95  | R\$ 705.346,50    | R\$ 775.881,15    | R\$ 893.438,90     | R\$ 940.462,00     | R\$ 4.937.425,50   |
|                | Administração (manutenção) | R\$ 0,00          | R\$ 1.622.296,95  | R\$ 2.327.643,45  | R\$ 3.103.524,60   | R\$ 3.996.963,50   | R\$ 11.050.428,50  |
|                | Vacinação*                 | R\$ 24.390,81     | R\$ 10.604,70     | R\$ 11.665,17     | R\$ 13.432,62      | R\$ 14.139,60      | R\$ 74.232,90      |
|                | Eventos adversos           | R\$ 4.019,94      | R\$ 5.767,74      | R\$ 7.690,32      | R\$ 9.904,20       | R\$ 12.234,60      | R\$ 39.616,80      |
|                | Transfusões sanguíneas     | R\$ 16.366,46     | R\$ 23.482,31     | R\$ 31.309,74     | R\$ 40.323,15      | R\$ 49.810,95      | R\$ 161.292,60     |

| Tipo de custo            |                            | Ano                |                    |                    |                    |                    |                    |
|--------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                          |                            | Ano 1<br>2027      | Ano 2<br>2028      | Ano 3<br>2029      | Ano 4<br>2030      | Ano 5<br>2031      | TOTAL              |
| Eculizumabe <sup>a</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 187.043.243,40 | R\$ 172.926.772,20 | R\$ 155.281.183,20 | R\$ 131.753.731,20 | R\$ 105.873.534,00 | R\$ 752.878.464,00 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42       | R\$ 2.407,86       | R\$ 2.162,16       | R\$ 1.834,56       | R\$ 1.474,20       | R\$ 10.483,20      |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31      | R\$ 14.644,82      | R\$ 13.150,45      | R\$ 11.157,96      | R\$ 8.966,21       | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18     | R\$ 172.246,27     | R\$ 154.670,12     | R\$ 131.235,25     | R\$ 105.456,90     | R\$ 749.915,71     |
| Eculizumabe <sup>b</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 141.644.854,26 | R\$ 130.954.676,58 | R\$ 117.591.954,48 | R\$ 99.774.991,68  | R\$ 80.176.332,60  | R\$ 570.142.809,60 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42       | R\$ 2.407,86       | R\$ 2.162,16       | R\$ 1.834,56       | R\$ 1.474,20       | R\$ 10.483,20      |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31      | R\$ 14.644,82      | R\$ 13.150,45      | R\$ 11.157,96      | R\$ 8.966,21       | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18     | R\$ 172.246,27     | R\$ 154.670,12     | R\$ 131.235,25     | R\$ 105.456,90     | R\$ 749.915,71     |
| Eculizumabe <sup>c</sup> | 1º ano de tratamento       | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Manutenção                 | R\$ 85.808.166,00  | R\$ 79.332.078,00  | R\$ 71.236.968,00  | R\$ 60.443.488,00  | R\$ 48.570.660,00  | R\$ 345.391.360,00 |
|                          | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Administração (manutenção) | R\$ 2.604,42       | R\$ 2.407,86       | R\$ 2.162,16       | R\$ 1.834,56       | R\$ 1.474,20       | R\$ 10.483,20      |
|                          | Vacinação*                 | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                          | Eventos adversos           | R\$ 15.840,31      | R\$ 14.644,82      | R\$ 13.150,45      | R\$ 11.157,96      | R\$ 8.966,21       | R\$ 63.759,74      |
|                          | Transfusões sanguíneas     | R\$ 186.307,18     | R\$ 172.246,27     | R\$ 154.670,12     | R\$ 131.235,25     | R\$ 105.456,90     | R\$ 749.915,71     |

### 11.2.3.1. Cenário proposto 1 - Incorporação de iptacopana

No cenário proposto 1, que considera a incorporação de iptacopana, a população elegível aos tratamentos foi estimada da seguinte forma:

**Tabela 38.** População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA                       |            |            |            |            |            |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                             | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
| <b>Eculizumabe</b>                          | 228        | 246        | 264        | 282        | 300        |
| 1º ano de tratamento                        | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 228        | 246        | 264        | 282        | 300        |
| <b>ANO</b>                                  |            |            |            |            |            |
| <b>Total de Pacientes</b>                   | <b>228</b> | <b>246</b> | <b>264</b> | <b>282</b> | <b>300</b> |
| CENÁRIO PROPOSTO 1                          |            |            |            |            |            |
|                                             | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
| <b>Iptacopana</b>                           | 69         | 99         | 132        | 170        | 210        |
| 1º ano de tratamento                        | 69         | 30         | 33         | 38         | 40         |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 0          | 69         | 99         | 132        | 170        |
| <b>Eculizumabe</b>                          | 159        | 147        | 132        | 112        | 90         |
| 1º ano de tratamento                        | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 159        | 147        | 132        | 112        | 90         |
| <b>ANO</b>                                  |            |            |            |            |            |
| <b>Total de Pacientes</b>                   | <b>228</b> | <b>246</b> | <b>264</b> | <b>282</b> | <b>300</b> |

Para o preço atual do eculizumabe, foi observada uma economia progressiva ao longo dos cinco anos do horizonte temporal, variando entre R\$ 9.618.833,89 no primeiro ano e R\$ 29.334.805,14 no último ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 94.960.445,30.

Já para o preço com desconto, o impacto incremental variou de R\$ 10.082.353,85 a R\$ 30.625.331,46 ao longo do período analisado, com impacto acumulado de R\$ 99.196.187,50.

Por fim, considerando o menor preço do eculizumabe, o impacto incremental situou-se entre R\$ 34.313.369,51 e R\$ 104.371.900,86, com impacto acumulado de R\$ 337.994.602,70 ao final do horizonte temporal.

**Tabela 39.** Impacto incremental da incorporação de iptacopana para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual)          |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 268.506.559,32 | R\$ 289.704.445,58 | R\$ 310.902.331,85 | R\$ 332.100.218,11 | R\$ 353.298.104,37 | R\$ 1.554.511.659,23 |
| <i>Cenário proposto 1</i>                     | R\$ 258.887.725,43 | R\$ 275.879.119,19 | R\$ 292.466.088,90 | R\$ 308.354.981,18 | R\$ 323.963.299,23 | R\$ 1.459.551.213,93 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | -R\$ 9.618.833,89  | -R\$ 13.825.326,39 | -R\$ 18.436.242,95 | -R\$ 23.745.236,93 | -R\$ 29.334.805,14 | -R\$ 94.960.445,30   |
| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto)    |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 203.406.982,44 | R\$ 219.465.428,42 | R\$ 235.523.874,41 | R\$ 251.582.320,39 | R\$ 267.640.766,37 | R\$ 1.177.619.372,03 |
| <i>Cenário proposto 1</i>                     | R\$ 213.489.336,29 | R\$ 233.907.023,57 | R\$ 254.776.860,18 | R\$ 276.376.241,66 | R\$ 298.266.097,83 | R\$ 1.276.815.559,53 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | R\$ 10.082.353,85  | R\$ 14.441.595,15  | R\$ 19.252.985,77  | R\$ 24.793.921,27  | R\$ 30.625.331,46  | R\$ 99.196.187,50    |
| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 123.339.278,52 | R\$ 133.076.589,98 | R\$ 142.813.901,45 | R\$ 152.551.212,91 | R\$ 162.288.524,37 | R\$ 714.069.507,23   |
| <i>Cenário proposto 1</i>                     | R\$ 157.652.648,03 | R\$ 182.284.424,99 | R\$ 208.421.873,70 | R\$ 237.044.737,98 | R\$ 266.660.425,23 | R\$ 1.052.064.109,93 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | R\$ 34.313.369,51  | R\$ 49.207.835,01  | R\$ 65.607.972,25  | R\$ 84.493.525,07  | R\$ 104.371.900,86 | R\$ 337.994.602,70   |

Fonte: elaboração própria.

### 11.2.3.3. Cenário proposto 2 - Incorporação de pegcetacopana

No cenário proposto 3, que considera a incorporação apenas de pegcetacopana, a população elegível aos tratamentos foi estimada da seguinte forma:

**Tabela 40.** População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com pegcetacopana

| CENÁRIO DE REFERÊNCIA                       |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------|------|------|------|------|------|
|                                             | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Eculizumabe                                 | 228  | 246  | 264  | 282  | 300  |
| 1º ano de tratamento                        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 228  | 246  | 264  | 282  | 300  |
| ANO                                         |      |      |      |      |      |
| Total de Pacientes                          | 228  | 246  | 264  | 282  | 300  |
| CENÁRIO PROPOSTO 2                          |      |      |      |      |      |
|                                             | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 |
| Pegcetacopana                               | 69   | 99   | 132  | 170  | 210  |
| 1º ano de tratamento                        | 69   | 30   | 33   | 38   | 40   |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 0    | 69   | 99   | 132  | 170  |
| Eculizumabe                                 | 159  | 147  | 132  | 112  | 90   |
| 1º ano de tratamento                        | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 159  | 147  | 132  | 112  | 90   |
| ANO                                         |      |      |      |      |      |
| Total de Pacientes                          | 228  | 246  | 264  | 282  | 300  |

A magnitude do impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência também se mostrou dependente das premissas adotadas para o preço do eculizumabe.

No cenário com preço atual, houve uma economia que variou entre R\$ 3.771.250,40 no ano 1 (2027) e R\$ 26.921.145,91 no ano 5 (2031), ao longo de 5 anos, totalizando uma economia acumulada de R\$ 79.862.480,27.

Quando considerado o preço com desconto, o impacto incremental manteve-se positivo ao longo de todo o horizonte temporal, variando entre R\$ 15.929.937,34 e R\$ 33.038.990,69, com impacto acumulado de R\$ 114.294.152,53.

Por fim, no cenário com menor preço do eculizumabe, o impacto incremental situou-se entre R\$ 40.160.953,00 e R\$ 106.785.560,09, resultando em impacto acumulado de R\$ 353.092.567,73 ao final do período analisado.

**Tabela 41.** Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada com HPN

| Preço base (eculizumabe preço atual)          |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 268.506.559,32 | R\$ 289.704.445,58 | R\$ 310.902.331,85 | R\$ 332.100.218,11 | R\$ 353.298.104,37 | R\$ 1.554.511.659,23 |
| <i>Cenário proposto 3</i>                     | R\$ 264.735.308,92 | R\$ 278.025.306,49 | R\$ 294.694.240,55 | R\$ 310.817.364,53 | R\$ 326.376.958,46 | R\$ 1.474.649.178,96 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | -R\$ 3.771.250,40  | -R\$ 11.679.139,10 | -R\$ 16.208.091,29 | -R\$ 21.282.853,57 | -R\$ 26.921.145,91 | -R\$ 79.862.480,27   |
| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto)    |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 203.406.982,44 | R\$ 219.465.428,42 | R\$ 235.523.874,41 | R\$ 251.582.320,39 | R\$ 267.640.766,37 | R\$ 1.177.619.372,03 |
| <i>Cenário proposto 3</i>                     | R\$ 219.336.919,78 | R\$ 236.053.210,87 | R\$ 257.005.011,83 | R\$ 278.838.625,01 | R\$ 300.679.757,06 | R\$ 1.291.913.524,56 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | R\$ 15.929.937,34  | R\$ 16.587.782,44  | R\$ 21.481.137,43  | R\$ 27.256.304,63  | R\$ 33.038.990,69  | R\$ 114.294.152,53   |
| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 123.339.278,52 | R\$ 133.076.589,98 | R\$ 142.813.901,45 | R\$ 152.551.212,91 | R\$ 162.288.524,37 | R\$ 714.069.507,23   |
| <i>Cenário proposto 3</i>                     | R\$ 163.500.231,52 | R\$ 184.430.612,29 | R\$ 210.650.025,35 | R\$ 239.507.121,33 | R\$ 269.074.084,46 | R\$ 1.067.162.074,96 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | R\$ 40.160.953,00  | R\$ 51.354.022,30  | R\$ 67.836.123,91  | R\$ 86.955.908,43  | R\$ 106.785.560,09 | R\$ 353.092.567,73   |

Fonte: elaboração própria.

#### 11.2.3.4. Incorporação simultânea de iptacopana e pegcetacoplana

Com o objetivo de estimar as diferenças de impacto orçamentário entre iptacopana e pegcetacoplana, foi desenvolvido um cenário exploratório considerando a incorporação simultânea de ambas as tecnologias. Nesse cenário, a participação de mercado (*market share*) foi fixada em 50% para cada medicamento ao longo de todo o horizonte temporal. A população elegível está apresentada na Tabela 42.

**Tabela 42.** População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana e pegcetacoplana

| CENÁRIO EXPLORATÓRIO                        |            |            |            |            |            |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ANO                                         | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       |
| <b>Iptacopana</b>                           | 114        | 123        | 132        | 141        | 150        |
| 1º ano de tratamento                        | 114        | 9          | 9          | 9          | 9          |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 0          | 114        | 123        | 132        | 141        |
| <b>Pegcetacoplana</b>                       | 114        | 123        | 132        | 141        | 150        |
| 1º ano de tratamento                        | 114        | 9          | 9          | 9          | 9          |
| 2º ano de tratamento em diante (manutenção) | 0          | 114        | 123        | 132        | 141        |
| <b>Total de Pacientes</b>                   | <b>228</b> | <b>246</b> | <b>264</b> | <b>282</b> | <b>300</b> |

Os resultados indicam que, no primeiro ano, a pegcetacoplana apresenta custo anual superior ao da iptacopana, com uma diferença de R\$ 9.661.224,90. A partir do segundo ano, observa-se uma redução da diferença dos custos entre essas tecnologias, seguida de uma inversão desse padrão. Ao final do horizonte de cinco anos, a diferença acumulada entre as tecnologias totaliza R\$ 9.783.405,29, favorável ao iptacopana. As Tabelas Tabela 43 e Tabela 44 apresentam, respectivamente, a estimativa de custo anual por tecnologia e a diferença incremental de custos entre iptacopana e pegcetacoplana ao longo do horizonte temporal analisado.

Cabe destacar que esse resultado considera os custos com a bomba de infusão e demais consumíveis. Caso esse custo não seja considerado, o resultado seria favorável à pegcetacoplana, com uma diferença estimada de aproximadamente 5,7 milhões. Esse resultado foi detalhado no item 11.2.3.5.

**Tabela 43.** Custos detalhados por tipo para o cenário exploratório

|                |                            | Ano                |                    |                    |                    |                    |                    |
|----------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                |                            | Ano 1              | Ano 2              | Ano 3              | Ano 4              | Ano 5              | TOTAL              |
| Tipo de custo  |                            | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               |                    |
| Iptacopana     | 1º ano de tratamento       | R\$ 118.309.856,64 | R\$ 9.340.251,84   | R\$ 9.340.251,84   | R\$ 9.340.251,84   | R\$ 9.340.251,84   | R\$ 155.670.864,00 |
|                | Manutenção                 | R\$ 0,00           | R\$ 127.779.460,44 | R\$ 137.867.312,58 | R\$ 147.955.164,72 | R\$ 158.043.016,86 | R\$ 571.644.954,60 |
|                | Administração (1º ano)     | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                | Administração (manutenção) | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           | R\$ 0,00           |
|                | Vacinação                  | R\$ 40.297,86      | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 53.023,50      |
|                | Eventos adversos           | R\$ 2.125,32       | R\$ 2.293,11       | R\$ 2.460,90       | R\$ 2.628,69       | R\$ 2.796,48       | R\$ 12.304,51      |
|                | Transfusões sanguíneas     | R\$ 9.013,41       | R\$ 9.725,00       | R\$ 10.436,58      | R\$ 11.148,17      | R\$ 11.859,75      | R\$ 52.182,90      |
|                |                            |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
| Pegcetacoplane | 1º ano de tratamento       | R\$ 125.268.221,70 | R\$ 9.889.596,45   | R\$ 9.889.596,45   | R\$ 9.889.596,45   | R\$ 9.889.596,45   | R\$ 164.826.607,50 |
|                | Manutenção                 | R\$ 0,00           | R\$ 114.952.338,90 | R\$ 124.027.523,55 | R\$ 133.102.708,20 | R\$ 142.177.892,85 | R\$ 514.260.463,50 |
|                | Administração (1º ano)     | R\$ 2.680.316,70   | R\$ 211.603,95     | R\$ 211.603,95     | R\$ 211.603,95     | R\$ 211.603,95     | R\$ 3.526.732,50   |
|                | Administração (manutenção) | R\$ 0,00           | R\$ 2.680.316,70   | R\$ 2.891.920,65   | R\$ 3.103.524,60   | R\$ 3.315.128,55   | R\$ 11.990.890,50  |
|                | Vacinação*                 | R\$ 40.297,86      | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 3.181,41       | R\$ 53.023,50      |
|                | Eventos adversos           | R\$ 6.641,64       | R\$ 7.165,98       | R\$ 7.690,32       | R\$ 8.214,66       | R\$ 8.739,00       | R\$ 38.451,60      |
|                | Transfusões sanguíneas     | R\$ 27.040,23      | R\$ 29.174,99      | R\$ 31.309,74      | R\$ 33.444,50      | R\$ 35.579,25      | R\$ 156.548,70     |

**Tabela 44.** Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacoplane

| Diferença entre iptacopana e pegcetacoplane |                         |                       |                      |                     |                       |                         |
|---------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                             | 2027                    | 2028                  | 2029                 | 2030                | 2031                  | Total                   |
| <b>Iptacopana</b>                           | R\$ 118.361.293,23      | R\$ 127.665.308,00    | R\$ 137.006.439,21   | R\$ 146.347.570,43  | R\$ 155.688.701,64    | R\$ 685.069.312,51      |
| <b>Pegcetacoplane</b>                       | R\$ 128.022.518,13      | R\$ 127.773.378,38    | R\$ 137.062.826,07   | R\$ 146.352.273,77  | R\$ 155.641.721,46    | R\$ 694.852.717,80      |
| <b>Diferença</b>                            | <b>R\$ 9.661.224,90</b> | <b>R\$ 108.070,38</b> | <b>R\$ 56.386,86</b> | <b>R\$ 4.703,34</b> | <b>-R\$ 46.980,18</b> | <b>R\$ 9.783.405,29</b> |

No item 12.4 deste Relatório, são apresentados os valores de desembolso associados aos custos anuais por paciente em diferentes cenários de tratamento de pacientes *naive* e *experienced* estáveis e *experienced* com anemia com HPN. Esses valores contemplam exclusivamente os custos de aquisição dos medicamentos — incluindo crovalimabe, ravulizumabe, iptacopana e pegcetacopana — ao longo de um horizonte temporal de cinco anos, considerando o custo por pessoa/ano, a população efetiva e o desembolso total anual em cada cenário analisado.

Nos pacientes *naive*, o cenário proposto 1 considera o uso de crovalimabe em comparação ao eculizumabe, com desembolso variando de R\$ 17,3 milhões em 2027 a R\$ 28,4 milhões em 2031. No cenário proposto 2, que considera o ravulizumabe como alternativa ao eculizumabe, os valores são ligeiramente superiores, variando de R\$ 18,2 milhões a R\$ 29,9 milhões no mesmo período.

Para pacientes *experienced* estáveis, no cenário proposto 1 (crovalimabe), observa-se desembolso inicial elevado no primeiro ano de tratamento (R\$ 134,4 milhões) em 2027, seguido por redução desses valores para R\$ 19,7 milhões em 2031. Os custos com tratamento de manutenção iniciam-se em R\$ 119,7 milhões em 2027, seguido por aumento progressivo, atingindo R\$ 216,1 milhões em 2031. No cenário proposto 2 (ravulizumabe), o padrão é semelhante, porém com valores consistentemente mais elevados, alcançando R\$ 251,7 milhões no ano de 2031.

Nos pacientes *experienced* com anemia, o cenário proposto 1 considera o uso de iptacopana, com desembolso de R\$ 71,6 milhões no primeiro ano e crescimento progressivo até R\$ 217,9 milhões em 2031. Já o cenário proposto 2, com pegcetacopana, apresenta valores ligeiramente inferiores, iniciando em R\$ 75,8 milhões e atingindo R\$ 215,3 milhões ao final do período.

De forma geral, observa-se crescimento progressivo do desembolso ao longo do tempo, impulsionado principalmente pelo acúmulo de pacientes em tratamento contínuo. Adicionalmente, os resultados indicam que o cenário proposto 2 tende a apresentar valores mais elevados nos pacientes *naive* e *experienced* estáveis, enquanto, nos pacientes com anemia, apresenta menor desembolso em comparação ao cenário proposto 1.

#### **11.2.3.5. Considerações sobre os custos com eventos adversos e transfusões sanguíneas**

Foi realizada uma análise exploratória do impacto orçamentário por tipo de custo, considerando separadamente os componentes de primeiro ano de tratamento, manutenção, vacinação, eventos adversos e transfusões sanguíneas. A distinção entre primeiro ano e manutenção foi incorporada ao modelo em função das diferenças de custo entre essas fases do tratamento, bem como da dinâmica de migração entre tecnologias ao longo do horizonte temporal.

O custo referente ao primeiro ano de tratamento corresponde aos gastos associados ao início de uma determinada terapia por um paciente, independentemente do ano do horizonte temporal em que essa iniciação ocorre. Esse componente inclui, em geral, custos mais elevados relacionados à fase inicial do tratamento, como esquemas de indução

ou ajustes de dose. Assim, pacientes que iniciam uma nova terapia em qualquer ciclo do modelo, seja por entrada no sistema (casos incidentes) ou por migração entre tecnologias, são classificados nessa categoria.

Por sua vez, o custo de manutenção refere-se aos pacientes que permanecem em uso contínuo da mesma terapia após o primeiro ano de tratamento, estando, portanto, associados a esquemas posológicos estáveis e, em geral, a menores custos anuais quando comparados à fase inicial.

No que se refere aos custos de manutenção, eventos adversos (incluindo hemólise) e transfusões sanguíneas, observou-se redução de custos no cenário com incorporação de iptacopana (cenário 1) e no cenário com incorporação de pegcetacopana (cenário 2), independentemente das premissas de preço adotadas para o eculizumabe. Essa redução está associada às diferenças nos perfis clínicos e na utilização de recursos entre as tecnologias avaliadas.

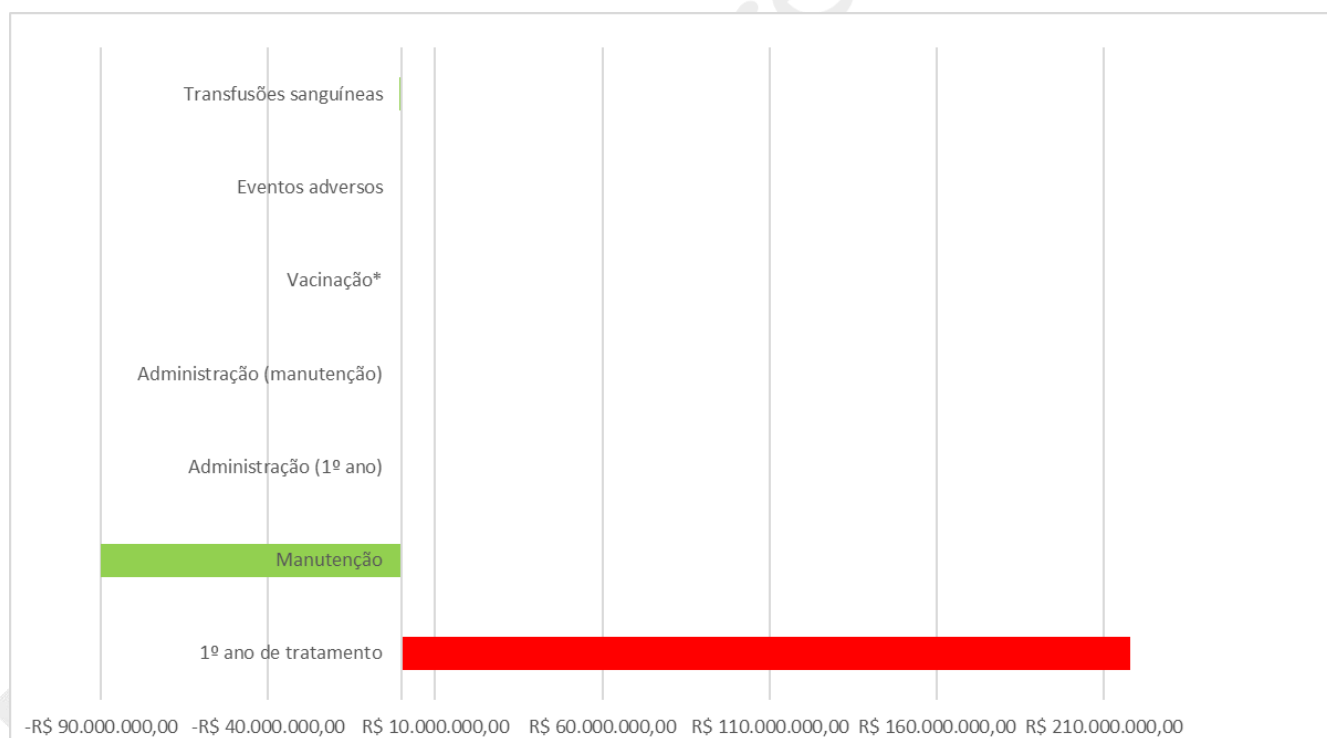
A economia observada nos custos de manutenção está associada à redistribuição dos pacientes entre as tecnologias ao longo do horizonte temporal. No cenário de referência, os pacientes permanecem majoritariamente em manutenção sob eculizumabe. Nos cenários propostos, observa-se a substituição gradual de pacientes em uso de eculizumabe por iptacopana ou pegcetacopana. À medida que ocorre essa transição, os pacientes que iniciaram tratamento em anos anteriores passam a compor o grupo em manutenção nas novas terapias, resultando em aumento do contingente de pacientes nessa fase. Como os custos de manutenção são inferiores aos do primeiro ano de tratamento, e considerando as diferenças de custo entre as tecnologias, essa redistribuição contribui para a redução do custo total associado à manutenção ao longo do tempo.

Por outro lado, observou-se aumento de custos no componente relacionado ao primeiro ano de tratamento em ambos os cenários propostos. Esse comportamento decorre tanto da entrada de novos pacientes no sistema ao longo do horizonte temporal quanto da migração entre terapias nos cenários propostos, na qual pacientes previamente em uso de uma tecnologia passam a iniciar tratamento em outra e, portanto, são contabilizados como em primeiro ano de tratamento. Considerando que essa fase apresenta custos mais elevados em comparação à manutenção, e que há aumento do número de pacientes iniciando tratamento com iptacopana ou pegcetacopana, observa-se incremento de custos nesse componente em relação ao cenário de referência quando utilizados os preços com desconto e menor preço do eculizumabe.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística considerando o limite inferior dos custos de transfusão utilizados na ACU, estimado em R\$ 239,32 por ciclo. A análise de sensibilidade demonstrou que, embora tenham sido observadas variações nos custos entre os cenários avaliados, o perfil dos resultados permaneceu semelhante em todas as simulações realizadas. Isso ocorreu porque a magnitude da diferença nos custos analisados não foi suficiente para modificar de forma relevante o impacto orçamentário total estimado. Observou-se que os componentes de maior peso na AIO corresponderam aos custos de aquisição dos medicamentos, os quais concentraram a maior parcela das despesas em todos os cenários modelados. Dessa forma, alterações em custos de menor representatividade apresentaram influência limitada sobre os resultados globais, mantendo a estabilidade das estimativas ao longo das análises conduzidas.

A figura 12 ilustra o impacto orçamentário por tipo de custo no cenário proposto 1 (incorporação de iptacopana), considerando o preço com desconto do eculizumabe, evidenciando padrão semelhante ao observado no cenário 2 (incorporação de pegcetacoplana). Ao longo do horizonte de cinco anos, observa-se que o componente de custo relacionado ao primeiro ano de tratamento apresenta impacto incremental positivo, totalizando R\$ 217.939.209,60. Em contrapartida, os custos de manutenção apresentam impacto incremental negativo (economia), com valor total de -R\$ 118.008.028,00. Os custos relacionados a eventos adversos também apresentam redução, totalizando -R\$ 55.067,35. De forma semelhante, os custos com transfusões sanguíneas apresentam impacto incremental negativo, com redução total de -R\$ 743.021,24.

Observa-se que os custos relacionados à manutenção, eventos adversos e transfusões sanguíneas apresentam redução ao longo do horizonte temporal, enquanto o componente referente ao primeiro ano de tratamento apresenta incremento. Esse comportamento resulta em um balanço no qual a economia observada nos custos de manutenção, eventos adversos e transfusões não compensa integralmente o aumento de custos no primeiro ano de tratamento, levando à observação de impacto orçamentário incremental positivo quando utilizado o preço com desconto e menor preço do eculizumabe como parâmetro.



**Figura 12.** Impacto orçamentário de 5 anos por tipo de custo no cenário proposto 1 (incorporação de iptacopana com preço com desconto do eculizumabe)

Fonte: elaboração própria

### ***Bomba de infusão e demais consumíveis***

Conforme proposta encaminhada pelo demandante no dossiê de apreciação do pegcetacoplana, foi elaborada uma AIO desconsiderando os custos de aquisição da bomba de infusão subcutânea e demais consumíveis necessários à

administração. Dessa forma, o custo anual total do tratamento com pegcetacoplane no primeiro ano de tratamento seria de R\$ 1.099.493,00 e de R\$ 1.008.649,31 no segundo ano de tratamento. Os resultados dessa AIO foram descritos nas Tabelas **Tabela 45** e **Tabela 46**.

Para o cenário proposto 2, a exclusão do custo com a bomba de infusão e demais consumíveis aumentaria a economia ou reduziria o impacto orçamentário, a depender do preço do eculizumabe. Já no cenário que considera a incorporação simultânea de iptacopane e pegcetacoplane, a exclusão desse custo inverteria o cenário inicial e favorecia o pegcetacoplane. Ao final de cinco anos, a diferença entre pegcetacoplane e iptacopane seria estimada em R\$ 5.734.217,71.

**Tabela 45.** Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos iC5 experienced com resposta inadequada com HPN (bomba de infusão não considerada)

| Preço base (eculizumabe preço atual) |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                      | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>         | R\$ 268.506.559,32 | R\$ 289.704.445,58 | R\$ 310.902.331,85 | R\$ 332.100.218,11 | R\$ 353.298.104,37 | R\$ 1.554.511.659,23 |
| <i>Cenário proposto 3</i>            | R\$ 263.113.011,97 | R\$ 275.697.663,04 | R\$ 291.590.715,95 | R\$ 306.820.401,03 | R\$ 321.439.532,96 | R\$ 1.458.661.324,96 |
| <i>Impacto incremental</i>           | -R\$ 5.393.547,35  | -R\$ 14.006.782,55 | -R\$ 19.311.615,89 | -R\$ 25.279.817,07 | -R\$ 31.858.571,41 | -R\$ 95.850.334,27   |

| Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto) |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                            | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>               | R\$ 203.406.982,44 | R\$ 219.465.428,42 | R\$ 235.523.874,41 | R\$ 251.582.320,39 | R\$ 267.640.766,37 | R\$ 1.177.619.372,03 |
| <i>Cenário proposto 3</i>                  | R\$ 217.714.622,83 | R\$ 233.725.567,42 | R\$ 253.901.487,23 | R\$ 274.841.661,51 | R\$ 295.742.331,56 | R\$ 1.275.925.670,56 |
| <i>Impacto incremental</i>                 | R\$ 14.307.640,39  | R\$ 14.260.138,99  | R\$ 18.377.612,83  | R\$ 23.259.341,13  | R\$ 28.101.565,19  | R\$ 98.306.298,53    |

| Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço) |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
|                                               | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               | Total                |
| <i>Cenário de referência</i>                  | R\$ 123.339.278,52 | R\$ 133.076.589,98 | R\$ 142.813.901,45 | R\$ 152.551.212,91 | R\$ 162.288.524,37 | R\$ 714.069.507,23   |
| <i>Cenário proposto 3</i>                     | R\$ 161.877.934,57 | R\$ 182.102.968,84 | R\$ 207.546.500,75 | R\$ 235.510.157,83 | R\$ 264.136.658,96 | R\$ 1.051.174.220,96 |
| <i>Impacto incremental</i>                    | R\$ 38.538.656,05  | R\$ 49.026.378,85  | R\$ 64.732.599,31  | R\$ 82.958.944,93  | R\$ 101.848.134,59 | R\$ 337.104.713,73   |

**Tabela 46.** Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacopla (bomba de infusão não considerada)

| Diferença entre iptacopana e pegcetacopla |                         |                          |                          |                          |                          |                          |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                           | 2027                    | 2028                     | 2029                     | 2030                     | 2031                     | Total                    |
| <i>Iptacopana</i>                         | R\$ 118.361.293,23      | R\$ 127.665.308,00       | R\$ 137.006.439,21       | R\$ 146.347.570,43       | R\$ 155.688.701,64       | R\$ 685.069.312,51       |
| <i>Pegcetacopla</i>                       | R\$ 125.342.201,43      | R\$ 124.881.457,73       | R\$ 133.959.301,47       | R\$ 143.037.145,22       | R\$ 152.114.988,96       | R\$ 679.335.094,80       |
| <i>Diferença</i>                          | <b>R\$ 6.980.908,20</b> | <b>-R\$ 2.783.850,27</b> | <b>-R\$ 3.047.137,74</b> | <b>-R\$ 3.310.425,21</b> | <b>-R\$ 3.573.712,68</b> | <b>-R\$ 5.734.217,71</b> |

### 11.3. Conclusões e limitações do modelo

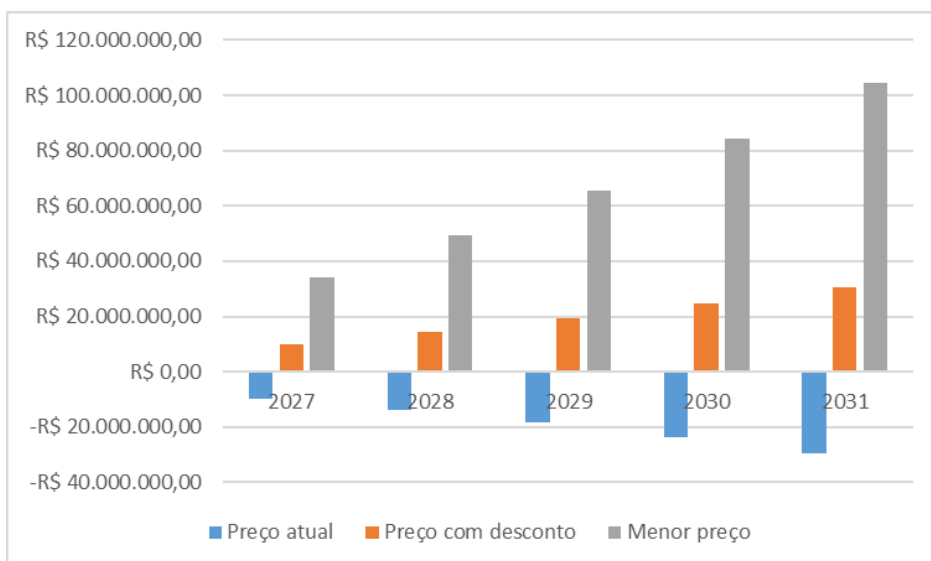
As estimativas de incidência e prevalência da HPN utilizadas no modelo estão sujeitas a incertezas relevantes, sobretudo em função de potenciais limitações no diagnóstico da doença no contexto do sistema de saúde. Considerando tratar-se de uma condição rara, cuja identificação depende de métodos diagnósticos específicos, como citometria de fluxo, é plausível a ocorrência de subdiagnóstico, o que pode resultar em subestimação da população elegível ao tratamento. Essa incerteza impacta diretamente o dimensionamento da coorte analisada e, consequentemente, as estimativas de custos e efeitos projetados.

Adicionalmente, o modelo não incorporou explicitamente eventos de descontinuação do tratamento, como transplante de células-tronco hematopoiéticas, óbito ou interrupções por outros motivos, relacionados ou não à terapia. Essa simplificação decorreu da ausência de dados robustos que permitissem estimar de forma confiável as taxas desses eventos. No entanto, a não inclusão desses elementos pode levar à superestimação do tempo em tratamento e, potencialmente, dos custos e benefícios associados, caracterizando uma limitação estrutural do modelo, conforme discutido nas diretrizes metodológicas de avaliação econômica.

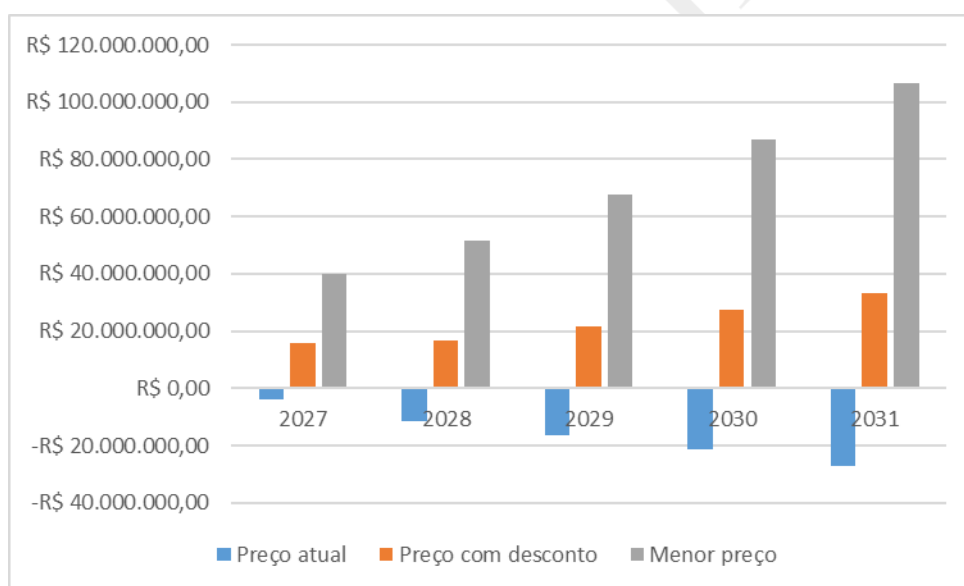
No que se refere à parametrização da resposta ao tratamento, observa-se heterogeneidade relevante nas definições adotadas na literatura. Neste relatório, assumiu-se como resposta adequada a combinação de independência transfusional, estabilização dos níveis de hemoglobina ( $> 10$  mg/dL) e ausência de eventos trombóticos, configurando um desfecho composto<sup>9,19,77</sup>. Contudo, diferentes estudos utilizam critérios distintos, incluindo aumento de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL<sup>78</sup>, redução de marcadores hemolíticos e ausência de necessidade de transfusão, além de classificações baseadas em níveis absolutos de hemoglobina para subgrupos específicos de pacientes. Em particular, pacientes com melhora da hemoglobina de  $\geq 2$  g/dL relataram aumentos significativamente maiores nos escores da subescala FACIT-Fadiga do que pacientes que não apresentaram a mesma resposta de hemoglobina<sup>79</sup>. Essa variabilidade implica potencial inconsistência na comparação e na extrapolação dos resultados, podendo introduzir viés na estimativa das taxas de resposta utilizadas no modelo para os grupos *iC5 experienced*<sup>80</sup>.

Além disso, destaca-se a ausência de evidência comparativa direta entre as tecnologias avaliadas para o grupo *iC5 experienced* com resposta inadequada (iptacopana, pegcetacoplane, eculizumabe e ravulizumabe). A parametrização dos desfechos clínicos foi baseada em diferentes fontes: o estudo APPLY-PNH foi utilizado para estimar proporções de hemólise de escape e necessidade de transfusão para iptacopana em comparação com eculizumabe/ravulizumabe, enquanto o estudo PEGASUS foi utilizado para obtenção desses parâmetros para pegcetacoplane em comparação com ravulizumabe. Dessa forma, os dados utilizados derivam de comparações distintas, com populações, desenhos e comparadores diferentes, o que limita a comparabilidade indireta entre as tecnologias e pode introduzir viés na análise.

Por fim, ressalta-se que os resultados são sensíveis às premissas de preço do eculizumabe, com variações relevantes no impacto incremental entre os cenários analisados, indicando que mudanças no custo da tecnologia de referência podem alterar de forma significativa as estimativas de impacto orçamentário. As Figuras 13 e 14 apresentam a síntese gráfica da AIO para o grupo *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada.



**Figura 13.** Impacto orçamentário da incorporação de iptacopana  
Fonte: elaboração própria



**Figura 14.** Impacto orçamentário da incorporação de pegcetacopiana  
Fonte: elaboração própria

## 11.4 Custos de desembolso

### 11.4.1. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naïve*

Os custos com desembolso (aquisição) para crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naïve* foram detalhados nas Tabelas a seguir.

**Tabela 47.** Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos *naive*

|                    | 2027              | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Custo paciente/ano | R\$ 1.233.120,00  | R\$ 1.233.120,00  | R\$ 1.233.120,00  | R\$ 1.233.120,00  | R\$ 1.233.120,00  |
| População efetiva  | 14                | 16                | 18                | 21                | 23                |
| Desembolso         | R\$ 17.263.680,00 | R\$ 19.729.920,00 | R\$ 22.196.160,00 | R\$ 25.895.520,00 | R\$ 28.361.760,00 |

**Tabela 48.** Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos *naive*

|                    | 2027              | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              |
|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Custo paciente/ano | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  |
| População efetiva  | 14                | 16                | 18                | 21                | 23                |
| Desembolso         | R\$ 18.184.040,81 | R\$ 20.781.760,92 | R\$ 23.379.481,04 | R\$ 27.276.061,21 | R\$ 29.873.781,32 |

#### 11.4.2. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis

Os custos com desembolso (aquisição) para crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis foram detalhados nas Tabelas a seguir.

**Tabela 49.** Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos *experienced* estáveis

|                                           | 2027               | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               |
|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Custo paciente/ano (1º ano de tratamento) | R\$ 1.233.120,00   | R\$ 1.233.120,00   | R\$ 1.233.120,00   | R\$ 1.233.120,00   | R\$ 1.233.120,00   |
| População efetiva                         | 109                | 14                 | 15                 | 15                 | 16                 |
| Desembolso                                | R\$ 134.410.080,00 | R\$ 17.263.680,00  | R\$ 18.496.800,00  | R\$ 18.496.800,00  | R\$ 19.729.920,00  |
| Custo paciente/ano (manutenção)           | R\$ 973.284,00     | R\$ 973.284,00     | R\$ 973.284,00     | R\$ 973.284,00     | R\$ 973.284,00     |
| População efetiva                         | 0                  | 123                | 153                | 186                | 222                |
| Desembolso                                | R\$ 0,00           | R\$ 119.713.932,00 | R\$ 148.912.452,00 | R\$ 181.030.824,00 | R\$ 216.069.048,00 |
| TOTAL                                     | R\$ 134.410.080,00 | R\$ 136.977.612,00 | R\$ 167.409.252,00 | R\$ 199.527.624,00 | R\$ 235.798.968,00 |

**Tabela 50.** Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis

|                                           | 2027               | 2028              | 2029              | 2030              | 2031              |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Custo paciente/ano (1º ano de tratamento) | R\$ 1.298.860,06   | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  | R\$ 1.298.860,06  |
| População efetiva                         | 109                | 14                | 15                | 15                | 16                |
| Desembolso                                | R\$ 141.575.746,28 | R\$ 18.184.040,81 | R\$ 19.482.900,86 | R\$ 19.482.900,86 | R\$ 20.781.760,92 |

|                                        | 2027                      | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      |
|----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Custo paciente/ano (manutenção)</b> | R\$ 1.040.325,47          | R\$ 1.040.325,47          | R\$ 1.040.325,47          | R\$ 1.040.325,47          | R\$ 1.040.325,47          |
| <b>População efetiva</b>               | 0                         | 123                       | 153                       | 186                       | 222                       |
| <b>Desembolso</b>                      | <b>R\$ 0,00</b>           | <b>R\$ 127.960.032,81</b> | <b>R\$ 159.169.796,91</b> | <b>R\$ 193.500.537,42</b> | <b>R\$ 230.952.254,34</b> |
| <b>TOTAL</b>                           | <b>R\$ 141.575.746,28</b> | <b>R\$ 146.144.073,62</b> | <b>R\$ 178.652.697,77</b> | <b>R\$ 212.983.438,28</b> | <b>R\$ 251.734.015,26</b> |

#### 11.4.3. Custos de aquisição de iptacopana e pegcetacopla em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada

Os custos com desembolso (aquisição) para iptacopana e pegcetacopla em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada foram detalhados nas Tabelas a seguir.

**Tabela 51.** Custos de aquisição de iptacopana em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada

|                                                  | 2027                     | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)</b> | R\$ 1.037.805,76         | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          |
| <b>População efetiva</b>                         | 69                       | 30                        | 33                        | 38                        | 40                        |
| <b>Desembolso</b>                                | <b>R\$ 71.608.597,44</b> | <b>R\$ 31.134.172,80</b>  | <b>R\$ 34.247.590,08</b>  | <b>R\$ 39.436.618,88</b>  | <b>R\$ 41.512.230,40</b>  |
| <b>Custo paciente/ano (manutenção)</b>           | R\$ 1.037.805,76         | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          | R\$ 1.037.805,76          |
| <b>População efetiva</b>                         | 0                        | 69                        | 99                        | 132                       | 170                       |
| <b>Desembolso</b>                                | <b>R\$ 0,00</b>          | <b>R\$ 71.608.597,44</b>  | <b>R\$ 102.742.770,24</b> | <b>R\$ 136.990.360,32</b> | <b>R\$ 176.426.979,20</b> |
| <b>TOTAL</b>                                     | <b>R\$ 71.608.597,44</b> | <b>R\$ 102.742.770,24</b> | <b>R\$ 136.990.360,32</b> | <b>R\$ 176.426.979,20</b> | <b>R\$ 217.939.209,60</b> |

**Tabela 52.** Custos de aquisição de pegcetacopla em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada

|                                                  | 2027                     | 2028                     | 2029                     | 2030                      | 2031                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)</b> | R\$ 1.098.844,05         | R\$ 1.098.844,05         | R\$ 1.098.844,05         | R\$ 1.098.844,05          | R\$ 1.098.844,05          |
| <b>População efetiva</b>                         | 69                       | 30                       | 33                       | 38                        | 40                        |
| <b>Desembolso</b>                                | <b>R\$ 75.820.239,45</b> | <b>R\$ 32.965.321,50</b> | <b>R\$ 36.261.853,65</b> | <b>R\$ 41.756.073,90</b>  | <b>R\$ 43.953.762,00</b>  |
| <b>Custo paciente/ano (manutenção)</b>           | R\$ 1.008.353,85         | R\$ 1.008.353,85         | R\$ 1.008.353,85         | R\$ 1.008.353,85          | R\$ 1.008.353,85          |
| <b>População efetiva</b>                         | 0                        | 69                       | 99                       | 132                       | 170                       |
| <b>Desembolso</b>                                | <b>R\$ 0,00</b>          | <b>R\$ 69.576.415,65</b> | <b>R\$ 99.827.031,15</b> | <b>R\$ 133.102.708,20</b> | <b>R\$ 171.420.154,50</b> |

|              | 2027                     | 2028                      | 2029                      | 2030                      | 2031                      |
|--------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>TOTAL</b> | <b>R\$ 75.820.239,45</b> | <b>R\$ 102.541.737,15</b> | <b>R\$ 136.088.884,80</b> | <b>R\$ 174.858.782,10</b> | <b>R\$ 215.373.916,50</b> |

## 12. ACEITABILIDADE

As tecnologias avaliadas para o tratamento da HPN apresentam perfis distintos de aceitabilidade sob as perspectivas de profissionais de saúde e usuários, especialmente em função do mecanismo de ação, via de administração, frequência posológica e perfil de eventos adversos. Eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe atuam no bloqueio terminal do complemento e tendem a ser mais facilmente incorporados ao raciocínio clínico de equipes já familiarizadas com o manejo da HPN e com o uso de inibidores de C5. Nesse contexto, o ravulizumabe pode apresentar maior aceitabilidade para pacientes e serviços em razão do intervalo mais prolongado entre as infusões, com potencial para reduzir a carga assistencial e o impacto do tratamento na rotina do paciente, sem perda aparente de efetividade em relação ao eculizumabe. O crovalimabe, por sua vez, pode representar vantagem adicional de aceitabilidade por permitir administração subcutânea, o que pode favorecer conveniência e autonomia, embora sua incorporação dependa de familiarização das equipes com esquema terapêutico, critérios de uso e monitoramento.

Para pacientes com resposta inadequada ao bloqueio terminal do complemento e anemia residual, pegcetacoplane e iptacopana introduzem uma nova lógica terapêutica ao atuarem em etapas mais proximais da cascata do complemento. Nessas situações, a aceitabilidade clínica pode ser favorecida pela possibilidade de melhor controle da anemia e da hemólise residual em subgrupos específicos. Por outro lado, essas tecnologias também podem suscitar maior cautela entre profissionais, em razão da menor maturidade da experiência de uso, da presença de incertezas clínicas remanescentes e da necessidade de atenção rigorosa a eventos adversos, particularmente infecciosos. Sob a perspectiva do usuário, aspectos como frequência de administração, via de uso, necessidade de adesão contínua e compreensão dos riscos e benefícios devem ser considerados no aconselhamento terapêutico. Assim, a aceitabilidade dessas tecnologias tende a ser maior quando sua indicação estiver claramente direcionada a perfis clínicos bem definidos, com necessidade terapêutica não atendida e acompanhamento em centros com experiência no manejo da doença.

## 13. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A implementação das tecnologias avaliadas para o tratamento da HPN no SUS deve ser analisada à luz da organização atual da linha de cuidado da doença, da estrutura do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e das características operacionais específicas de cada medicamento. Atualmente, o tratamento está estruturado com base no uso de inibidores do complemento, com destaque para o eculizumabe, já incorporado e contemplado no PCDT vigente, e, mais recentemente, o ravulizumabe, incorporado, porém ainda não formalmente incluído no protocolo. Nesse contexto, a eventual ampliação das opções terapêuticas a inclusão de novas tecnologias, como crovalimabe, pegcetacoplane e iptacopana, demandaria não apenas sua incorporação formal, mas também a revisão e atualização do

PCDT da HPN, de modo a contemplar critérios de elegibilidade, posicionamento terapêutico e estratégias de monitoramento para as diferentes alternativas disponíveis.

Do ponto de vista da via de administração e organização da assistência, observam-se diferenças relevantes entre as tecnologias. Eculizumabe e ravulizumabe são administrados por via intravenosa, requerendo estrutura hospitalar ou ambulatorial com capacidade para infusão, monitoramento clínico e manejo de eventos adversos. O ravulizumabe apresenta vantagem operacional relacionada ao maior intervalo entre as infusões, o que pode reduzir a frequência de deslocamentos dos pacientes e a demanda por serviços de saúde. O crovalimabe introduz a possibilidade de administração subcutânea após fase inicial intravenosa, o que pode favorecer maior autonomia do paciente e potencial redução da carga assistencial, embora requeira estratégias de capacitação para autoadministração e acompanhamento clínico adequado. Especificamente na fase de manutenção com crovalimabe, para pacientes entre 40 kg e <100kg, são necessárias duas injeções subcutâneas consecutivas a cada quatro semanas.

A pegcetacoplane é administrada em forma de infusão subcutânea, em regime frequente (2 vezes por semana de 30 a 60 minutos), por meio de dispositivo de infusão específico. O sistema implica necessidade de treinamento do paciente e/ou cuidador, além de monitoramento contínuo da adesão e da resposta terapêutica. Os insumos para a administração de pegcetacoplane incluem um sistema de bomba de infusão subcutânea reutilizável e consumíveis descartáveis, como conectores, base de transferência e conjuntos de infusão. A iptacopana, por sua vez, representa uma mudança importante no modelo assistencial, por se tratar de uma terapia oral, o que tende a facilitar a incorporação do ponto de vista logístico, reduzindo a dependência de estruturas de infusão, entretanto, exige fortalecimento das estratégias de acompanhamento ambulatorial, monitoramento laboratorial regular e garantia de adesão ao tratamento.

No que se refere à infraestrutura necessária, não se identificam exigências adicionais àquelas já disponíveis para o manejo da HPN no SUS, especialmente nos centros de referência em doenças raras e hematologia. Entretanto, a introdução de múltiplas tecnologias com diferentes mecanismos de ação e perfis de uso pode demandar atualização dos fluxos assistenciais e capacitação das equipes multiprofissionais para adequada indicação, monitoramento e manejo das terapias.

Quanto à viabilidade operacional, a coexistência de diferentes opções terapêuticas pode trazer benefícios em termos de individualização do tratamento, mas também impõe desafios relacionados à definição de critérios claros de elegibilidade, linhas de cuidado e sequenciamento terapêutico, especialmente considerando populações distintas, como pacientes *naïve*, previamente tratados e aqueles com resposta inadequada. Adicionalmente, deve-se considerar que eculizumabe e ravulizumabe, por serem tecnologias mais consolidadas, contribuem para maior familiaridade por parte dos profissionais de saúde, sendo inclusive um ponto de destaque em reuniões com especialistas durante a elaboração deste PTC.

## 14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios Anvisa-Ensaios Clínicos, *ClinicalTrials.gov* e do *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos para o **tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (add-on)**. A busca foi realizada em fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- **Anvisa - Ensaios Clínicos:** Cid10 D59.5 (hemoglobinúria paroxística noturna); fases dos estudos: 2,3,4;<sup>81</sup>
- **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;*<sup>82</sup>
- **Cortellis:** *Current development status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical)).*<sup>83</sup>

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.<sup>84,85,86</sup>

Foi excluída a tecnologia constante no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da HPN (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18 - 20/11/2019 (Publicada em 22/11/2019) e medicamentos avaliados recentemente pela Conitec.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*)<sup>87</sup> e CDA (*Canada’s Drug Agency*)<sup>88</sup>.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas **11** tecnologias para o tratamento de pacientes com HPN, quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (*add-on*) (Quadro 30).

**Quadro 30.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com HPN, quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (*add-on*).

| Substância ativa         | Mecanismo de ação          | Via de administração     | Estudos de eficácia    | Aprovação população em análise    | Avaliação por agência de ATS | 1ª, 2ª linha ou <i>add-on</i> ? |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Danicopana               | Anti Fator D               | Oral                     | Fase 3 <sup>a, b</sup> | FDA e EMA (2024)<br>Anvisa (2025) | Nice: recomenda              | <i>Add-on</i>                   |
| HRS-5965                 | Anti Fator B               | Oral                     | Fase 3 <sup>a</sup>    | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |
| HSK-39297                | Anti Fator B               | Oral                     | Fase 3 <sup>a</sup>    | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |
| Lanoracopana             | Anti Fator B               | Oral                     | Fase 3 <sup>b</sup>    | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |
| NTQ5082                  | Anti Fator B               | Oral                     | Fase 3 <sup>c</sup>    | -                                 | -                            | 1ª linha                        |
| Pozelimabe + cemdisirana | Anti Fator C5 + RNAi de C5 | Subcutânea               | Fase 3 <sup>b</sup>    | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |
| KP-104                   | Anti Fator do complemento  | Intravenosa e Subcutânea | Fase 2 <sup>a</sup>    | -                                 | -                            | 1ª linha                        |
| LP-005                   | Anti Fator C3 e C5         | Intravenosa              | Fase 2 <sup>d</sup>    | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |
| Ruxoprubart              | Anti Fator B               | Intravenosa              | Fase 2 <sup>b, c</sup> | -                                 | -                            | 1ª e 2ª linha                   |

|          |                           |            |                     |   |   |          |
|----------|---------------------------|------------|---------------------|---|---|----------|
| SLN12140 | Anti Fator do complemento | Subcutânea | Fase 2 <sup>c</sup> | - | - | 1ª linha |
| XH-S003  | Anti Fator B              | Oral       | Fase 2 <sup>b</sup> | - | - | 1ª linha |

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

**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; Add-on – terapia complementar

<sup>a</sup> Concluído

<sup>b</sup> Recrutando

<sup>c</sup> Ainda não recrutando

<sup>d</sup> Ativo, não recrutando

A **danicopana** é uma molécula pequena, inibidor do fator D do complemento, aprovado no **FDA** como terapia complementar (*add-on*) ao ravulizumabe ou eculizumabe para tratamento de hemólise extravascular em adultos com HPN. Na **EMA** está aprovado como um tratamento complementar ao ravulizumabe ou eculizumabe em pacientes adultos com HPN que apresentam anemia hemolítica residual. Na **Anvisa** 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)<sup>82,83,84,85,86,87</sup>.

Com relação ao custo da danicopana no Brasil, de acordo com **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**, Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, uma embalagem contendo um frasco de 50 mg com 90 comprimidos + um frasco de 100 mg com 90 comprimidos custa **R\$ 24.545,79 reais** e uma embalagem contendo dois frascos de 100 mg com 90 comprimidos em cada frasco custa **R\$ 32.727,73 reais**. Considerando que para pacientes adultos (≥18 anos de idade), a dose inicial recomendada de Voydeya® é de 150 mg três vezes ao dia (3x/dia) e que poderá ser aumentada para 200 mg 3x/dia, o **custo mensal (30 dias) por usuário** pode variar de **R\$ 24.545,79 reais a R\$ 32.727,73 reais**. Deve-se lembrar que esse custo será agregado ao custo do ravulizumabe ou eculizumabe.

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 ensaio 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, ainda sem resultados disponíveis. Outro estudo de **fase 3** (NCT06593938), aberto e controlado por comparador ativo (eculizumabe), foi iniciado em outubro de 2024 para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes adultos com HPN que **nunca receberam terapia com inibidores do complemento**. O estudo foi finalizado em julho de 2025 e os resultados relataram que o **HRS-5965** foi superior aos inibidores do complemento C5 na melhoria dos níveis de hemoglobina, evitando transfusões de sangue e melhorando a fadiga. Em janeiro de 2026, a **Agência Nacional de Produtos Médicos da China** aceitou o pedido de registro de novo medicamento para o tratamento de HPN em adultos que não haviam recebido terapia com inibidor do complemento anteriormente (fase de pré-inscrição)<sup>82,83</sup>.

O **HSK-39297** 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. Outro estudo de **fase 3** (NCT06799546), aberto e controlado por ativo (Eculizumabe), foi iniciado em fevereiro de 2025 a fim de avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores do complemento**. O estudo foi concluído em novembro de 2025, ainda sem resultados disponíveis<sup>82,83</sup>.

A **Ianoracopana** 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”. Outro estudo de **fase 3** (NCT06932744), aberto e com comparador ativo (eculizumabe), foi iniciado em agosto de 2024 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores do complemento**. A previsão de conclusão do estudo também era dezembro de 2025, porém ainda se encontra com *status* “em recrutamento”. Em outubro de 2025, a **Agência Nacional de Produtos Médicos da China** aceitou um pedido de registro de novo medicamento para o tratamento de pacientes adultos com HPN que não receberam inibidores do complemento anteriormente (fase de pré-inscrição)<sup>82,83</sup>.

O **NTQ-5082** é uma molécula pequena, um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento de doenças hemolíticas mediadas pelo complemento, incluindo **HPN**, trombocitopenia imune, doença da aglutinina fria, nefropatia primária por IgA e anemia hemolítica. Em novembro de 2025, um estudo clínico de **fase 3** (NCT07177859), aberto e controle ativo (eculizumabe) foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes com HPN. O estudo tem previsão de conclusão em novembro de 2026<sup>82,83</sup>.

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** (NCT05133531), aberto e com controle ativo (ravulizumabe e eculizumabe) foi iniciado em agosto de 2022 com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da terapia combinada em pacientes com HPN que **nunca receberam tratamento com inibidores do complemento ou que não receberam recentemente terapia com inibidores do complemento**. O estudo tem previsão de conclusão em janeiro de 2027, já com resultados preliminares divulgados, demonstrando melhorias numericamente maiores em comparação com os grupos ativos. Outro estudo **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 quinzenalmente, está sendo avaliado em maiores de 18 anos, com centros de pesquisa no Brasil. Em 2020, a FDA concedeu a designação de medicamento órfão à combinação <sup>81,82,83</sup>.

O **KP-104** é uma molécula biológica, uma proteína de fusão de anticorpo bifuncional que bloqueia seletivamente as vias alternativa e terminal, que está em desenvolvimento para o tratamento intravenoso/subcutâneo da HPN e também para tratamento da nefropatia por IgA, glomerulopatia C3 e microangiopatias trombóticas secundárias ao lúpus eritematosos sistêmicos. Em novembro de 2022 foi iniciado um estudo clínico de **fase 2** para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do KP104 em pacientes com HPN **sem tratamento prévio com inibidores do complemento**. O estudo foi concluído em fevereiro de 2025, com resultados clínicos e laboratoriais positivos. Em julho de 2022, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao KP-104 para o tratamento de HPN <sup>82,83</sup>.

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 também para o tratamento de 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 de **fase 2**, 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 <sup>82,83</sup>.

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 também 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. Um terceiro estudo de **fase 2** (NCT05646524), aberto e com diferentes doses, está previsto para iniciar em abril de 2026, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da tecnologia em pacientes adultos com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores**

**do complemento.** O estudo tem previsão de conclusão em setembro de 2028. A tecnologia recebeu a designação de medicamento órfão pelo FDA em dezembro de 2023<sup>82,83</sup>.

O **SLN-12140** é uma molécula biológica, um anticorpo de domínio variável de cadeia pesada, um inibidor do fator de complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento da HPN, nefropatia por IgA, degeneração macular relacionada à idade seca e lesão renal. Um estudo de **fase 2** (NCT07387302), aberto e de braço único, está previsto para ser iniciado em fevereiro de 2026 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam inibidores do complemento**. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2027<sup>82,83</sup>.

O **XH-S003** é uma molécula pequena, um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento de doenças glomerulares, incluindo nefropatia por IgA e HPN. Um estudo de **fase 2** (NCT06978699), simples-cego e controlado por placebo, foi iniciado em abril de 2025 para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes com HPN **que não receberam anteriormente nenhum inibidor do complemento**. A previsão de conclusão do estudo é outubro de 2026, sem resultados preliminares divulgados<sup>82,83</sup>.

Ainda foi identificada uma **terapia celular composta por sangue do cordão umbilical e células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical** que está em desenvolvimento para 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<sup>83</sup>.

## 15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O NATS realizou, em março de 2026, uma busca por recomendações sobre o uso de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacopana e iptacopana para o tratamento da HPN em outras agências de ATS, incluindo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, a *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) do Canadá, a *Swedish Agency for Health Technology Assessment* (SBU) da Suécia, a Infarmed de Portugal e a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) da Nova Zelândia. Os sites das agências *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França não estavam disponíveis na data da pesquisa, portanto não serão sinalizadas no presente relatório.

### Eculizumabe

**Quadro 31.** Recomendações de agências internacionais de ATS para eculizumabe no tratamento da HPN

| Agência                | País          | Ano  | Situação da recomendação            | População/indicação avaliada                                                                           | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|---------------|------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDA-AMC <sup>89</sup>  | Canadá        | 2010 | Desfavorável                        | Pacientes com HPN                                                                                      | Reconheceu benefício clínico com base no estudo pivotal TRIUMPH, com redução da hemólise em comparação ao placebo; contudo, considerou o medicamento associado a custo muito elevado e baixa custo-efetividade, com RCEI estimada em cerca de US\$ 2,4 milhões/ QALY <i>versus</i> cuidado de suporte. Também apontou incertezas relacionadas ao curto seguimento e à ausência de evidências robustas sobre sobrevida e eventos trombóticos. |
| PHARMAC <sup>90</sup>  | Nova Zelândia | 2013 | Desfavorável                        | Pacientes com HPN                                                                                      | Reconheceu benefício clínico e elevada necessidade em saúde, mas entendeu que o preço proposto era excessivamente elevado e incompatível com uma relação custo-efetividade aceitável. Destacou incerteza quanto aos benefícios clínicos de longo prazo, especialmente sobre sobrevida.                                                                                                                                                       |
| SMC <sup>91</sup>      | Escócia       | 2016 | Desfavorável                        | Pacientes com HPN                                                                                      | Considerou que a empresa não apresentou análise econômica suficientemente robusta e que a justificativa do custo do tratamento em relação aos benefícios em saúde não foi suficiente para aceitação no NHS Scotland.                                                                                                                                                                                                                         |
| Infarmed <sup>92</sup> | Portugal      | 2018 | Favorável                           | Adultos e crianças com HPN com hemólise e sintomas clínicos indicativos de elevada atividade da doença | Decisão favorável no contexto hospitalar, sem restrição etária adicional explicitada no relatório, condicionada a negociação contratual com hospitais e entidades do SNS.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| NICE                   | Reino Unido   |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| SBU                    | Suécia        |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                      | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Fonte: elaboração própria

**Ravulizumabe****Quadro 32.** Recomendações de agências internacionais de ATS para ravulizumabe no tratamento da HPN

| Agência            | País        | Ano  | Situação da recomendação | População/indicação avaliada                                                                                                                                       | Principais restrições/observações                                                                                              |
|--------------------|-------------|------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE <sup>93</sup> | Reino Unido | 2021 | Favorável                | Adultos com HPN com hemólise associada a sintomas clínicos sugestivos de alta atividade da doença ou clinicamente estáveis após pelo menos 6 meses de eculizumabe  | Recomendado para uso no NHS nessas indicações.                                                                                 |
| SMC <sup>94</sup>  | Escócia     | 2021 | Favorável                | Adultos com HPN com hemólise associada a sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença ou clinicamente estáveis após pelo menos 6 meses de eculizumabe | Uso restrito sob orientação do <i>National PNH Service</i> e condicionado à existência de <i>Patient Access Scheme</i> aceito. |

| Agência               | País          | Ano  | Situação da recomendação            | População/indicação avaliada | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|---------------|------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDA-AMC <sup>95</sup> | Canadá        | 2022 | Favorável                           | Adultos com HPN              | Considerou benefício clínico semelhante ao eculizumabe, sem demonstração de superioridade clínica robusta ou melhora consistente de qualidade de vida; recomendou financiamento em condições semelhantes às do eculizumabe, na dose aprovada, sem elegibilidade para pacientes com resposta insuficiente ou falha ao eculizumabe, e condicionado a preço não superior ao do eculizumabe. |
| SBU                   | Suécia        |      | Não localizada avaliação específica | —                            | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Infarmed              | Portugal      |      | Não localizada avaliação específica | —                            | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| PHARMAC               | Nova Zelândia |      | Não localizada avaliação específica | —                            | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Fonte: elaboração própria.

### Crovalimabe

#### **Quadro 33.** Recomendações de agências internacionais de ATS para crovalimabe no tratamento da HPN

| Agência            | País        | Ano  | Situação da recomendação | População/indicação avaliada                                                                                                                                                                                                                                                   | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|-------------|------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE <sup>96</sup> | Reino Unido | 2024 | Favorável                | Adultos e adolescentes a partir de 12 anos, com peso corporal $\geq 40$ kg, com HPN e hemólise associada a sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença, bem como pacientes clinicamente estáveis após pelo menos 6 meses de tratamento prévio com inibidor de C5 | Contempla tanto pacientes virgens de tratamento quanto previamente tratados, desde que atendam aos critérios clínicos. A incorporação foi condicionada a acordo comercial com o NHS. Quando houver mais de uma opção terapêutica adequada, deve-se utilizar o tratamento de menor custo, considerando custos de administração, dose e acordos comerciais. O crovalimabe foi considerado clinicamente comparável ao eculizumabe e provavelmente semelhante ao ravulizumabe, com menor custo em comparação com ambos. |

| Agência               | País          | Ano  | Situação da recomendação            | População/indicação avaliada                                                                                                                                                                                                                                          | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------|------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMC <sup>97</sup>     | Escócia       | 2025 | Favorável                           | Adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e peso $\geq 40$ kg, com HPN e hemólise associada a sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença, bem como pacientes clinicamente estáveis após tratamento com inibidor de C5 por pelo menos 6 meses | Contempla tanto pacientes virgens de tratamento quanto previamente tratados, desde que preencham os critérios clínicos. Uso restrito sob orientação do serviço nacional de HPN e vinculado a Patient Access Scheme aprovado ou a preços equivalentes ou inferiores aos considerados na decisão. A agência considerou o crovalimabe uma opção adicional dentro da classe dos inibidores de C5, com eficácia comparável aos comparadores relevantes.                                                                                                                                          |
| CDA-AMC <sup>98</sup> | Canadá        | 2025 | Favorável                           | Adultos e adolescentes a partir de 13 anos, com peso $\geq 40$ kg, com HPN                                                                                                                                                                                            | A recomendação baseou-se principalmente no estudo COMMODORE 2, que demonstrou não inferioridade em relação ao eculizumabe em pacientes virgens de inibidores de C5 quanto à ausência de necessidade de transfusão e ao controle da hemólise. Para pacientes previamente expostos a inibidores de C5, a agência considerou os dados mais incertos. Pacientes com resposta insuficiente ou falha ao eculizumabe ou ravulizumabe não são elegíveis ao reembolso. Além disso, recomendou-se que o crovalimabe não tenha custo superior ao do inibidor de C5 mais barato já financiado para HPN. |
| SBU                   | Suécia        |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Infarmed              | Portugal      |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| PHARMAC               | Nova Zelândia |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Fonte: elaboração própria.

#### Pegcetacoplana

**Quadro 34.** Recomendações de agências internacionais de ATS para pegcetacopla no tratamento da HPN

| Agência                 | País          | Ano  | Situação da recomendação                                                                          | População/indicação avaliada                                                                                     | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE <sup>99</sup>      | Reino Unido   | 2022 | Favorável                                                                                         | Adultos com HPN previamente tratados que permaneciam com anemia após pelo menos 3 meses de uso de inibidor de C5 | Restrita à população adulta previamente tratada. O comitê considerou que a pegcetacopla melhora os níveis de hemoglobina e os sintomas hematológicos em comparação ao eculizumabe. Foi considerada mais efetiva e menos custosa do que eculizumabe e ravulizumabe nesse subgrupo. Crianças foram excluídas do estudo pivotal, motivo pelo qual a recomendação permaneceu restrita a adultos.                                                                          |
| CDA-AMC <sup>100</sup>  | Canadá        | 2023 | Favorável                                                                                         | Adultos com HPN com resposta inadequada ou intolerância a inibidores de C5                                       | A recomendação baseou-se principalmente no estudo PEGASUS, no qual a pegcetacopla demonstrou melhora clinicamente relevante da hemoglobina e maior independência transfusional em comparação ao eculizumabe. A agência destacou, contudo, que o medicamento não foi considerado custo-efetivo ao preço submetido, com RCEI de CAD\$ 62.144 por QALY em comparação ao ravulizumabe, condicionando o reembolso à redução de preço.                                      |
| Infarmed <sup>101</sup> | Portugal      | 2024 | Favorável                                                                                         | Adultos com HPN com anemia após tratamento com inibidor de C5 por pelo menos 3 meses                             | Restrita a pacientes adultos previamente tratados, sem contemplar população pediátrica. No relatório, o medicamento foi avaliado frente ao eculizumabe, sem demonstração de vantagem terapêutica acrescentada, sendo conduzida análise de custo-minimização, o que sustentou o prosseguimento para negociação com vistas a condições mais favoráveis ao Serviço Nacional de Saúde português.                                                                          |
| SMC <sup>102</sup>      | Escócia       | 2024 | Desfavorável para pacientes virgens de tratamento e favorável para pacientes previamente tratados | Adultos com HPN                                                                                                  | Em 2024, a agência não recomendou a pegcetacopla como monoterapia para adultos virgens de tratamento com HPN e anemia hemolítica, devido à ausência de submissão pelo detentor da autorização de comercialização para esse cenário. Permaneceu válida, contudo, a aceitação prévia para uso restrito em adultos com HPN anêmicos após pelo menos 3 meses de tratamento com inibidor de C5, limitando a recomendação favorável à população adulta previamente tratada. |
| SBU                     | Suécia        |      | Não localizada avaliação específica                                                               | —                                                                                                                | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| PHARMAC                 | Nova Zelândia |      | Não localizada avaliação específica                                                               | —                                                                                                                | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Iptacopana

**Quadro 35.** Recomendações de agências internacionais de ATS para iptacopana no tratamento da HPN

| Agência                | País        | Ano  | Situação da recomendação            | População/indicação avaliada                                                                                                                                                                             | Principais restrições/observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-------------|------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE <sup>103</sup>    | Reino Unido | 2024 | Favorável                           | Adultos com HPN e anemia hemolítica                                                                                                                                                                      | Condicional a acordo comercial com o NHS. A recomendação contempla tanto pacientes virgens de tratamento com inibidores de C5 quanto pacientes previamente tratados, incluindo aqueles com anemia persistente após uso prévio de inibidor de C5. O comitê considerou que a iptacopana aumenta a hemoglobina e reduz a necessidade de transfusões. Para pacientes sem tratamento prévio com inibidor de C5, comparações indiretas sugeriram maior efetividade que eculizumabe e ravulizumabe, embora com incerteza. Para pacientes com anemia persistente após inibidor de C5, as evidências indicaram maior efetividade em relação a eculizumabe e ravulizumabe e sugeriram possível superioridade em relação à pegcetacopana, também com incerteza residual. |
| SMC <sup>104</sup>     | Escócia     | 2025 | Favorável                           | Adultos com HPN e anemia hemolítica                                                                                                                                                                      | Uso restrito sob orientação do serviço nacional de HPN, além de depender de <i>Patient Access Scheme</i> aprovado ou preço equivalente ou inferior ao considerado na decisão. O parecer abrange tanto pacientes virgens de tratamento com anti-C5 quanto aqueles previamente tratados, incluindo pacientes com anemia persistente apesar do uso de eculizumabe ou ravulizumabe. A agência destacou benefícios clínicos relevantes, especialmente na melhora da hemoglobina, mas salientou incertezas quanto à evidência comparativa indireta e ao perfil de segurança em longo prazo, incluindo risco de infecções graves.                                                                                                                                    |
| CDA-AMC <sup>105</sup> | Canadá      | 2025 | Favorável                           | Adultos com HPN e anemia hemolítica, especificamente com anemia persistente (hemoglobina < 10 g/dL) apesar de tratamento adequado com inibidor de C5 ou com eventos adversos intoleráveis a essa terapia | A recomendação baseou-se principalmente no estudo APPLY-PNH, no qual a iptacopana demonstrou melhora clinicamente relevante da hemoglobina e redução da necessidade transfusional em comparação ao tratamento estável com inibidor de C5. A agência destacou incerteza na comparação indireta com a pegcetacopana e, por isso, condicionou o reembolso a preço não superior ao custo do tratamento com pegcetacopana, além de recomendar seu uso em monoterapia e sob acompanhamento de hematologista com experiência em HPN.                                                                                                                                                                                                                                 |
| SBU                    | Suécia      |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                                                                                                                        | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Infarmed               | Portugal    |      | Não localizada avaliação específica | —                                                                                                                                                                                                        | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Agência | País          | Ano | Situação da recomendação            | População/indicação avaliada | Principais restrições/observações |
|---------|---------------|-----|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| PHARMAC | Nova Zelândia |     | Não localizada avaliação específica | —                            | —                                 |

Fonte: elaboração própria.

## 16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação das tecnologias para o tratamento da HPN requereu a estratificação dos pacientes nas subpopulações clínicas: indivíduos sem tratamento prévio (*naive*), indivíduos previamente tratados com inibidor C5 em condição clínica estável; e indivíduos previamente tratados com inibidores de C5 que apresentam resposta clínica inadequada, caracterizada por anemia residual. Para a população *naive* e para a população previamente tratada com condição clínica estável, as evidências analisadas indicam que, entre os inibidores de C5, eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentam eficácia e segurança comparáveis nos principais desfechos clínicos avaliados, com a confiança nas estimativas provenientes da meta-análise em rede considerada muito baixa, em razão de limitações relacionadas à evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. A taxa de eventos adversos, mortalidade e descontinuação de tratamento também não apresentou variações entre os grupos.

Ainda para a população *naive* e para a população previamente tratada com condição clínica estável, com relação ao desfecho de ocorrência de hemólise de escape, tanto o ravulizumabe quanto o crovalimabe demonstraram não inferioridade em relação ao eculizumabe, mesmo com diferença numérica na estimativa ponto. Para o mesmo desfecho, a comparação indireta de pegcetacoplane versus inibidores de C5 indicou redução superior frente a ravulizumabe (-4%;  $p = 0,0225$ ) e eculizumabe (-10,70%;  $p = 0,0001$ ) com base nos estudos PRINCE e ALXN1210-PNH-301. No entanto, as fragilidades metodológicas levam a incertezas quanto a robustez dos resultados dessa comparação indireta. A evidência para pegcetacoplane e iptacopane nesta população é limitada pela ausência de comparação direta.

A evidência complementar proveniente de estudos de extensão corroborou a manutenção do perfil de tolerabilidade para a população clinicamente estável submetida à troca de tratamento (*switch* do eculizumabe para ravulizumabe ou crovalimabe). Ressalta-se, contudo, a ocorrência de reações de hipersensibilidade do tipo III associadas à transição para o crovalimabe, embora não tenham motivado a interrupção da terapia. Nesse contexto, a tomada de decisão também se direciona para o impacto operacional, custo-efetividade e preferência de via de administração. O ravulizumabe se diferencia por seu esquema de infusão intravenosa com intervalos mais prolongados, e o crovalimabe pela conveniência da administração subcutânea após indução intravenosa, ambos sem demonstração de superioridade clínica em relação ao eculizumabe.

Para pacientes previamente tratados com inibidores de C5 que mantêm resposta inadequada com anemia residual, a pegcetacoplane e a iptacopane representam estratégias terapêuticas que atuam no controle da hemólise extravascular ao bloquearem etapas mais proximais da cascata do complemento. Nas evidências de comparação direta frente a inibidores C5, ambas as tecnologias demonstraram resultados superiores em seus ensaios clínicos pivotais. O

estudo PEGASUS (pegcetacoplane versus eculizumabe) favoreceu o braço da pegcetacoplane para os desfechos de normalização de hemoglobina, independência de transfusão e melhora do escore de fadiga em 16 semanas (certeza da evidência baixa a muito baixa). A comparação direta no estudo APPLY-PNH (iptacopane frente a inibidores de C5) favoreceu o braço da iptacopane no aumento de níveis de hemoglobina, na independência de transfusão e na pontuação de escores para fadiga em 24 semanas, além de menor ocorrência de hemólise de escape (certeza da evidência moderada). Comparativamente ao eculizumabe e ravulizumabe, que demandam administração intravenosa, destacam-se as vias de administração da iptacopane (via oral, administrado duas vezes ao dia) e da pegcetacoplane (infusão subcutânea com a utilização de bomba de infusão acoplada a um reservatório administrado duas vezes por semanas). Entretanto, ressalta-se como limitação o menor tempo de seguimento dessas novas terapias em estudos de extensão.

Adicionalmente, a base de evidências comparativa entre pegcetacoplane e iptacopane é limitada pela ausência de ensaios clínicos diretos. As estimativas disponíveis provêm de comparação indireta ancorada (pegcetacoplane vs. iptacopane) em que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre pegcetacoplane e iptacopane para os desfechos de nível de LDH e escore de fadiga na população de pacientes previamente tratados sem resposta adequada. A certeza sobre a magnitude do benefício comparativo é incerta, pois houve a necessidade metodológica de excluir a análise dos desfechos primários de hemoglobina dos estudos originais. Essa limitação decorreu da incompatibilidade no desenho dos estudos, incluindo diferenças nos tempos de seguimento (16 semanas vs. 24 semanas) e nas métricas de avaliação da resposta. Ainda, a MAIC de pegcetacoplane versus ravulizumabe favoreceu pegcetacoplane nos desfechos de proporção de independência de transfusão, estabilização de hemoglobina e normalização de LDH em 16 semanas (estudos PEGASUS e ALXN1210-PNH-302). Entretanto, as estimativas possuem fragilidades metodológicas. Houve redução no tamanho da amostra efetiva a fim de parear as populações clinicamente distintas, não sendo possível o pareamento dos braços de tratamento por modificadores de efeito conhecidos, como histórico de transfusões e nível de hemoglobina basal, o que gera potencial risco de viés.

Na avaliação de médico especialista em HPN, destacam-se como desfechos clinicamente relevantes na análise de efetividade das tecnologias o atingimento de níveis de LDH abaixo de pelo menos 1,5 vezes o LSN, a diminuição de ocorrência de hemólise de escape e independência transfusional. No entanto, a comparação quantitativa não foi viabilizada para todas as terapias e subpopulações por ausência de reporte padronizado, e a análise deu-se majoritariamente de forma descritiva. Cabe destacar que, embora a medida de LDH seja um desfecho clinicamente relevante na HPN, por constituir marcador substituto amplamente utilizado de hemólise intravascular e estar associada ao monitoramento da atividade da doença, esse desfecho não foi incorporado à meta-análise em rede deste relatório. A inviabilidade de uma síntese quantitativa conjunta decorreu de limitações relacionadas à heterogeneidade na forma de apresentação e definição dos desfechos nos estudos incluídos.

À luz do histórico da Conitec, observa-se que o cenário decisório para HPN se tornou mais dinâmico desde as avaliações anteriores. O eculizumabe permanece como tecnologia de referência no SUS, incorporado desde 2018, com PCDT publicado em 2019 e manutenção de sua oferta após deliberação de não exclusão em 2021. Posteriormente, o

ravulizumabe foi incorporado em 2024, após revisão de preço e atualização das análises econômicas, sinalizando que, para tecnologias da mesma classe terapêutica e com desempenho clínico semelhante, aspectos econômicos e operacionais podem ser determinantes para a decisão. Em contraste, a pegcetacopana foi avaliada em 2024 e não incorporada para pacientes adultos com ou sem tratamento prévio, em razão de incertezas clínicas, limitações metodológicas, dependência de comparações indiretas e questionamentos nas análises econômicas e de impacto orçamentário. Mais recentemente, o crovalimabe ainda aguarda deliberação, enquanto a iptacopana recebeu recomendação preliminar favorável em 2025 para a subpopulação de adultos previamente tratados com inibidor de C5

Por fim, para a população *naive*, assim como para os indivíduos estáveis com inibidor de C5 que realizam troca de terapia, as evidências atuais não indicam superioridade clínica de nenhuma das terapias avaliadas. Para a subpopulação com resposta clínica inadequada aos inibidores de C5, embora os estudos indiquem que tanto a pegcetacopana quanto a iptacopana proporcionam controle adicional da hemólise e da anemia, a ausência de comparações diretas e as fragilidades metodológicas das comparações indiretas que impossibilitam a demonstração de superioridade entre essas tecnologias.

A ACM que comparou os inibidores de C5 para pacientes *naive* e *experienced* estáveis mostrou que, no cenário em que é considerado o preço atual do eculizumabe, o crovalimabe apresenta menor custo de tratamento. A economia estimada foi de até R\$ 18.677,48 no primeiro ano de tratamento e de até R\$ 203.088,60 no segundo ano de tratamento. Em cenários alternativos, que consideraram custos de aquisição inferiores do eculizumabe (no contexto de um provável lançamento no mercado brasileiro de um biossimilar do medicamento), este inibidor de C5 demonstrou apresentar um custo de tratamento mais barato que os demais inibidores de C5. A economia foi de até R\$ 724.577,06 no primeiro ano de tratamento e de até R\$ 500.651,47 no segundo ano de tratamento.

Para os indivíduos *experienced* com resposta inadequada foi conduzida uma ACU que comparou iptacopana e pegcetacopana através de um modelo de Markov. Verificou-se que os estudos pivotais dos dois medicamentos incluíram pacientes sob critérios de inclusão diferentes e avaliaram suas amostras também de formas diferentes. Para conferir comparabilidade entre os dois medicamentos, foi conduzida uma harmonização entre os dois estudos que gerou uma amostra específica com também específicos resultados para desfechos, resultados frutos de estimativas baseadas nos estudos dos medicamentos. O custo anual com o tratamento com o iptacopana foi estimado em R\$ 23.794.475,03, R\$ 651.607,86 a mais que o custo com o tratamento com o pegcetacopana, estimado em R\$ 23.142.867,17. Foi estimado que o iptacopana ofereceria um QALY de 18,33 e o pegcetacopana, um QALY de 18,32, uma diferença de apenas 0,01 QALY. Nesse sentido, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R\$ 51.936.499,36 /QALY para o pegcetacopana comparado ao iptacopana.

A indisponibilidade de dados individuais dos pacientes e a consequente harmonização entre os estudos dos medicamentos incluiu no modelo incertezas na ocorrência de eventos e probabilidades de transição. Na indisponibilidade de probabilidades de transição até mesmo nos estudos dos próprios medicamentos, parâmetros foram incluídos através de premissas, o que podem distanciar a performance do medicamento no modelo e sua performance no mundo real.

Na AIO a população elegível foi estimada combinando dados epidemiológicos de incidência com informações de prevalência por demanda aferida no SUS. No cenário de referência foi considerado apenas a disponibilidade de eculizumabe e os cenários propostos foram elaborados de acordo com os três subgrupos de pacientes (indivíduos *naive*, pacientes em uso prévio de inibidores de C5 (iC5 *experienced*) com resposta adequada ao tratamento e pacientes iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada). Foi realizada uma análise de sensibilidade considerando três premissas de preços do eculizumabe (preço atual, com desconto e menor preço). No grupo *naive*, a incorporação do crovalimabe resultou em economia acumulada de R\$ 1.718.328,16 no cenário com preço atual do eculizumabe. Por outro lado, gerou impacto incremental de até R\$ 60.612.812,64 em cenários com preço reduzido do eculizumabe. Para o ravulizumabe, observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando R\$ 4.329.948,72 considerando o preço atual do eculizumabe e de até R\$ 66.661.089,52 nos cenários de preço reduzido do eculizumabe.

No grupo de pacientes iC5 *experienced* com resposta adequada, a incorporação do crovalimabe apresentou impacto incremental no primeiro ano seguido de economias subsequentes no cenário com preço atual do eculizumabe, resultando em economia acumulada de R\$ 129.321.759,45 em cinco anos. Nos cenários com preço reduzido, o crovalimabe provocaria impacto incremental acumulado de até R\$ 413.782.146,35. Para o ravulizumabe, também houve impacto incremental inicial seguido de economias no cenário com preço atual do eculizumabe, acumulando uma economia de R\$ 72.354.972,31. Nos cenários de preço reduzido do eculizumabe, observaram-se impactos incrementais acumulados de até R\$ 470.748.933,49.

No grupo de pacientes iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada, a incorporação da iptacopana gerou economia acumulada de -R\$ 94.960.445,30 no cenário com preço atual do eculizumabe, e impactos incrementais de R\$ até R\$ 337.994.602,70 nos cenários com preço reduzido. A incorporação da pegcetacopana também resultou em economia no cenário com preço atual, totalizando R\$ 79.862.480,27 em cinco anos, enquanto nos cenários com preço reduzido do eculizumabe, foram observados impactos incrementais acumulados de até R\$ 353.092.567,73. Em síntese, os resultados da análise de impacto orçamentário indicam que a incorporação das tecnologias avaliadas apresenta impacto fortemente dependente do preço do eculizumabe.

No MHT foram detectadas 11 tecnologias para tratamento de pacientes com HPN: danicopana (anti fator D); HRS-5965, HSK-39297, lanoracopana, NTQ5082, XH-S003, ruxoprubart (anti fator B); pozelimabe + cemdisirana (anti fator C5 + RNAi de C5); LP-005 (anti fator C3/C5); KP-104, SLN12140 (anti fator do complemento). A danicopana é a única tecnologia com registro no FDA, EMA e Anvisa, com indicação de terapia complementar (add-on) para HPN. As demais tecnologias estão em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica.

Quanto às recomendações de agências internacionais de ATS, observaram-se heterogeneidade, conforme a tecnologia avaliada, a população-alvo e as condições de financiamento. Para o eculizumabe, houve pareceres desfavoráveis em algumas agências, sobretudo em razão do alto custo e de incertezas quanto à custo-efetividade. Para o ravulizumabe, predominaram recomendações favoráveis com restrições. Em relação ao crovalimabe, as recomendações favoráveis foram condicionadas, com reconhecimento de eficácia comparável aos inibidores de C5, porém com maior

incerteza para pacientes previamente expostos e com falha terapêutica. A pegcetacoplane foi recomendada principalmente para adultos previamente tratados com inibidor de C5 e anemia residual. Já a iptacopana foi recomendada em avaliações mais recentes como opção para adultos com HPN, tanto sem tratamento prévio quanto previamente tratados, embora com incertezas residuais derivadas de comparações indiretas em parte dos cenários avaliados. De forma geral, os pareceres internacionais convergem para maior aceitação de terapias mais recentes em populações específicas, sobretudo quando dirigidas a pacientes com anemia residual, resposta inadequada ou necessidade de reduzir a carga do tratamento.

## 17. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para esta demanda, foram abertas quatro chamadas públicas da Perspectiva do Paciente: a Chamada Pública nº 35/2026, referente ao ravulizumabe, aberta de 27/03/2026 a 06/04/2026, com 15 inscrições; a Chamada Pública nº 61/2025, referente ao crovalimabe, aberta de 11/07/2025 a 21/07/2025, com 4 inscrições; a Chamada Pública nº 36/2026, referente à iptacopana, aberta de 31/03/2026 a 09/04/2026, com 14 inscrições; e a Chamada Pública nº 34/2026, referente ao pegcetacoplane, aberta de 09/03/2026 a 19/03/2026, com 13 inscrições. Os representantes titular e suplente de cada chamada pública foram definidos por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e posterior envio da gravação a todos os inscritos.

A representante com experiência com o ravulizumabe relatou ter sido diagnosticada com HPN há 10 anos. Como tratamento inicial, utilizou o eculizumabe, administrado por infusões quinzenais. Embora considere o tratamento essencial, destacou que a frequência das infusões acarretava impacto na sua rotina, especialmente na vida laboral, em razão das ausências frequentes para realização do tratamento. Reside em Minas Gerais, destacando que no estado há poucos hospitais de referência em HPN, o que exige longos deslocamentos para realizar as infusões. Também mencionou que, apesar do tratamento ser oferecido pelo SUS, existem os gastos com transporte, alimentação e hospedagem. Nesse sentido, a mudança para o ravulizumabe contribuiu para reduzir as infusões, que passaram a ser realizadas a cada oito semanas. Relatou que houve melhora na qualidade de vida, maior autonomia, mais estabilidade profissional, além de maior segurança para organizar a rotina e viajar com a família. Faz uso do medicamento desde setembro de 2025, referindo boa adaptação e ausência de eventos adversos relevantes. Destacou, ainda, menor desgaste das veias e dos acessos venosos, considerando que o maior intervalo entre as infusões favorece a recuperação física.

Por sua vez, o representante com experiência com o crovalimabe relatou ter iniciado tratamento para HPN com o eculizumabe, em 2021, obtido por meio de judicialização. No entanto, houve falha terapêutica e precisava realizar várias transfusões, além de ser internado em diferentes momentos. Segundo seu relato, como acessava o medicamento por meio de judicialização, havia atrasos recorrentes, o que prejudicava o seu tratamento. Posteriormente, por meio de participação em pesquisa clínica em um Centro de Referência para tratamento de HPN, passou a ter acesso ao crovalimabe. Segundo seu relato, desde o início do uso do medicamento não necessitou mais de novas transfusões sanguíneas. Em relação à administração, informou que a sua filha (enfermeira) aplica na região abdominal, no intervalo

de 28 dias, com retirada do medicamento na clínica a cada três meses. Destacou ainda que, atualmente, consegue praticar atividade física e não precisa mais faltar no trabalho para realizar o tratamento, diferentemente do período em que realizava infusões frequentes com eculizumabe.

A representante com experiência no iptacopana informou ter sido diagnosticada com HPN há 11 anos e que, durante sete anos, realizou tratamento infusional, com eculizumabe, no intervalo de 14 dias, porém sem alcançar resposta clínica completa. Relatou que, especialmente na segunda semana após as infusões, observava comprometimento importante na sua qualidade de vida, com dificuldades para realizar as atividades diárias. Ademais, também sentia fadiga, apatia, limitação física, como dificuldade para subir escadas, além de perda de concentração, memória e raciocínio. Segundo a participante, após começar o tratamento com iptacopana, as taxas de hemoglobina normalizaram, observou redução significativa da fadiga e melhora do desempenho físico e cognitivo. Sobre a via de administração do medicamento, destacou que, por ser oral tem mais autonomia. Além disso, pontuou que não apresenta dificuldades para ingestão do medicamento, sendo necessário apenas adaptar a rotina aos horários de administração, realizados em intervalos de 12 horas. Não relatou eventos adversos.

A representante com experiência com o pegcetacopana informou ter sido diagnosticada com HPN em 2015. Naquele momento, iniciou o tratamento com eculizumabe, contudo, mesmo com o tratamento, os níveis de ferritina continuavam elevados, acarretando a necessidade de transfusões sanguíneas. A representante também informou ter sido hospitalizada em algumas ocasiões em decorrência de complicações associadas à doença. Em abril de 2025 passou a utilizar o pegcetacopana. Após o início do novo tratamento, percebeu melhora significativa na disposição física para realizar as atividades diárias e laborais, além de ausência de episódios de fadiga e esquecimentos.

Durante o seu relato, a participante também destacou que a administração da pegcetacopana é mais prática e de fácil manejo, realizada por meio de bomba de infusão. Sobre esse dispositivo, destacou que insere e remove automaticamente a agulha após o acioná-lo. Por fim, informou que, na ausência pegcetacopana, retoma temporariamente o uso do eculizumabe para evitar a necessidade de novas transfusões sanguíneas.

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

## **18. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL**

Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, foi discutida a incorporação de ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacopana e iptacopana para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna. No caso específico do ravulizumabe, já incorporado ao sistema, a discussão concentrou-se na manutenção ou não de sua incorporação. Para fins de deliberação, ravulizumabe e crovalimabe foram posicionados como opções de primeira linha de tratamento, enquanto pegcetacopana e iptacopana foram considerados terapias de segunda linha, destinadas a pacientes com falha aos inibidores de C5, em consonância com as evidências clínicas disponíveis.

No âmbito clínico, o Plenário reconheceu a maior conveniência posológica das tecnologias em avaliação em comparação ao eculizumabe. Destacou-se que, em um país de dimensões continentais como o Brasil, a necessidade de infusões quinzenais de eculizumabe pode representar barreiras logísticas relevantes, com potencial impacto sobre a adesão terapêutica e, conseqüentemente, sobre os desfechos clínicos. Contudo, ressaltou-se a necessidade de avaliar os impactos econômicos e a sustentabilidade dessa eventual transição tecnológica para o sistema de saúde, considerando que os ganhos em conveniência posológica estão associados a custos de tratamento superiores aos da terapia atualmente disponível.

O ponto central do debate foi a sustentabilidade econômica frente à possível mudança do cenário de mercado nos próximos anos, especialmente com a iminente entrada de biossimilares do eculizumabe. O Plenário destacou que a ampliação da concorrência poderá resultar em reduções expressivas de preços da terapia padrão, alterando substancialmente os parâmetros econômicos atualmente observados. Nesse contexto, considerou-se que o impacto orçamentário incremental das novas tecnologias poderia sofrer modificações, sem que haja ganho de eficácia correspondente na primeira linha.

Por fim, concluiu-se, por maioria, pela recomendação preliminar desfavorável, condicionando a viabilidade dessas inovações à revisão das propostas comerciais pelas empresas, de forma a alinhar os preços à futura realidade de mercado do SUS.

## **19. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 11 de maio de 2026, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna. A recomendação foi fundamentada nas incertezas quanto à competitividade de preços das tecnologias avaliadas e ao potencial impacto sobre a sustentabilidade orçamentária com a adoção dessas tecnologias. Embora tenham sido reconhecidos os benefícios operacionais associados à maior comodidade posológica e à redução de barreiras assistenciais em comparação ao eculizumabe, o Comitê considerou que tais vantagens, nas condições econômicas apresentadas, não foram suficientes para justificar a incorporação. Ressaltou-se ainda que não se trata de uma população desassistida atualmente no SUS.

## 20. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobínúria Paroxística Noturna. Published online 2019. Accessed February 28, 2026. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt\\_hpn.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_hpn.pdf)
2. 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. Kenmoe S, ed. *PLoS ONE*. 2023;18(7):e0288708. doi:10.1371/journal.pone.0288708
3. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13:1128994. doi:10.3389/fonc.2023.1128994
4. Malato A, Saccullo G. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfusion*. Published online 2012. doi:10.2450/2012.0161-11
5. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709. doi:10.1182/blood-2005-04-1717
6. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
7. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMoa2029073
8. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258. doi:10.1056/NEJM199511093331904
9. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100. doi:10.1182/blood-2008-11-189944
10. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances*. 2023;7(11):2468-2478. doi:10.1182/bloodadvances.2022009129
11. Peffault De Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008. doi:10.1056/NEJMoa2308695
12. Lee JW, Sicre De Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136
13. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653. doi:10.1001/jama.293.13.1653
14. Jang JH, Kim JS, Lim CTK, et al. Impact of Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin Levels on Clinical Outcomes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results From the National Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2024;39(8):e81. doi:10.3346/jkms.2024.39.e81
15. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016(1):208-216. doi:10.1182/asheducation-2016.1.208
16. Ehlert LR, Silva CLD, Grando AC. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2021;57. doi:10.5935/1676-2444.20210019

17. Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *The EMBO Journal*. 1994;13(1):110-117. doi:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x
18. De Azambuja AP, Oliveira MM, Bitencourt MA, Bonfim C, Malvezzi M, Pasquini R. Analysis of baseline characteristics, disease burden and long-term follow-up of 167 patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a single center in Brazil. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2021;92:102605. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102605
19. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157. doi:10.3389/fimmu.2019.01157
20. Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573. doi:10.3324/haematol.2009.007229
21. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929. doi:10.3324/haematol.2013.093161
22. Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA naïve to complement inhibition. *American J Hematol*. 2024;99(9):1768-1777. doi:10.1002/ajh.27412
23. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American J Hematol*. 2024;99(9):1757-1767. doi:10.1002/ajh.27413
24. Soliris® (eculizumabe). AstraZeneca do Brasil Ltda. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180304>
25. Socié G, Caby-Tosi M, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297-310. doi:10.1111/bjh.15790
26. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 413. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online December 2018. Accessed February 28, 2026. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio\\_eculizumabe\\_hpn.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_eculizumabe_hpn.pdf)
27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 659. Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online August 2021. Accessed February 28, 2026. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909\\_relatorio\\_eculizumabe\\_hpn\\_659\\_2020\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909_relatorio_eculizumabe_hpn_659_2020_final.pdf)
28. Ultomiris® (Ravulizumabe). AstraZeneca do Brasil Ltda. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180301>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 875. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online February 2024. Accessed February 28, 2026. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307\\_Relatorio\\_875\\_ravulizumabe\\_HPN.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf)
30. Piasky® (crovalimabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Published online 2026. Accessed February 28, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000677>
31. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 954. Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. Published online December 2024. Accessed February 28, 2026. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-954-pegcetacoplana>
32. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 955. Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio. Published online December 2024. Accessed February 28, 2026. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-955-pegcetacoplana>

33. Empaveli (pegcetacoplane). Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos LTDA. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=139000007>
34. Fabhalta® (iptacopana). Novartis Biociências S.A. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681187>
35. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243. doi:10.1056/NEJMoa061648
36. Wong R, Fishman J, Wilson K, 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(4):1571-1589. doi:10.1007/s12325-023-02438-9
37. Wong R, Fishman J, Wilson K, et al. Correction to: 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(12):5591-5595. doi:10.1007/s12325-023-02640-9
38. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805
39. De Latour RP, Kulasekararaj A, Dingli D, et al. Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *European J of Haematology*. 2025;115(2):125-133. doi:10.1111/ejh.14422
40. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. Accessed March 1, 2026. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-11>
41. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(11):1913-1923. doi:10.1080/03007995.2021.1971182
42. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082. doi:10.1371/journal.pmed.1003082
43. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Systematic Reviews*. 2020;16(1):e1080. doi:10.1002/cl2.1080
44. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *European J of Haematology*. 2021;106(3):389-397. doi:10.1111/ejh.13564
45. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2020;11:2040620720966137. doi:10.1177/2040620720966137
46. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *European J of Haematology*. 2022;109(3):205-214. doi:10.1111/ejh.13783
47. Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. Published online January 22, 2025. doi:10.1007/s00277-025-06193-5
48. Kulasekararaj AG, Lee JW, Patriquin CJ, et al. Characterizing clinically significant extravascular hemolysis in adults with PNH on ravulizumab or eculizumab treatment. *Blood Advances*. 2025;9(19):4936-4945. doi:10.1182/bloodadvances.2024015490
49. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *European J of Haematology*. 2023;111(2):300-310. doi:10.1111/ejh.14011

50. De Latour RP, Szer J, Weitz IC, 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. *The Lancet Haematology*. 2022;9(9):e648-e659. doi:10.1016/S2352-3026(22)00210-1
51. Peffault De Latour R, Griffin M, Kelly RJ, et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances*. 2024;8(11):2718-2725. doi:10.1182/bloodadvances.2024012672
52. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, 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(5):2050-2069. doi:10.1007/s12325-024-02827-8
53. De Castro C, Kelly RJ, Griffin M, et al. Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan. *Adv Ther*. 2025;42(9):4641-4658. doi:10.1007/s12325-025-03310-8
54. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. doi:10.1182/blood-2007-06-095646
55. CHEERS. ISPOR.org. Accessed April 24, 2026. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>
56. Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, 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(13):969-985. doi:10.2217/ce-2022-0076
57. Panse J, Daguindau N, Okuyama S, et al. Improvements in hematologic markers and decreases in fatigue with pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and mild or moderate anemia (hemoglobin  $\geq 10$  g/dL) who had received eculizumab or were naive to complement inhibitors. *PLOS ONE*. 2024;19(7):e0306407. doi:10.1371/journal.pone.0306407
58. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2nd ed. 2014. <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
59. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(9):981-994. doi:10.1007/s40273-020-00929-z
60. Brasil M da. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published online 2025. Accessed August 13, 2025. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
61. Bini R, D'Anna L, Valsecchi D, Mazzoni S, Perrone V, Degli Esposti L. Real-World Evidence of the Disease Burden and Economic Impact of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italy. *J Clin Med*. 2025;14(9):2889. doi:10.3390/jcm14092889
62. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *European Journal of Haematology*. 2021;107(2):211-218. doi:10.1111/ejh.13640
63. Projeções da População | IBGE. Accessed December 30, 2025. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109projecao-da-populacao.html>
64. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, DAF/SECTICS/MS. Nota Técnica nº 654/2025.
65. de Azambuja AP, Malvezzi M, Bitencourt MA, Oliveira MM, Medeiros LA, Pasquini R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(2):90-97. doi:10.1016/j.bjhh.2015.01.001
66. Fattizzo B, Pedone GL, Metafuni E, et al. Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience. *American Journal of Hematology*. 2025;100(11):1963-1971. doi:10.1002/ajh.70032

67. Pires da Silva BGP, Fonseca NP, Catto LFB, Pereira GC, Calado RT. The spectrum of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clinical presentation in a Brazilian single referral center. *Ann Hematol.* 2022;101(5):999-1007. doi:10.1007/s00277-022-04797-9
68. de Azambuja AP, Oliveira MM, Bitencourt MA, Bonfim C, Malvezzi M, Pasquini R. Analysis of baseline characteristics, disease burden and long-term follow-up of 167 patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a single center in Brazil. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2021;92:102605. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102605
69. Justino CC, Yamakawa PE, Azambuja AP, et al. Terminal Complement Inhibition Exhibiting Higher Response in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Multicentric Real-World Evidence in Brazil. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):5689-5689. doi:10.1182/blood-2024-209210
70. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews.* 2024;64:101158. doi:10.1016/j.blre.2023.101158
71. Bienz M, Oliver M, Sperlich C, Patriquin CJ. Optimizing Care in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Managing Suboptimal Response and Uncontrolled Disease. *J Blood Med.* 2026;17:561117. doi:10.2147/JBM.S561117
72. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929. doi:10.3324/haematol.2013.093161
73. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient-reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient Rep Outcomes.* 2021;5(1):102. doi:10.1186/s41687-021-00376-0
74. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113(17):4094-4100. doi:10.1182/blood-2008-11-189944
75. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01157
76. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2602. doi:10.1038/s41409-021-01372-0
77. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2013;90(1):16-24. doi:10.1111/ejh.12021
78. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670. doi:10.1155/2015/635670
79. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *JMCP.* 2020;26(12-b Suppl):S8-S14. doi:10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8
80. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol.* 2021;106(3):389-397. doi:10.1111/ejh.13564
81. Página Inicial da Anvisa - Anvisa. Accessed February 28, 2026. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
82. Página Inicial do ClinicalTrials.gov. Accessed February 28, 2026. <https://clinicaltrials.gov/>
83. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report." Accessed February 27, 2026. <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
84. Página Inicial da Anvisa - Anvisa. Accessed February 27, 2026. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
85. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency. Accessed February 27, 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

86. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration. Accessed February 27, 2026. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
87. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence. Accessed February 27, 2026. <https://www.nice.org.uk>
88. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency. Accessed February 27, 2026. <https://www.cda-amc.ca/>
89. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CEDAC FINAL RECOMMENDATION ECULIZUMAB. Published online 2010. Accessed March 10, 2026. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Soliris\\_February\\_18\\_2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf)
90. Pharmaceutical Management Agency - PHARMAC. Memorandum of board meeting 2 december 2013. Published online 2013. Accessed March 10, 2026. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/eculizumab-2013-11-board-decision-paper.pdf>
91. SMC - Scottish Medicines Consortium. Eculizumab 300mg/30mL vial concentrate for solution for infusion (Soliris® ) SMC No. (1130/16). Published online 2016. Accessed March 10, 2026. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab\\_soliris\\_pnh\\_final\\_march\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf)
92. INFARMED. Relatório de Avaliação Soliris Eculizumab. Accessed March 10, 2026. [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed&\\_101\\_assetEntryId=2712748&\\_101\\_type=document&inherit](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed&_101_assetEntryId=2712748&_101_type=document&inherit)
93. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (TA698). Published online May 19, 2021. Accessed March 10, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/resources/ravulizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82609447238341>
94. SMC - Scottish Medicines Consortium. Ravulizumab (Ultomiris). Accessed March 10, 2026. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/>
95. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Ravulizumab. December 14, 2021. Accessed March 10, 2026. <https://www.cadth.ca/ravulizumab-0>
96. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over. (TA1019). Published online November 20, 2024. Accessed March 10, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019/resources/crovalimab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-in-people-12-years-and-over-pdf-2973528282160069>
97. SMC - Scottish Medicines Consortium. Advice document SMC2728. Crovalimab solution for injection/infusion (Piasky®). Published online December 6, 2024. Accessed March 10, 2026. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8848/crovalimab-piasky-abb-final-dec-2024-for-website.pdf>
98. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation Crovalimab (Piasky). Published online 2025. Accessed March 10, 2026. [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0858-Piasky\\_FINAL\\_Rec.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0858-Piasky_FINAL_Rec.pdf)
99. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Accessed March 3, 2026. <https://www.nice.org.uk/>
100. CDA-AMC - Canada's Drug Agency. Accessed March 3, 2026. <https://www.cda-amc.ca/>
101. INFARMED. Relatório de avaliação de financiamento público de Aspavali (Pegcetacoplan). Accessed March 10, 2026. [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed&\\_101\\_assetEntryId=10453578&\\_101\\_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_p\\_id%3D%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dmaximized%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_3\\_redirect%3D%252Fweb%252Finfarmed%252Finfarmed%26\\_3\\_keywords%3Daspavali%26\\_3\\_groupId%3D15786%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed&_101_assetEntryId=10453578&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252Fweb%252Finfarmed%252Finfarmed%26_3_keywords%3Daspavali%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch)
102. SMC - Scottish Medicines Consortium. Accessed March 3, 2026. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

103. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1000. September 4, 2024. Accessed March 11, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/chapter/4-Implementation>
104. SMC - Scottish Medicines Consortium. Iptacopan (Fabhalta). 2025. Accessed March 11, 2026. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-fabhalta-full-smc2676/>
105. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Iptacopan. November 27, 2025. Accessed March 11, 2026. <https://www.cda-amc.ca/iptacopan>
106. Owen, RK, Bradbury, N, Xin, Y, Cooper, N, Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. 2019;10:569-581. <https://crsu-metainsight.le.ac.uk/MetaInsight/>
107. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Accessed February 5, 2026. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10>
108. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-15>
109. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist Med.* 1998;17(8):873-890. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8%3C873::AID-SIM779%3E3.0.CO;2-I
110. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statist Med.* 1998;17(8):857-872. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8%3C857::AID-SIM777%3E3.0.CO;2-E

## APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas

### Critérios de inclusão

#### População

Pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna realizado por citometria de fluxo.

#### Intervenções

Eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane, iptacopane.

#### Comparadores

Comparação com eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplane, iptacopane. Placebo e tratamento padrão foram incluídos como comparadores para permitir a composição de evidências indiretas via meta-análise em rede.

#### Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos controle da hemólise intravascular; níveis de LDH; níveis de hemoglobina; necessidade de transfusão; eventos tromboembólicos; sobrevida global; qualidade de vida relacionada à saúde; eventos adversos; eventos adversos graves; descontinuação por eventos adversos. A definição de cada um deles é apresentada a seguir.

Desfechos primários (efetividade clínica): controle da hemólise intravascular; níveis de LDH; níveis de hemoglobina; necessidade de transfusão; eventos tromboembólicos; hemólise de escape; sobrevida global.

Desfechos secundários (efetividade clínica): qualidade de vida relacionada à saúde.

Desfechos de segurança: eventos adversos; eventos adversos graves; descontinuação por eventos adversos.

#### Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; ensaios clínicos randomizados; estudos comparativos não randomizados e estudos de comparação indireta, incluindo MAIC e ITC.

### Critérios de exclusão

- Publicações que não atenderam aos critérios definidos na pergunta PICOS, relatos de caso ou séries de casos muito pequenas ( $n \leq 5$ ); revisões narrativas, editoriais, comentários, cartas ao editor; protocolos de estudo sem resultados; resumos de congresso sem dados completos para extração; estudos com dados sobrepostos, mantendo-se a publicação mais completa ou mais recente. Também foram excluídos estudos sobre biossimilares não registrados no Brasil.

### Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca em 17 de janeiro de 2026 nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed e Excerpta Medica Database (EMBASE). Também foi realizada busca no portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem especificação inicial da base de dados, e no portal LILACS PLUS. Não houve restrição de data ou idioma. O Quadro AP.1 apresenta as estratégias de busca utilizadas e os resultados obtidos.

**Quadro AP1. 1:** Estratégias de busca nas plataformas consultadas

| Bases de dados                  | Estratégias de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Número de publicações encontradas |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>BVS</b>                      | ("Eculizumab" OR soliris OR "Crovalimab" OR piasky OR "Ravulizumab" OR ultomiris OR "iptacopan" OR fabhalta OR "Pegcetacoplan" OR syfovre OR apl-2 OR "C5 inhibitor" OR "C3 inhibitor") AND ("Paroxysmal Hemoglobinuria" OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" OR "Marchiafava Micheli Syndrome" OR "Marchiafava-Micheli" OR "hemoglobinuria, paroxysmal") AND db:("PubMed-not-MEDLINE" OR "LILACS" OR "BRISA" OR "WPRIM" OR "IBECs" OR "BINACIS" OR "CUMED") AND instance:"regional"                                                                                                                                                                                                           | 203                               |
| <b>EMBASE</b>                   | ('eculizumab'/exp OR eculizumab OR 'soliris'/exp OR soliris OR 'crovalimab'/exp OR crovalimab OR 'piasky'/exp OR piasky OR 'ravulizumab'/exp OR ravulizumab OR 'ultomiris'/exp OR ultomiris OR 'iptacopan'/exp OR iptacopan OR 'fabhalta'/exp OR fabhalta OR 'pegcetacoplan'/exp OR pegcetacoplan OR 'syfovre'/exp OR syfovre OR 'c5 inhibitor' OR 'c3 inhibitor') AND ('paroxysmal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' OR 'marchiafava micheli syndrome'/exp OR 'marchiafava micheli syndrome' OR 'marchiafava-micheli' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal'/exp OR 'hemoglobinuria, paroxysmal') | 2.880                             |
| <b>MEDLINE<br/>(via Pubmed)</b> | (Eculizumab OR Soliris OR Crovalimab OR Piasky OR Ravulizumab OR Ultomiris OR iptacopan OR Fabhalta OR Pegcetacoplan OR Syfovre OR "C5 inhibitor" OR "C3 inhibitor") AND ("Paroxysmal Hemoglobinuria" OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" OR "Marchiafava Micheli Syndrome" OR "Marchiafava-Micheli" OR "hemoglobinuria, paroxysmal")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 843                               |
| <b>LILACS PLUS</b>              | ("Eculizumab" OR soliris OR "Crovalimab" OR piasky OR "Ravulizumab" OR ultomiris OR "iptacopan" OR fabhalta OR "Pegcetacoplan" OR syfovre OR apl-2 OR "C5 inhibitor" OR "C3 inhibitor") AND ("Paroxysmal Hemoglobinuria" OR "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" OR "Marchiafava Micheli Syndrome" OR "Marchiafava-Micheli" OR "hemoglobinuria, paroxysmal")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43                                |
| <b>Total</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3.969                             |

## Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por quatro revisores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos pelos revisores. 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.

Foram encontradas 3.969 citações de estudos, das quais 1.271 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas, restaram 2.698 para elegibilidade por título e resumo. Destas, restaram 362 publicações para a avaliação por texto completo. Quatro estudos foram identificados por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos.

Houve a premissa de priorizar revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Após a leitura do texto completo, se concluiu que as revisões não seriam suficientes para atender a pergunta de pesquisa por não haver comparação entre os comparadores previstos na PICO. Assim, as revisões foram desconsideradas, evitando duplicidade de dados e restando a inclusão de ensaios clínicos comparativos como evidência primária para uma comparação indireta.

Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos 13 estudos na revisão sistemática, sendo oito ensaios clínicos randomizados de fase 3 e quatro estudos de comparação indireta, além de duas publicações que são retratações de estudos inseridos. Alguns estudos excluídos da revisão sistemática foram analisados como evidência complementar (n=11), uma vez que contribuem com informações relevantes, principalmente sobre segurança, ao longo de tempos de seguimento mais extensos.

### **Extração dos dados**

A extração dos dados foi realizada por três avaliadores em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos:

- Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade; alternativas comparadas; cointervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão e exclusão;

- Desfechos: para desfechos contínuos, como a variação nos níveis de lactato desidrogenase, níveis de hemoglobina e pontuações nas escalas de qualidade de vida e fadiga (como o FACIT-Fatigue), foram extraídos a média (média final ou média da variação/mudança), os desvios-padrão, diferenças de média e número de participantes avaliados. Para esses desfechos, foram coletados os dados basais e ao final do seguimento, expressando a diferença média entre as duas medidas. Quando essas informações de variabilidade não foram fornecidas de forma direta nos artigos, os valores foram calculados ou imputados a partir do erro padrão ou de intervalos de confiança, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Para desfechos dicotômicos, como proporção de pacientes com independência de transfusão sanguínea, estabilização da hemoglobina, normalização ou controle da LDH, ocorrência de hemólise de escape e dados de segurança (eventos adversos graves, descontinuação e eventos vasculares adversos maiores - MAVEs), foram coletadas as frequências absolutas e relativas dos eventos. Além disso, foram extraídas as medidas de efeito comparativas reportadas, como odds ratio (OR), risco relativo (RR) e diferenças absolutas de proporções e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, conforme descritos nos estudos originais ou derivados dos modelos de síntese de evidência, como as comparações indiretas.

### **Síntese e análise de dados**

A síntese dos estudos incluídos foi estruturada de forma narrativa e apresentada em tabelas comparativas por meio de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias). Os resultados foram agrupados por desfechos e estratificados segundo a subpopulação de interesse. Para expressar a magnitude do efeito nos estudos originais, as

tabelas reportam a diferença absoluta de proporções entre a intervenção e o comparador, acompanhada do seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Nas situações em que o IC 95% da diferença não foi reportado pelas publicações, os valores foram calculados pelo avaliador utilizando o método de Newcombe na comparação entre proporções independentes, minimizando vieses em cenários de amostras pequenas ou quando as taxas de eventos são próximas de zero.

#### **Análise do risco de viés**

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi conduzida empregando-se a ferramenta *Risk Of Bias 2*. As análises de risco de viés estão detalhadas no **Apêndice 5**, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

#### **Avaliação da qualidade da evidência**

A confiança nas estimativas para cada comparação das redes foi avaliada utilizando a estrutura CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*). A qualidade geral do conjunto das evidências não contemplada nas meta-análises em rede foi avaliada utilizando o método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). As análises estão detalhadas no **Apêndice 9** e no **Apêndice 10**.

## APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

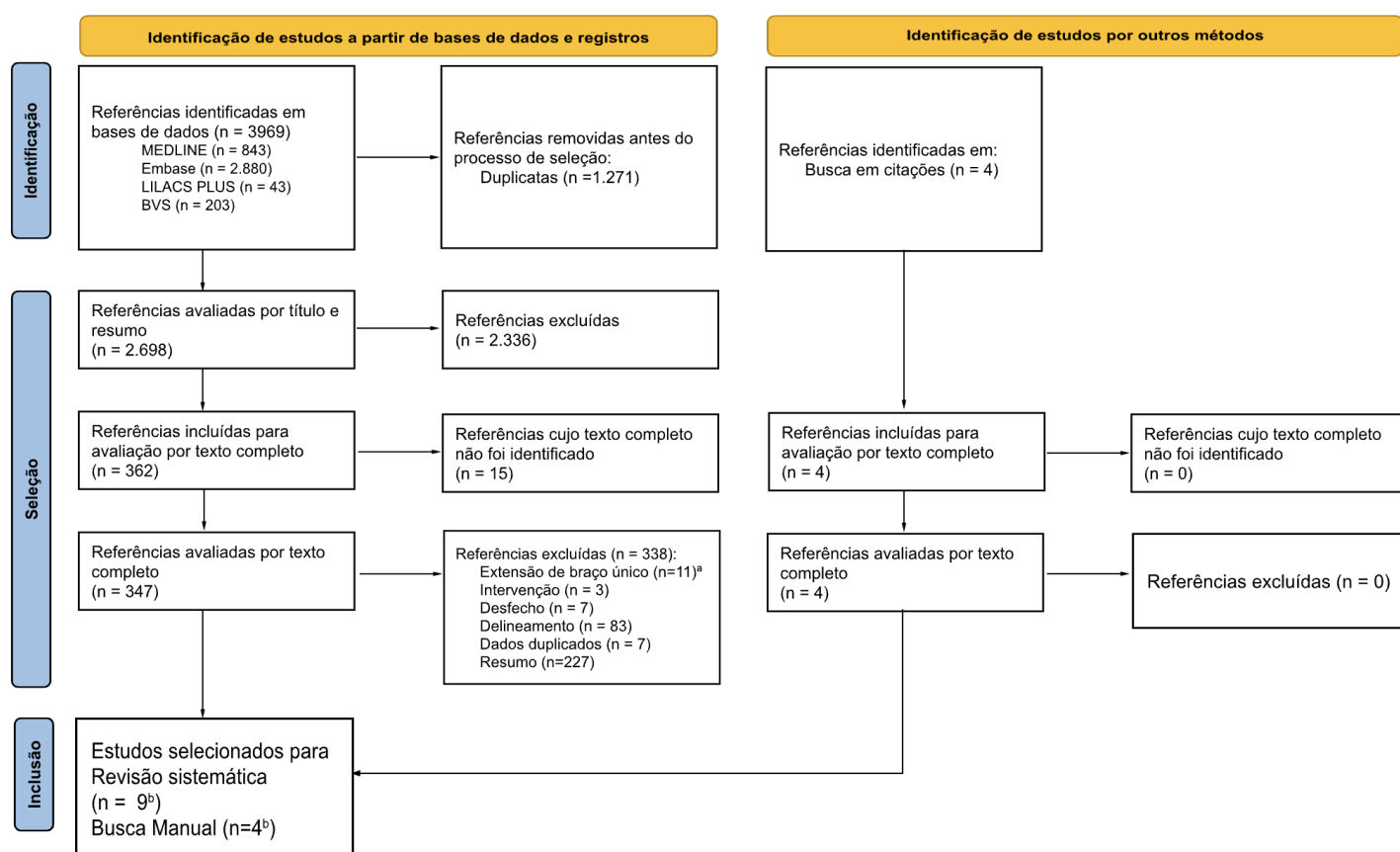


Figura AP2. 1: Fluxograma de seleção dos estudos

**Notas:** <sup>a</sup>Estudos inseridos no relatório como evidência complementar. Apesar de não atenderem integralmente a PICO, trazem informações relevantes sobre a população de interesse, com tempos de seguimento mais longos. <sup>b</sup>Duas publicações para o mesmo estudo, sendo a mais recente retratação da anterior.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

**Quadro AP3. 1:** Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

| <b>Autores</b>                | <b>Ano</b> | <b>Título</b>                                                                                                                                                                                        | <b>Motivo</b>                                                       |
|-------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| de Castro, C. et al.          | 2025       | Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan                                                                              | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| de Latour, R.P. et al.        | 2022       | 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         | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Kulasekararaj, A.G. et al.    | 2021       | One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab                                                    | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Hillmen, P. et al.            | 2007       | Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Kulasekararaj, A. et al.      | 2025       | Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                              | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Kulasekararaj, A.G. et al.    | 2022       | Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies                                                   | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Kulasekararaj, A.G. et al.    | 2025       | Characterizing clinically significant extravascular hemolysis in adults with PNH on ravulizumab or eculizumab treatment                                                                              | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Patriquin, C.J. et al.        | 2024       | Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study                                                        | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Peffault de Latour, R. et al. | 2024       | Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                  | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Röth, A. et al.               | 2023       | Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial                                                                     | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2020       | One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study                     | Delineamento. Foi descrito no relatório como evidência complementar |
| Ahmed, A. et al.              | 2024       | A Real-Life Experience of Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                           | Resumo                                                              |
| Almeida, A.M. et al.          | 2017       | Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry                                                            | Delineamento                                                        |
| Araten, D.J. et al.           | 2022       | Pegcetacoplan Corrects Hyperbilirubinemia in Both Untreated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and in Patients with PNH Who Previously Received Eculizumab                      | Resumo                                                              |
| Bührer, C. et al.             | 2025       | Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Crovalimab Compared With Eculizumab, Ravulizumab and Best Supportive Care in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                           | Resumo                                                              |
| Bernuy-Guevara, C. et al.     | 2020       | The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies             | Delineamento                                                        |
| Bhak, R. et al.               | 2021       | Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a matching-adjusted indirect comparison using 26 week PEGASUS phase 3 trial data | Resumo                                                              |

|                        |      |                                                                                                                                                                                                                            |                  |
|------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Bhak, R.Y et al.       | 2020 | Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: A matching-adjusted indirect comparison                             | Resumo           |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2021 | Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                           | Dados duplicados |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2008 | Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                    | Desfechos        |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2010 | Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                                                 | Resumo           |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2019 | Prospective analysis of breakthrough hemolysis in phase 3 studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with PNH                                                                                                      | Resumo           |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2018 | A prospective analysis of breakthrough hemolysis in 2 phase 3 randomized studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                            | Resumo           |
| Brodsky, R.A. et al.   | 2019 | A prospective analysis of breakthrough haemolysis in two Phase 3 randomised studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria                                        | Resumo           |
| Castro, C.D. et al.    | 2020 | 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                          | Resumo           |
| Cella, D. et al.       | 2020 | Improvements in Fatigue Correlate with Changes in Clinical and Hematological Outcomes: Post Hoc Analyses from the Pegasus Study                                                                                            | Resumo           |
| Cella, D. et al.       | 2021 | 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    | Resumo           |
| Cella, D. et al.       | 2022 | 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 | Delineamento     |
| Cermak, J. et al.      | 2025 | Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with complement inhibitors - experience of a single center                                                                                                       | Resumo           |
| Cheng, W.Y. et al.     | 2020 | Real-World Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization (HRU) of Patients (Pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population                                           | Resumo           |
| Choi, C.W. et al.      | 2017 | Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without aplastic anemia; Prospective study of Korean PNH cohort                                                                       | Delineamento     |
| Corcinio, M.M. et al.  | 2025 | MDS-277: Systematic Review and Meta-Analysis of Crovalimab (C5 Inhibitor) in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Efficacy and Safety                                                                     | Delineamento     |
| Corcinio, M.M. et al.  | 2025 | Systematic review and meta-analysis of crovalimab (C5 inhibitor) in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: efficacy and safety                                                                              | Resumo           |
| de Castro, C. et al.   | 2020 | C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab                                                                                                              | Intervenção      |
| de Castro, C. et al.   | 2020 | C3 inhibition with pegcetacoplan in the treatment of subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                     | Resumo           |
| de Castro, C.M. et al. | 2023 | A Real-World Evidence Review of Post-Marketing Safety and Compliance with Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in the US                                                               | Resumo           |
| de Castro, C.M. et al. | 2023 | Efficacy and Safety Is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for up to 3 Years                                                                                     | Resumo           |

|                         |      |                                                                                                                                                                                                                            |              |
|-------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| de Latour, R.P. et al.  | 2024 | Indirect Treatment Comparison of Iptacopan Versus Eculizumab and Ravulizumab for Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Naïve to C5 Inhibitors                                                                  | Resumo       |
| de Latour, R.P. et al.  | 2021 | Long-term effects in subgroups of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan versus eculizumab: 48-week analysis of pegasus phase 3 trial                                                | Resumo       |
| de Latour, R.P. et al.  | 2012 | CH50 activity correlates with residual intravascular hemolysis in PTS with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated by eculizumab                                                                                       | Resumo       |
| de Latour, R.P. et al.  | 2020 | Efficacy and safety of ravulizumab in older patients aged >65 years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the 301 and 302 phase 3 extension studies                                                                  | Resumo       |
| de Latour, R.P. et al.  | 2021 | 3113 - Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment                                              | Resumo       |
| de Latour, R.P. et al.  | 2025 | Interim analysis of the ongoing complete study on the real-world effectiveness of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                 | Resumo       |
| Debureaux, P.-E. et al. | 2021 | Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study                                                                                                    | Delineamento |
| Desai, D. et al.        | 2022 | 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                     | Resumo       |
| Desai, D. et al.        | 2022 | MDS-111 Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Two Phase 3 Clinical Trials                                     | Resumo       |
| Desai, D. et al.        | 2022 | 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                | Resumo       |
| Desai, D. et al.        | 2022 | MDS-254 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Pegcetacoplan using PRINCE Trial Data versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria | Resumo       |
| Devalet, B. et al.      | 2019 | Prospective and comparative study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated or not by eculizumab: Focus on platelet extracellular vesicles                                                                   | Delineamento |
| Dhanoa, R.K. et al.     | 2022 | Eculizumab's Unintentional Mayhem: A Systematic Review                                                                                                                                                                     | Delineamento |
| Dias, C.Z. et al.       | 2019 | Effectiveness and safety of eculizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Systematic review and metaanalysis                                                                                         | Resumo       |
| Dighriri, I.M. et al.   | 2025 | Retraction: Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis                                                                                        | Delineamento |
| Dighriri, I.M. et al.   | 2024 | Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis.                                                                                                   | Delineamento |
| Dingli, D. et al        | 2022 | Analysis Of Anaemia Persistence And Related Adverse Events In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan                                                                                | Resumo       |
| Dingli, D. et al        | 2022 | The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey                                          | Delineamento |
| Dingli, D. et al        | 2023 | Increased D-dimer normalization and reduced incidence of thrombosis in pegcetacoplan treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: week 48 interim results from the 307 long-term extension study             | Resumo       |

|                                 |      |                                                                                                                                                                                                                |              |
|---------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Fattizzo, B. et al              | 2024 | Reaction - Real Life Use of Ravulizumab in Italian Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria a Multicenter Observational Retrospective and Prospective Cohort Study, Final Results                     | Resumo       |
| Fishman, J. et al               | 2023 | Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network      | Delineamento |
| Fishman, J. et al               | 2022 | A real-world analysis of healthcare resource utilization among patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received treatment with ravulizumab                                                       | Resumo       |
| Fishman, J. et al               | 2022 | Breakthrough Haemolysis Rates Among Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Who Switched From Eculizumab to Ravulizumab Treatment: A Real-World Analysis                                            | Resumo       |
| Fishman, J. et al               | 2023 | Early Hemoglobin and Quality-of-Life Trends from OPERA: A Real-World Study of Pegcetacoplan Treatment in US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                    | Resumo       |
| Fishman, J. et al               | 2023 | Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), and Hemoglobin Levels During OPERA: a Real-World Study of Pegcetacoplan Treatment in US Adults With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                | Resumo       |
| Fishman, J. et al               | 2023 | Understanding the Real-World Clinical Effectiveness of Pegcetacoplan for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                                                                            | Resumo       |
| Fishman, J. and Zhang, X.       | 2022 | 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            | Resumo       |
| Čermák, J. et al                | 2025 | Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with complement inhibitors                                                                                                                           | Delineamento |
| Gerber, G.F. et al              | 2024 | Thrombosis and Encapsulated Bacterial Infection Rates in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Received Pegcetacoplan: Nearly 3 Years of Post-Marketing Experience                             | Resumo       |
| Ghidetti M. C.atarino, D. et al | 2012 | Clinical features and outcome of 16 patients with PNH treated with eculizumab in Sao Paulo-Brazil                                                                                                              | Resumo       |
| Gomez-Almaguer, D. et al        | 2022 | Effect of pegcetacoplan on quality of life in complement-inhibitor naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from the phase 3 PRINCE study                                              | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2023 | Control of hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following switching from High-Dose Eculizumab to Ravulizumab                                                                                       | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2022 | Terminal Complement Inhibition and Control of Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Following Switching from High-Dose Eculizumab to Ravulizumab: An Interim Analysis                               | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2025 | Terminal complement inhibition and control of hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who switched from high-dose eculizumab to ravulizumab: a phase IV, single-arm clinical trial      | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2024 | Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                  | Delineamento |
| Griffin, M. et al               | 2022 | Intensive Pegcetacoplan Dosing in the Management of Acute Hemolysis As Part of the 307 Open-Label Extension Study                                                                                              | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2023 | Intensive pegcetacoplan dosing in the management of acute hemolysis as part of the 307 open-label extension study                                                                                              | Resumo       |
| Griffin, M. et al               | 2022 | Long-term Survival Benefit of Eculizumab Treatment in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Data From the International PNH Registry                                                             | Delineamento |
| Griffiths, E.A. et al           | 2024 | Patient-reported outcomes and daily activity assessed with a digital wearable device in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ravulizumab: REVEAL, a prospective, observational study | Delineamento |

|                       |      |                                                                                                                                                                                                                    |              |
|-----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Griffiths, E.A. et al | 2023 | Patient-Reported Outcomes and Daily Activity Assessed with a Digital Wearable Device (FITBIT, ÑÇ) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: The Reveal Study                  | Delineamento |
| Höchsmann, B. et al.  | 2025 | Benefit of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria irrespective of baseline transfusion status                                                                                          | Resumo       |
| Höchsmann, B. et al.  | 2024 | Efficacy and Safety is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for Up to 3 Years                                                                            | Resumo       |
| Höchsmann, B. et al.  | 2018 | Use and effect of eculizumab (ECU) in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: Results from the International PNH Registry                                        | Resumo       |
| Höchsmann, B. et al.  | 2022 | Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry | Resumo       |
| Höchsmann, B. et al.  | 2022 | Die Behandlung mit Pegcetacoplan führt zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität und Fatigue bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie: Ergebnisse von zwei Phase 3 Studien         | Resumo       |
| Han, B. et al.        | 2025 | The daily impact of fatigue in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): an ethnographic study                                                                                                                   | Resumo       |
| Han, B. et al.        | 2025 | A real-world, multi-center, prospective, observational study for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in China: preliminary results                                                                          | Resumo       |
| Hanes, V. et al.      | 2019 | Relationship between Pharmacokinetics and Antidrug Antibody Status of ABP 959, a Biosimilar Candidate to Eculizumab: Results from a Pharmacokinetic Similarity Study                                               | Resumo       |
| Hill, A. et al.       | 2005 | Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                       | Delineamento |
| Hill, A. et al.       | 2018 | Effectiveness of eculizumab in PNH patients receiving concomitant immunosuppressive therapy                                                                                                                        | Resumo       |
| Hill, A. et al.       | 2019 | Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: Results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies                                                | Resumo       |
| Hill, A. et al.       | 2017 | Interim analysis of safety outcomes during treatment with eculizumab: Results from the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry                                                                  | Resumo       |
| Hill, A. et al.       | 2009 | Eculizumab reduces pulmonary hypertension through inhibition of haemolysis-associated nitric oxide consumption in patients with Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria                                               | Resumo       |
| Hill, A. et al.       | 2010 | Terminal complement inhibitor eculizumab improves complement-mediated platelet consumption and thrombocytopenia in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                                         | Resumo       |
| Hillmen, P. et al.    | 2004 | Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                | Delineamento |
| Hillmen, P. et al.    | 2011 | Long term outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with sustained eculizumab treatment                                                                                                  | Resumo       |
| Hochsmann, B. et al.  | 2017 | Effect of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: Results from the international pnh registry                                                      | Resumo       |
| Hoffman, K. et al.    | 2021 | Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients: An Extension Study                                                                    | Resumo       |
| Holt, M. et al.       | 2025 | Effectiveness of Iptacopan Versus C5 Inhibitors in Complement Inhibitor-Naive Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria                                                                                   | Delineamento |

|                      |      |                                                                                                                                                                                                              |              |
|----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Holt, M. et al.      | 2024 | Comparative effectiveness of iptacopan versus C5 inhibitors in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from the phase III APPOINT-PNH trial and real-world APPEX cohort | Resumo       |
| Ikezoe, T. et al.    | 2022 | Long-term follow-up of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: post-marketing surveillance in Japan                                                                       | Delineamento |
| Ionova, T. et al.    | 2025 | Suboptimal response to anticomplement C5 therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from patient's perspective                                                                                           | Resumo       |
| Ishiyama, K. et al.  | 2020 | Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients                            | Desfechos    |
| Jang, J.H. et al.    | 2025 | EPYSQLI (SB12; Biosimilar to Reference Eculizumab) in Asian and Non-Asian Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Subgroup Analysis of a Global Phase III Randomized Controlled Trial             | Intervenção  |
| Jang, J.H. et al.    | 2025 | Long-term safety of SB12 in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: up to 2-year extension treatment safety data                                                                                                | Resumo       |
| Jang, J.H. et al.    | 2022 | Sensitivity Analysis on the Primary Efficacy Results of SB12 (Eculizumab Biosimilar) Phase III Study in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients                                                         | Resumo       |
| Jang, J.H. et al.    | 2015 | Comparable Outcomes with Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with or without Aplastic Anemia in a Prospective Korean PNH Registry                                                     | Resumo       |
| Jang, J.H. et al.    | 2023 | Efficacy of SB12 (Eculizumab Biosimilar) in Asian and Non-Asian Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Subgroup Analysis of a Global Phase III Randomized Controlled Trial                       | Resumo       |
| Jang, J.H. et al.    | 2021 | First-line treatment of PNH patients with Iptacopan leads to rapid and durable hemoglobin increase by controlling both intra- and extravascular hemolysis                                                    | Resumo       |
| Janoudi, G. et al.   | 2016 | Health technology assessment of drugs for rare diseases: Insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review                                                        | Delineamento |
| Jin-Seok, K. et al.  | 2010 | The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris(R)) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                            | Delineamento |
| Justino, C.C. et al. | 2024 | Terminal Complement Inhibition Exhibiting Higher Response in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Multicentric Real-World Evidence in Brazil                                                 | Resumo       |
| Kanakura, Y. et al.  | 2011 | Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial                                                  | Delineamento |
| Kanakura, Y. et al.  | 2009 | Chronic renal insufficiency in japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Improvement with eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS study                         | Resumo       |
| Kang, K.-W. et al.   | 2021 | Correction to: Nationwide study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in South Korea: paradox of eculizumab.                                                                                                | Delineamento |
| Kelly, R.J. et al.   | 2024 | Efficacy and safety maintained in adult PNH patients receiving pegcetacoplan for up to 3 years                                                                                                               | Resumo       |
| Kelly, R.J. et al.   | 2024 | Thrombosis and meningococcal infection rates in pegcetacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical trial and postmarketing settings.                                    | Delineamento |
| Klimova, O.U. et al. | 2025 | Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                 | Delineamento |
| Kubal, T. et al.     | 2022 | Pegcetacoplan treatment meaningfully improves quality of life and fatigue in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from two phase 3 clinical trials                                     | Resumo       |

|                            |      |                                                                                                                                                                                                                                              |              |
|----------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Kulagin, A. et al.         | 2018 | Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia                                                                                  | Resumo       |
| Kulagin, A.D. et al.       | 2021 | The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial                                                               | Delineamento |
| Kulagin, A.D. et al.       | 2025 | Results of Long-Term Therapy with a Biosimilar of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                            | Delineamento |
| Kulagin, A.D. et al.       | 2021 | Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab                                                                                                                                         | Delineamento |
| Kulasekararaj, A.G. et al. | 2022 | The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                      | Delineamento |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2023 | Long-term complement inhibition and survival outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Ravulizumab interim analysis                                                                                                                   | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2022 | Long-term complement inhibition and survival outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an interim analysis of the ravulizumab clinical trials                                                                           | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2025 | APPULSE-PNH: oral iptacopan monotherapy demonstrates clinically meaningful hemoglobin (hb) increases in patients (pts) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and Hb $\geq 10$ g/dL on anti-C5 therapy                               | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2025 | MDS-1141: APPULSE-PNH: Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Clinically Meaningful Hemoglobin (Hb) Increases in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Hb $\geq 10$ g/dL on Anti-C5 Therapy                           | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2021 | Safety of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Study 301/302 2-year results                                                                                                                                     | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2019 | One-Year Efficacy and Safety from a Phase 3 Trial of Ravulizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Prior Eculizumab Treatment                                                                             | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2023 | Efficacy and safety of biosimilar ABP 959 compared with reference eculizumab in adults with PNH                                                                                                                                              | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2024 | Comparative clinical efficacy and safety of biosimilar ABP 959 and eculizumab reference product in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                         | Intervenção  |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2023 | Efficacy of Parallel and Crossover Analysis As Well As Pharmacokinetic Similarity Were Confirmed between ABP 959 and Eculizumab Reference Product in Patients with PNH                                                                       | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2022 | Efficacy and Safety of Biosimilar Candidate ABP 959 As Compared with Eculizumab Reference Product in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                     | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2021 | Two currently recruiting phase iii trials: Commodore 1 and 2 evaluating crovalimab vs eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without current anti- complement therapy                                       | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2024 | Ravulizumab provides long-term control of intravascular haemolysis and improves survival in patients with PNH                                                                                                                                | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2023 | Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry | Resumo       |
| Kulasekararaj, A. et al.   | 2025 | Early response in complement inhibitor naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan in the phase 3 PRINCE trial                                                                                        | Resumo       |
| Kulasekararaj, A.G. et al. | 2024 | Phase III COMMODORE 2 and 1 Trials: Characterization of Breakthrough Hemolysis Events in Patients with Paroxysmal                                                                                                                            | Resumo       |

|                            |      |                                                                                                                                                                                                                  |              |
|----------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                            |      | Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab or Eculizumab                                                                                                                                             |              |
| Kulasekararaj, A.G. et al. | 2021 | Two Currently Recruiting Randomized Phase III Trials: COMMODORE 1 and 2 Evaluating Crovalimab Vs Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without Current Anti-Complement Therapy | Resumo       |
| Rubio, M.L. et al.         | 2011 | Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España                                                                                                                      | Delineamento |
| Latour, R.P.D. et al.      | 2021 | Phase 3 study of the efficacy and safety of iptacopan (LNP023), an oral factor b inhibitor, in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) naive to complement inhibitor therapy               | Resumo       |
| Latyshev, V. et al.        | 2025 | Female gender is probably associated with worse hematologic response to C5 inhibitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                     | Resumo       |
| Lee, J. et al.             | 2023 | Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis                                                                                   | Delineamento |
| Lee, J.W. et al.           | 2019 | Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry                                                         | Delineamento |
| Lee, J.-W. et al.          | 2016 | Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Interim analysis of a dose-escalation study  | Resumo       |
| Lee, J.-W. et al.          | 2017 | Efficacy of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and high disease activity with or without history of aplastic anemia in the international PNH registry                         | Delineamento |
| Lee, J.W. et al.           | 2020 | Effectiveness of eculizumab treatment in patients aged ≥ 65 years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Results from the international PNH registry                                                    | Resumo       |
| Li, H. et al.              | 2024 | Effectiveness of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in China: A Real World Study                                                                                                    | Resumo       |
| Li, L. et al.              | 2025 | Efficacy of complement inhibitors and hematopoietic stem cell transplantation for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a meta-analysis and systematic review                                       | Resumo       |
| Lisukov, I. et al.         | 2013 | Data from the Russian cohort of the international disease registry for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                                                 | Resumo       |
| Liu, H. et al.             | 2023 | Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, Phase 3, single-arm study                                                       | Delineamento |
| Liu, H. et al.             | 2022 | Results from the First Phase 3 Crovalimab (C5 Inhibitor) Study (COMMODORE 3): Efficacy and Safety in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                          | Resumo       |
| Lundberg, P. et al.        | 2023 | Biomarker Analyses in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial                                    | Resumo       |
| Madan, T. et al.           | 2022 | EE603 Economic Evaluation of C5 Inhibitors in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria - A Systematic Literature Review                                                                                | Resumo       |
| Manning, J.E. et al.       | 2022 | Pregnancy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - a Systematic Review                                                                                                                                           | Resumo       |
| Marando, L. et al.         | 2009 | Beyond eculizumab (EC): Can we improve the hematological response in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients? What, to whom and why                                                                   | Resumo       |
| Martins, K.A.M. et al.     | 2025 | Efficacy and Safety of the C5 Inhibitor Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis                                                                   | Delineamento |

|                         |      |                                                                                                                                                                                                                                                 |                  |
|-------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Matsuki, E. et al.      | 2025 | Network meta-analysis comparing the efficacy of different complement pathway inhibitors for the treatment of paroxysmal nocturnal hematuria                                                                                                     | Resumo           |
| Moncharmont, P. et al.  | 2009 | Follow-up of patients with paroxysmic nocturnal haemoglobinuria treated by eculizumab                                                                                                                                                           | Resumo           |
| Monici, V.C. et al.     | 2024 | Efficacy and safety of iptacopan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients: a systematic review and meta-analysis                                                                                                                         | Resumo           |
| Morado-Arias, M. et al. | 2024 | Response to Pegcetacoplan in Patients with PNH Assessed By Erythroid Clonal Size and Laboratory Markers                                                                                                                                         | Resumo           |
| Mulherin, B. et al.     | 2024 | Real-World Study of US Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan                                                                                                                                               | Delineamento     |
| Mulherin, B. et al.     | 2022 | Hemoglobin, lactate dehydrogenase, and facit-fatigue normalization rates in patients treated with pegcetacoplan: Results from the PEGASUS and PRINCE phase 3 clinical trials                                                                    | Resumo           |
| Mulherin, B.P et al.    | 2024 | Normalization of Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan                                                                                                 | Desfechos        |
| Munro, I. et al.        | 2024 | Efficacy of Clinical Interventions in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Previously Treated With C5 Inhibitors: A Systematic Literature Review                                                                                        | Resumo           |
| Muus, P. et al.         | 2017 | Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: Results from the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry                                                          | Resumo           |
| Muvaffak, E. et al.     | 2024 | Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis                                                                                                                    | Resumo           |
| Nagalla, S. et al.      | 2021 | Ravulizumab and eculizumab reduce transfusions in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evidence from three real-world databases: Trinetx us emr, trinetx us claims and komodo health                                        | Resumo           |
| Ninomiya, H. et al.     | 2016 | Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan                                                                                                                                  | Delineamento     |
| Nishimori, H. et al.    | 2024 | Efficacy, Safety, and Quality of Life of Pegcetacoplan in Japanese Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated within the Phase 3 PEGASUS Trial                                                                                   | Delineamento     |
| Nishimura, J.-I. et al. | 2022 | Real-world outcomes of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinurea: a systematic literature review and evidence synthesis                                                                                         | Resumo           |
| Nishimura, J.-I. et al. | 2025 | Correction: Real-world safety profile of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, or generalized myasthenia gravis: an integrated analysis of post-marketing surveillance in Japan. | Desfechos        |
| Orland, M. et al.       | 2025 | A single institution experience of iptacopan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                             | Resumo           |
| Orland, M. et al.       | 2025 | MDS-1048: A Single-Institution Experience of Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                   | Resumo           |
| Panse, J. et al.        | 2026 | Real-world clinical outcomes and treatment response in complement inhibitor experienced and naïve PNH patients prescribed pegcetacoplan in Europe and Canada                                                                                    | Delineamento     |
| Panse, J. et al.        | 2023 | Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data                                                                                                 | Dados duplicados |
| Panse, J. et al.        | 2023 | Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 and COMMODORE 1 Trials                                    | Resumo           |

|                                |      |                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |
|--------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Panse, J. et al.               | 2021 | 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                                                                               | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2022 | Pegcetacoplan Treatment In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria And Baseline Haemoglobin Levels At Or Above 10 g /d l                                                                                                                              | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2024 | Improvements in hematologic markers and decreases in fatigue with pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and mild or moderate anemia (hemoglobin $\geq 10$ g/dL) who had received eculizumab or were naive to complement inhibitors | Delineamento |
| Panse, J. et al.               | 2022 | Pegcetacoplan treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and baseline hemoglobin levels at or above 10 grams per deciliter: A post hoc analysis                                                                                              | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2021 | Effect of pegcetacoplan on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Week 48 of PEGASUS phase 3 trial comparing pegcetacoplan to eculizumab                                                                                          | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2025 | Patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with crovalimab and approved C5 inhibitors in the phase III COMMODORE 2 and 1 studies                                                                                     | Delineamento |
| Panse, J. et al.               | 2024 | Final Phase III APPLY-PNH 48-Week Results: Factor B Inhibition With Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-term Efficacy and Safety in Anti-C5 Treated Patients With Persistent Anemia                                                           | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2022 | The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life                                                         | Delineamento |
| Panse, J. et al.               | 2024 | Real-World Clinical Outcomes for Complement Inhibitor Experienced and NavØve Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Prescribed Pegcetacoplan in Europe and Canada                                                                                          | Resumo       |
| Panse, J. et al.               | 2023 | Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data                                                                                                                  | Resumo       |
| Patel, A. et al.               | 2022 | Survival benefit of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                                              | Resumo       |
| Patel, Z.V. et al.             | 2024 | Safety and Efficacy of Corvalimab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis                                                                                                                                 | Resumo       |
| Patriquin, C. et al.           | 2025 | Sustained long-term control of terminal complement activity with ravulizumab or danicopan add-on to ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                             | Resumo       |
| Patriquin, C.J. et al.         | 2022 | Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan Treatment in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                      | Resumo       |
| Patriquin, C.J. et al.         | 2023 | Long-Term Safety and Eftcacy of Pegcetacoplan Treatment in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                       | Resumo       |
| Peffault De La Tour, R. et al. | 2020 | An optimized dosing strategy for crovalimab in treatment of complement-inhibitor-naive or-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                                                    | Resumo       |
| Peffault de Latour, R. et al.  | 2023 | Substantial Increases in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Red Blood Cell Clone Size With Oral Iptacopan Monotherapy Confirms Control of Hemolysis in Complement Inhibitor-Naive PNH Patients                                                            | Resumo       |
| Peffault De Latour, R. et al.  | 2021 | Ravulizumab reduces the risk of thrombosis in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and high disease activity: 2-Year data from a phase 3, open-label study                                                                                    | Resumo       |

|                               |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |
|-------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Peffault De Latour, R. et al. | 2023 | Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                     | Resumo           |
| Peffault De Latour, R. et al. | 2024 | The Effect of Oral Iptacopan Monotherapy on Hematological Parameters in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Is Consistent Regardless of the Type of Prior Anti-C5 Treatment Received: A Post Hoc Analysis of 24-Week Data from the Randomized Phase III APPLY-PNH Trial                  | Resumo           |
| Peffault de Latour, R. et al. | 2022 | Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results ... | Resumo           |
| Peffault de Latour, R. et al. | 2024 | Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                                        | Resumo           |
| Peffault de Latour, R. et al. | 2024 | A First Report from the COMPLETE Study on the Real-World Effectiveness of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                                                                                                                                                           | Resumo           |
| Piatek, C.I. et al.           | 2023 | Efficacy and Safety of Subcutaneous Ravulizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Received Prior Intravenous Eculizumab: 2-Year Follow-up                                                                                                                                             | Resumo           |
| Pires, Y.M.D.S. et al.        | 2023 | Efficacy and safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review                                                                                                                                                                                                       | Delineamento     |
| Pulini, S. et al.             | 2013 | Heterogeneity and peculiarities of a small series of patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab                                                                                                                                                                        | Resumo           |
| Qadri, M. et al.              | 2025 | CT-910: Efficacy and Safety of Crovalimab for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials                                                                                                                                                     | Resumo           |
| Röth, A. et al.               | 2020 | Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry                                                                                                                                          | Delineamento     |
| Röth, A. et al.               | 2025 | Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): Pooled Results From the Phase 3 COMMODORE Studies                                                                                                                                                        | Dados duplicados |
| Röth, A. et al.               | 2020 | The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                                                                                                | Delineamento     |
| Röth, A. et al.               | 2018 | Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies                                                                                                                                                                                                 | Delineamento     |
| Röth, A. et al.               | 2018 | Effect of eculizumab on transfusion needs in PNH patients with and without transfusion history                                                                                                                                                                                                               | Resumo           |
| Röth, A. et al.               | 2022 | Analyse der Persistenz der Anämie und damit verbundener unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die mit Pegcetacoplan behandelt wurden                                                                                                                           | Resumo           |
| Röth, A. et al.               | 2022 | CROVALIMAB MAINTAINS CLINICAL BENEFIT OVER LONG-TERM TREATMENT IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS FROM THE COMPOSER TRIAL OPEN-LABEL EXTENSION                                                                                                                                    | Resumo           |
| Röth, A. et al.               | 2024 | Phase III Randomized COMMODORE 2 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naive to Complement Inhibition                                                                                                                                   | Resumo           |
| Röth, A. et al.               | 2023 | The phase III, randomized, multicenter commodore 2 trial: Results from the study of crovalimab vs eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients naive to complement inhibitors                                                                                                            | Resumo           |

|                                  |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |
|----------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Röth, A. et al.                  | 2025 | 2-year efficacy and safety in patients (pts) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who self-administered crovalimab (crova) in the phase III randomized COMMODORE 2 trial                                                                                                                   | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2023 | Long-term ravulizumab treatment in complement inhibitor-experienced patients with pnh provides durable control of intravascular hemolysis with low incidence of major adverse vascular events and death                                                                                              | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2024 | Phase III COMMODORE 1 and COMMODORE 2 trials: Treatment satisfaction and preference in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) treated with crovalimab and eculizumab or ravulizumab                                                                                                 | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2021 | Improvements in Fatigue and Physical Function Evaluated Through Changes in Clinical Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post-HOC Analyses from the Pegasus Study                                                                                                                        | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2022 | Patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with crovalimab: results from the COMPOSER trial                                                                                                                                                              | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2023 | Efficacy and safety of oral therapy with iptacopan compared to standard intravenous therapy with eculizumab or ravulizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Results of the randomized controlled open-label multicenter phase III study APPLY-PNH                      | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2024 | Oral iptacopan monotherapy maintains efficacy and safety over 48 weeks in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (pnh) in the singlearm, open-label, phase 3 appoint-pnh trial                                                                                 | Resumo           |
| Röth, A. et al.                  | 2023 | The phase III randomized, multicenter commodore 1 trial: Comparison of crovalimab vs eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                                                          | Resumo           |
| Rønneholt-Frederiksen, A. et al. | 2025 | Disease Activity After Switching From Eculizumab to Ravulizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Real World Data From Denmark and Finland                                                                                                                                      | Delineamento     |
| Reiss, U.M. et al.               | 2014 | Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                                                               | Delineamento     |
| Risitano, A.M. et al.            | 2025 | Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors | Dados duplicados |
| Risitano, A. et al.              | 2009 | Efficacy of the complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients never transfused                                                                                                                                                                                     | Resumo           |
| Risitano, A. et al.              | 2020 | Transfusion requirements in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without a history of bone marrow disorder receiving ravulizumab and eculizumab: Results from a phase 3 non-inferiority study extension                                                                   | Resumo           |
| Risitano, A. et al.              | 2025 | The 2-year safety and efficacy of iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) from APPLY- and APPOINT-PNH studies who entered the roll-over extension program (REP)                                                                                             | Resumo           |
| Risitano, A. et al.              | 2022 | Dose-Exposure-Response Relationships of Biomarkers and Efficacy Measures with Iptacopan, a Complement Factor B Inhibitor, in Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with or without Concomitant Anti-C5 Therapy                                                               | Resumo           |
| Risitano, A. et al.              | 2019 | A phase 3 study of Ravulizumab (ALXN1210) vs. Eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria currently treated with                                                                                                                                                                   | Resumo           |

|                       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
|-----------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                       |      | Eculizumab: subgroup analysis by transfusion history and demographics                                                                                                                                                                                                                          |                  |
| Risitano, A. et al.   | 2020 | Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 1 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with Complement Inhibitors              | Resumo           |
| Risitano, A. et al.   | 2021 | Categorized hematologic response to pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Post hoc analysis of pegasus phase 3 randomized trial data                                                                                                           | Resumo           |
| Risitano, A. et al.   | 2020 | 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)                                                                                                  | Resumo           |
| Risitano, A. et al.   | 2022 | Categorizing hematological response to pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a post hoc analysis of the phase 3 PRINCE study data                                                                                                                                | Resumo           |
| Risitano, A. et al.   | 2021 | 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                                                                            | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2025 | Patient-reported improvements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with iptacopan from 2 phase 3 studies                                                                                                                                                                             | Dados duplicados |
| Risitano, A.M. et al. | 2023 | Patient-Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life in the Phase 3 Studies Apply-PNH and Appoint-PNH Evaluating the Use of Iptacopan in C5 Inhibitor-Treated and Treatment-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                     | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2023 | Categorization of Hematological Responses to Oral Iptacopan Monotherapy in Anti-C5-Treated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia in the Phase III APPLY-PNH Trial and Complement Inhibitor-Naïve Patients in the Phase III APPOINT-PNH Trial           | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2024 | Oral Iptacopan Monotherapy Leads to Long-Term Improvements in Patient (Pt)-Reported Health-Related Quality of Life (HRQoL) and Investigator-Assessed Signs and Symptoms of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): 48-Week (Wk) Results from the Phase III APPLY-PNH and APPOINT-PNH Trials | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2024 | Oral iptacopan monotherapy maintains efficacy and safety over 48 weeks in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in the phase III APPOINT PNH trial                                                                                                | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2023 | Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial         | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2023 | Exposure-Response Relationships between the Complement Factor B Inhibitor Iptacopan and Lactate Dehydrogenase (LDH) and Hemoglobin (Hb) in Patients (Pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                                                                                       | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2019 | Ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria: A prospective analysis on the deepness of C5 inhibition based on pharmacokinetics/pharmacodynamics and breakthrough hemolysis observed in two phase 3 randomized, multicenter studies                        | Resumo           |
| Risitano, A.M. et al. | 2023 | Oral Iptacopan Monotherapy Increases Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Red Blood Cell Clone Size Via Control of Intra-                                                                                                                                                                 | Resumo           |

|                        |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |              |
|------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                        |      | and Extravascular Hemolysis in Anti-C5-Treated PNH Patients With Anemia                                                                                                                                                                                                                     |              |
| Risitano, A.M. et al.  | 2020 | LNP023-a new oral complement factor-B inhibitor normalizes hemoglobin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with poor response to eculizumab, both as add-on and monotherapy                                                                                                      | Resumo       |
| Roeth, A. et al.       | 2023 | Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Pooled Results from the Phase III COMMODORE 1, COMMODORE 2, and COMMODORE 3 Studies                                                                                                      | Delineamento |
| Roeth, A. et al.       | 2023 | Ravulizumab Effectiveness in the Real World: Evidence from the International PNH Registry                                                                                                                                                                                                   | Resumo       |
| Roffth, A. et al.      | 2023 | Oral therapy with the complement factor B inhibitor iptacopan increases hemoglobin concentration and relieves fatigue symptoms in complement inhibitor-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results of the singlearm, open-label, multicenter phase III APPOINT-PNH study | Resumo       |
| Roman, M. et al.       | 2025 | Targeting the Roots of Kidney Disease: Systematic Review of the Therapies Targeting the Complement System                                                                                                                                                                                   | Delineamento |
| Rovo, A. et al.        | 2020 | Breakthrough haemolysis in ravulizumb-treated adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Results of a 52-week extension from two phase 3 studies                                                                                                                             | Resumo       |
| Rovo, A. et al.        | 2021 | Ravulizumab reduces thrombosis risk in adult PNH patients: 2-year data                                                                                                                                                                                                                      | Delineamento |
| Rovo, A. et al.        | 2023 | Real-world effectiveness of eculizumab, switch to ravulizumab and ravulizumab as first therapy in swiss patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                   | Resumo       |
| Rovo, A. et al.        | 2022 | Real-world evidence of safety and effectiveness of eculizumab and switch to ravulizumab in a swiss patient population with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                              | Resumo       |
| Sakurai, M. et al.     | 2017 | [Clinical features and quality of life assessment in Japanese PNH patients enrolled in the International PNH Registry]                                                                                                                                                                      | Delineamento |
| Schafhausen, P. et al. | 2022 | Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die mit Pegcetacoplan behandelt wurden, zeigten Verbesserungen bei der D-Dimer-Normalisierung und eine Abnahme der Thrombosehäufigkeit                                                                                               | Resumo       |
| Scheinberg, P. et al.  | 2024 | Phase III COMMODORE 1 Trial: 2-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Ravulizumab                                                                                                                              | Resumo       |
| Scheinberg, P. et al.  | 2024 | Phase III Randomized COMMODORE 1 Trial: 2-Year Safety and Efficacy of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Eculizumab                                                                                                                    | Resumo       |
| Scheinberg, P. et al.  | 2025 | Indirect treatment comparison of iptacopan vs. Pegcetacoplan in complement inhibitor nave paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients                                                                                                                                                      | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2023 | Single doses of iptacopan treatment quickly decreases plasma complement BB levels                                                                                                                                                                                                           | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2024 | WCN24-550 Single dose of iptacopan treatment rapidly decreases plasma complement BB levels                                                                                                                                                                                                  | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2023 | WCN23-0373 Alternative complement pathway pharmacodynamics of iptacopan                                                                                                                                                                                                                     | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2024 | WCN24-748 Assessment of the effect of hepatic impairment on iptacopan pharmacokinetics                                                                                                                                                                                                      | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2024 | WCN24-750 Assessment of drug interactions with iptacopan                                                                                                                                                                                                                                    | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2023 | Effect of renal impairment on iptacopan pharmacokinetics                                                                                                                                                                                                                                    | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2023 | WCN23-0371 Absorption and disposition of a first-in-class alternative complement pathway factor B inhibitor: iptacopan                                                                                                                                                                      | Resumo       |
| Schmouder, R. et al.   | 2023 | WCN23-0372 Assessment of drug interactions with iptacopan                                                                                                                                                                                                                                   | Resumo       |

|                               |      |                                                                                                                                                                                                                                           |              |
|-------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2020 | One-year efficacy of ravulizumab (ALXN1210) in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibitors                                                                                                     | Resumo       |
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2022 | Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomised, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) | Resumo       |
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2018 | Results from a phase 3, multicenter, noninferiority study of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab (ECU) in adult patients (PTS) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) naive to complement inhibitors (CI)                    | Resumo       |
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2017 | Analysis of baseline clinical characteristics and disease burden in patients enrolled in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry                                                                                   | Resumo       |
| Schrezenmeier, H. et al.      | 2024 | Breakthrough Hemolysis Events in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Data from Danicopan and Pegcetacoplan Trials                                                                                                          | Resumo       |
| Schwartz, C.E. et al.         | 2024 | Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks                                                                                             | Desfechos    |
| Seneca, E. et al.             | 2009 | Clinical benefit from eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients (PNH) who have not received previous transfusions                                                                                                        | Resumo       |
| Shah, S. et al.               | 2022 | Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review on efficacy and safety                                                                                                                                          | Delineamento |
| Shammo, J. et al.             | 2025 | Improved Iron Overload with Pegcetacoplan in Eculizumab-Experienced Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                     | Delineamento |
| Shammo, J. et al.             | 2024 | Reduced Iron Overload with Pegcetacoplan Treatment in Eculizumab-Experienced Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                            | Resumo       |
| Shang, A. et al.              | 2020 | COMMODORE Cohort: A Novel, Real-World, Noninterventional Cohort Study Using a Patient-Centered Approach to Evaluate the Safety and Effectiveness of C5 Inhibitors in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                    | Resumo       |
| Sharma, V. et al.             | 2023 | Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report                                                                                                            | Delineamento |
| Sharma, V. et al.             | 2021 | Injection-Site Reactions in the Randomized Phase 3 Pegasus Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                       | Resumo       |
| Sharma, V. et al.             | 2021 | MDS-135: Injection Site Reactions at Week 48 in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                   | Resumo       |
| Sicre de Fontbrune, F. et al. | 2022 | The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective                                                                | Delineamento |
| Snellman, J. et al.           | 2024 | Iptacopan Treatment Improves Clinical Parameters in a Real-World Cohort with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Evidence from a Managed Access Program                                                                                  | Resumo       |
| Soares, R. D. de A. et al.    | 2020 | Current global scenario of guidelines on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic literature review                                                                                                            | Delineamento |
| Sobral, M.V.S. et al.         | 2024 | Efficacy and Safety of Inhibitors of the Proximal Pathway of the Complement System in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials                                                                | Delineamento |
| Socié, G. et al.              | 2019 | Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis                                                                                                           | Delineamento |

|                          |      |                                                                                                                                                                                                         |              |
|--------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Socie, G. et al.         | 2013 | Eculizumab protects against te and prolongs survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An international pnh registry study                                                          | Resumo       |
| Sonecha, S. et al.       | 2022 | Quality of Life and Symptom Burden of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States and Europe                                                       | Resumo       |
| Sreckovic, S. et al.     | 2023 | Phase 3 COMMODORE Trials of Crovalimab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Impact on Kidney Function                                                                                          | Resumo       |
| Syed, S. et al.          | 2022 | Treatment of Ecuzumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction                                                          | Resumo       |
| Szer, J. et al.          | 2012 | Long-term safety of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                 | Resumo       |
| Tapia, J. et al.         | 2022 | 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     | Resumo       |
| Ueda, Y. et al.          | 2018 | Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan                                                                                        | Delineamento |
| Ueda, Y. et al.          | 2018 | Correction to: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan                                                                         | Delineamento |
| Ueda, Y. et al.          | 2017 | Effects of eculizumab treatment on the quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated in Japan                                                                            | Resumo       |
| Usuki, K. et al.         | 2023 | Interim analysis of post-marketing surveillance of ravulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan                                                                                         | Delineamento |
| Vallejo, C. et al.       | 2023 | Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Pegcetacoplan: Real Life Experience                                                                                                | Resumo       |
| Veeramreddy, P. et al.   | 2023 | Efficacy and Safety of Single Agent Proximal Complement Inhibitors in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients with Residual Anemia Despite of Adequate Terminal Complement Inhibitor Use     | Resumo       |
| Versmold, K. et al.      | 2023 | Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting                                                                                 | Delineamento |
| Vinogradova, M. et al.   | 2017 | Pregnancy outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria depending on the therapeutic approach                                                                                                         | Resumo       |
| Vinogradova, M.A. et al. | 2016 | The pregnancy course and outcomes during targeted therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                        | Resumo       |
| Vinogradova, M.A. et al. | 2022 | Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life                                                                                                                                 | Delineamento |
| Waheed, A. et al.        | 2024 | A systematic literature review of clinical outcomes among patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                             | Resumo       |
| Wannez, A. et al.        | 2017 | Study of extracellular vesicles roles in the pathophysiology of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients during eculizumab treatment: A pilot prospective longitudinal clinical study | Resumo       |
| Wannez, A. et al.        | 2017 | The impact of the eculizumab on the thrombogenicity induced by extracellular vesicles in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients                                                                   | Resumo       |
| Weitz, I. et al.         | 2022 | Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan show improvements in D-dimer normalization and decrease in incidence of thrombosis                                         | Resumo       |
| Weitz, I. et al.         | 2009 | Effect of eculizimab therapy on thrombocytopenia in patients with Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                   | Resumo       |
| Weitz, I.C. et al.       | 2021 | MDS-134: Efficacy and Safety at 48 Weeks of Pegcetacoplan in Adult Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Prior Ecuzumab Treatment                                    | Resumo       |

|                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|----------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Wilson, K. et al.    | 2024 | Clinical effectiveness, treatment use, satisfaction and impact on quality-of-life of pegcetacoplan treatment for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)                                                                                                                           | Resumo           |
| Wilson, K. et al.    | 2024 | A real-world analysis of treatment adherence and clinical outcomes for patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) receiving pegcetacoplan                                                                                                                                            | Resumo           |
| Wong, R.S.M.         | 2022 | Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                                                                                        | Delineamento     |
| Wong, R. et al.      | 2022 | Pegcetacoplan rapidly stabilizes complement inhibitor naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria experiencing hemolysis with acute hemoglobin decreases; prince trial post hoc analysis                                                                                               | Resumo           |
| Wong, R. et al.      | 2023 | Correction to: Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison (Advances in Therapy, (2023), 40, 4, (1571-1589), 10.1007/s12325-023-02438-9) | Dados duplicados |
| Wong, R. et al.      | 2022 | A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of pegcetacoplan using PRINCE trial data versus ravulizumab and eculizumab in complement-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                           | Resumo           |
| Wong, R. et al.      | 2021 | C3 Inhibition with pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results from the Paddock and Palomino trials                                                                                                                                                                | Resumo           |
| Wong, R. et al.      | 2019 | Inhibition of C3 with APL-2 results in normalisation of markers of intravascular and extravascular haemolysis in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria                                                                                                                                | Resumo           |
| Wong, R.S. et al.    | 2021 | Efficacy and Safety of Pegcetacoplan Treatment in Complement-Inhibitor Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results from the Phase 3 Prince Study                                                                                                                              | Resumo           |
| Wong, R.S.M. et al.  | 2022 | Inhibition of C3 with pegcetacoplan results in normalization of hemolysis markers in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                                                                                                                                                           | Delineamento     |
| Ye, L. et al.        | 2023 | The Role of Red Blood Cell Lifespan Testing in the Evaluation of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                                                 | Resumo           |
| Yeh, M. et al.       | 2021 | Changes in Hemoglobin Measures Observed in PNH Patients Treated with Both C5 Inhibitors Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US-Based EMR Network                                                                                                                                | Resumo           |
| Yenerel, M. et al.   | 2021 | Ravulizumab administered subcutaneously versus intravenously in adult patients with pnh previously treated with eculizumab: Results from a phase 3 randomized, open-label study                                                                                                                    | Resumo           |
| Yenerel, M.N. et al. | 2022 | Efficacy, treatment administration satisfaction and safety of subcutaneous ravulizumab through 1 year in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior intravenous eculizumab                                                                                               | Resumo           |
| Yenerel, M.N. et al. | 2018 | The importance of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A cohort study                                                                                                                                                                                                                | Resumo           |
| Zhang, B. et al.     | 2024 | Progress in the Management of Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Review                                                                                                                                                                                                         | Delineamento     |
| Zhang, M. et al.     | 2023 | The Change of Complement Deposition after Complement Inhibitor Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients                                                                                                                                                                           | Resumo           |
| Zhong, J. et al.     | 2025 | Viral infections and related fatal adverse events associated with complement inhibitors for PNH: a real-world pharmacovigilance analysis in FAERS                                                                                                                                                  | Delineamento     |
| Zhou, S. et al.      | 2021 | Efficacy and Safety of Eculizumab for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis                                                                                                                                                                                   | Delineamento     |
| Zullo, F. et al.     | 2023 | Pregnancy outcome of women with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                                                                                                                                                                                | Delineamento     |

|  |      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |
|--|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|  | 2005 | Open Label Extension Study of Eculizumab in Patients With Transfusion Dependent PNH                                                                                                                                                                                  | Dados duplicados |
|  | 2020 | Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With High-Dose Eculizumab                                                                                                                  | Delineamento     |
|  | 2020 | Prospective Observational Study of Long-term Pathogenic Treatment of Elizaria-Æ in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.                                                                                                                                | Delineamento     |
|  | 2005 | Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study Using Eculizumab in Transfusion Dependent PNH Patients                                                                                                                                                        | Delineamento     |
|  | 2019 | Randomized, Open-Label, International, Multi-center, Comparative Study of Efficacy and Safety of BCD-148 (JSC BIOCAD, Russia) and Soliris-Æ in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                     | Delineamento     |
|  | 2005 | SHEPHERD: Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: A Multi-Center Open-Label Research Design                                                                                                                                                        | Delineamento     |
|  | 2005 | TRIUMPH: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients                               | Delineamento     |
|  | 2024 | Real-life Treatment Outcomes of Ravulizumab in Polish Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Prospective and Retrospective, Multicenter, Non-interventional Study.                                                                                 | Delineamento     |
|  | 2021 | A Multicenter, Single-arm, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily Iptacopan in Adult PNH Patients Who Are Naïve to Complement Inhibitor Therapy                                                                                       | Delineamento     |
|  | 2021 | An Open Label, Multicenter Roll-over Extension Program (REP) to Characterize the Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan (LNP023) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have Completed PNH Phase 2 and Phase3 Studies With Iptacopan | Delineamento     |
|  | 2018 | An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)                                                                             | Delineamento     |
|  | 2024 | Multicenter, Single-arm, Open-label Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of HRS-5965 Capsule in Patients With PNH Who Are Still Anemia After Anti-C5 Antibody Treatment                                                                                   | Delineamento     |
|  | 2022 | Real Life Use of Ravulizumab in Italian Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria a Multicenter Observational Retrospective and Prospective Cohort Study.                                                                                                    | Desfechos        |
|  | 2023 | Open-Label, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment Naïve Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in China                | Desfechos        |

## APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática

Quadro AP4. 1: Caracterização detalhada dos ECR incluídos na revisão sistemática, estratificados conforme o perfil populacional.

| Estudo                 | Delineamento do estudo                                                                                                   | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                                          | Intervenção, n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comparador, n(%)                                                                                                                                                                     | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos $\pm$ DP em anos                       | Sexo masculino, n (%)                                                     | Duração HPN, mediana (variação) em anos               | Histórico anemia aplásica, n(%)          | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes <i>Naive</i> |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                      |                     |                                                                   |                                                                           |                                                       |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| TRIUMPH                | Ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, conduzido nos EUA, Canadá, Europa e Austrália | Pacientes com $\geq 18$ anos de idade, receberam pelo menos quatro transfusões nos 12 meses anteriores, proporção de eritrócitos do tipo HPN III $\geq 10\%$ , contagem de plaquetas de pelo menos $100.000/\text{mm}^3$ e níveis de LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ . | Ecuzumabe- n= 43 (49,4%)<br><br>Posologia: infusões de 600 mg semanalmente durante 4 semanas, seguida por 1 semana com dose de 900 mg, e após dose de manutenção de 900 mg a cada 2 semanas até a semana 26.                                                                                         | Placebo - n = 44 (50,6%)<br><br>Posologia: idem intervenção                                                                                                                          | 26 semanas          | Ecuzumabe: 41 (intervalo 20-85);<br>Placebo: 35 (intervalo 18-78) | Total: 44 (50,6%);<br>Ecuzumabe: 20 (46,5%);<br>Placebo: 15 (34,1%)       | Ecuzumabe: 9,2 (0,5-38,5);<br>Placebo: 4,3 (0,9-29,8) | Ecuzumabe: 6 (14%);<br>Placebo: 12 (27%) | Eficácia - desfechos primários: estabilização dos níveis de hemoglobina (definida como um valor de hemoglobina mantido acima do nível em que a transfusão qualificada foi administrada, na ausência de transfusões durante o período de tratamento); número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas durante esse período. Desfechos secundários: independência transfusional; hemólise (medida pelo valor de LDH - área sob a curva- do início do estudo até a 26ª semana); alterações no nível de fadiga do início do estudo até a 26ª semana utilizando o instrumento FACIT-Fatigue. Segurança - eventos adversos relacionados à administração do medicamento e sinais vitais |
| Estudo 301             | Ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado, de não-inferioridade, conduzido em 25 países                          | Pacientes com idade $\geq 18$ anos, LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ na triagem, com diagnóstico de HPN, confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade de eritrócitos e leucócitos com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos de pelo menos 5%.       | Ravulizumabe: n= 125 (50,8%)<br>Posologia: Administração intravenosa, esquema peso-dependente com dose de ataque + manutenção.<br>Dose de ataque (Dia 1): $\geq 40$ a $<60$ kg: 2400 mg; $\geq 60$ a $<100$ kg: 600 mg; $\geq 100$ kg: 1200 mg.<br>Indução: 600 mg semanalmente (dias 1, 8, 15 e 22) | Ecuzumabe; n= 121 (49,2%)<br>Posologia: Administração intravenosa, esquema dose fixa com indução e manutenção a cada 2 semanas.<br>Indução: 600 mg semanalmente (dias 1, 8, 15 e 22) | 26 semanas          | Ravulizumabe: 44,8 (15,2)<br>Ecuzumabe: 46,2 (16,2)               | Total: 134 (54,5%);<br>Ravulizumabe: 65 (52,0%);<br>Ecuzumabe: 69 (57,0%) | Ravulizumabe: 3,8 (0-41)<br>Ecuzumabe: 3,9 (0 - 34)   | Não reportado como característica basal  | Desfechos coprimários: (1) transfusões evitadas (definida como a proporção de pacientes que permanecem sem transfusão e não necessitam de transfusão de acordo com as diretrizes especificadas no protocolo até o dia 183. As transfusões de glóbulos vermelhos foram administradas quando os pacientes apresentavam um nível de hemoglobina $\geq 9$ g/dL com sinais ou sintomas relacionados à anemia de gravidade suficiente para justificar a transfusão ou um nível de hemoglobina $\geq 7$ g/dL, independentemente da presença de sinais                                                                                                                                               |

| Estudo | Delineamento do estudo                                                                                  | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                             | Intervenção, n(%)                                                                                                                                         | Comparador, n(%)                                                                                                 | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos                                                 | Sexo masculino, n (%)                                            | Duração HPN, mediana (variação) em anos                                  | Histórico anemia aplásica, n(%)                                   | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                                                                                         |                                                                                                                                                            | 2700 mg; ≥100 kg: 3000 mg<br>Dose de manutenção (dia 15, e depois a cada 8 semanas):<br>≥40 a <60 kg: 3000 mg; ≥ 60 a <100 kg: 3300 mg; ≥100 kg: 3600 mg. | Manutenção: 900 mg no dia 29 e a cada 2 semanas, posteriormente.                                                 |                     |                                                                                         |                                                                  |                                                                          |                                                                   | ou sintomas clínicos); e (2) hemólise, medida pela normalização do LDH (LSN = 246 U/L) do dia 29 ao dia 183.<br>Desfechos secundários: variação percentual do LDH do valor basal até o dia 183; a variação da qualidade de vida do valor basal até o dia 183, avaliada pela escala FACIT – Fatigue; a proporção de pacientes com hemólise de escape (definida como 1 sinal ou sintoma novo ou agravado de hemólise intravascular - fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia [hemoglobina <10 g/dL], eventos adversos maiores, incluindo trombose, disfagia ou disfunção erétil) na presença de LDH ≥2 x LSN após redução prévia do LDH para <1,5 x LSN durante o tratamento; proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada (definida como evitar uma diminuição ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal na ausência de transfusão; tempo até a primeira ocorrência de normalização do LDH; número total de unidades de concentrado de hemácias transfundidas; alteração nas manifestações clínicas da HPN; alteração em relação ao valor basal na escala EORTC QLQ-C30, versão 3.0,22; proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos cardiovasculares maiores (incluindo trombose); alteração nas concentrações de C5 livre. |
| PRINCE | Estudo de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto e controlado, conduzido em países sem aprovação ou | Pacientes ≥18 anos de idade; diagnóstico de HPN confirmado; hemoglobina abaixo do LIN definido para homens e mulheres; LDH ≥1,5 x LSN (339 U/L); vacinação | Pegcetacoplana; n= 35 (%)<br><br>Posologia: autoadministração subcutânea de 1080 mg duas vezes/ semana                                                    | Tratamento de suporte; n=18 (%)<br><br>Posologia não descrita. Compreende transfusão sanguínea, anticoagulantes, | 26 semanas          | Pegcetacoplana: 42,2 (intervalo22-67)<br><br>Tratamento suporte: 49,1 (intervalo 20-74) | Pegcetacoplana: 19 (54,3%)<br><br>Tratamento suporte: 10 (55,6%) | Pegcetacoplana: 3,4 (0,1-27,0)<br><br>Tratamento suporte: 4,7 (0,1-15,1) | Pegcetacoplana: 5 (14,3%)<br><br>Tratamento de suporte: 5 (27,8%) | Desfechos primários (coprimários): estabilização da hemoglobina (definida como evitar uma redução >1 g/dL nos níveis de hemoglobina do basal até a semana 26); variação em relação ao basal nos níveis de LDH na semana 26. Desfechos secundários (avaliados hierarquicamente na semana 26): resposta da hemoglobina (aumento ≥1 g/dL em                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Estudo      | Delineamento do estudo                                            | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                        | Intervenção, n(%)                                                                                         | Comparador, n(%)                                                                                         | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos                                              | Sexo masculino, n (%)                           | Duração HPN, mediana (variação) em anos | Histórico anemia aplásica, n(%)                  | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | disponibilidade de inibidores de C5                               | prévia contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> (A, C, W, Y e B) e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B. Foram excluídos pacientes que haviam recebido eculizumabe ou ravulizumabe nos três meses anteriores à triagem. |                                                                                                           | corticoesteroides, e suplementos (ferro, folato e vitamina B12)                                          |                     |                                                                                      |                                                 |                                         |                                                  | relação ao basal); variação em relação ao basal na contagem absoluta de reticulócitos; variação em relação ao basal no nível de hemoglobina; percentual de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL na hemoglobina em relação ao basal; transfusão evitada (ausência de transfusões durante as 26 semanas); número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas; variação em relação ao basal no escore da escala FACIT-Fatigue; variação em relação ao basal no estado global de saúde/qualidade de vida, avaliado pelo questionário EORTC QLQ-C30; normalização da contagem absoluta de reticulócitos (definida como < LSN - homens: $10 \times 10^9$ a $140 \times 10^9$ células/L; mulheres: $10 \times 10^9$ a $120 \times 10^9$ células/L). Desfechos secundários adicionais (semana 26): percentual de pacientes com melhora clinicamente significativa no FACIT-Fatigue (aumento $\geq 3$ pontos); normalização da hemoglobina (hemoglobina $\geq$ limite inferior da normalidade (LLN) - homens: $\geq 13,6$ g/dL; mulheres: $\geq 12,0$ g/dL); normalização do LDH (níveis $\leq$ LSN = 226 U/L).<br><br>Desfecho de segurança: monitoramento de eventos adversos (EA) |
| COMMODORE 2 | Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, de não inferioridade. | Idade $\geq 18$ anos, peso $\geq 40$ kg, diagnóstico de HPN, confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade com tamanho do clone de                                                                                                         | Crovalimabe: n=135.<br><br>Posologia: dose escalonada baseado no peso corporal. Fase de indução: uma dose | Ecuzimabe: n=69.<br><br>Posologia: conforme prática local de cada centro, não há detalhamento no artigo. | 24 semanas          | Crovalimabe: mediana 36 (intervalo 18-76)<br>Ecuzimabe: mediana 38 (intervalo 17-78) | Crovalimabe: 77 (57%);<br>Ecuzimabe: 35 (50,7%) |                                         | Crovalimabe: 53 (39,3%)<br>Ecuzimabe: 26 (37,7%) | Desfechos co-primários de eficácia: proporção de pacientes com controle da hemólise (LDH central $\leq 1,5 \times$ LSN, da semana 5 até a semana 25) e proporção de pacientes que alcançaram ausência de transfusão, do baseline até a semana 25 (ausência de transfusão de concentrado de hemácias, as quais eram recomendadas nos casos de hemoglobina $\leq 9$ g/dL com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Estudo                             | Delineamento do estudo                                                        | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Intervenção, n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comparador, n(%)                                                | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos               | Sexo masculino, n (%)                                | Duração HPN, mediana (variação) em anos                               | Histórico anemia aplásica, n(%)                      | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                                               | granulócitos e/ou monócitos ≥10%, que apresentavam atividade de doença clinicamente significativa na triagem, demonstrada por níveis de LDH ≥2 x LSN e pela presença de um ou mais sinais ou sintomas relacionados à HPN nos 3 meses anteriores, vacinados contra os sorotipos A, C, W e Y de <i>Neisseria meningitidis</i> realizada menos de 3 anos antes do início do tratamento do estudo. Pacientes com tratamento atual ou prévio com inibidores do complemento foram excluídos. | IV no dia 1 - 1000 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou 1500 mg para peso ≥100 kg, seguida por injeção SC de 340 mg nos dias 2, 8, 15 e 22.<br><br>Fase de manutenção: injeções SC a cada 4 semanas, a partir do dia 29, de 680 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou 1020 mg para peso ≥100 kg |                                                                 |                     |                                                       |                                                      |                                                                       |                                                      | sinais e sintomas clínicos de gravidade suficiente para justificar transfusão, ou hemoglobina ≤7 g/dL independentemente de sinais ou sintomas clínicos).<br>Desfechos secundários: proporção de pacientes com hemólise de escape do baseline até a semana 25 (definida como pelo menos um novo ou agravado sinal ou sintoma de hemólise intravascular na presença de LDH ≥2 x LSN, após redução prévia do LDH para ≤1,5 x LSN durante o tratamento); proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada do baseline até a semana 25 (definida como ausência de redução ≥2 g/dL na hemoglobina em relação ao baseline, na ausência de transfusão); mudança média do baseline até a semana 25 na fadiga (avaliada pela escala FACIT-Fatigue).<br>Desfechos de segurança: incidência e a gravidade dos eventos adversos (EAs) e das infecções. |
| Pacientes iC5 Experienced estáveis |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                     |                                                       |                                                      |                                                                       |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Estudo 302                         | Fase 3, randomizado, aberto, controlado, de não inferioridade, multicêntrico. | Idade ≥18 anos; diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade de hemácias e leucócitos, com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos ≥5%; LDH ≤1,5 x LSN (LSN = 246                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ravulizumabe: n=97.<br><br>Posologia: Administração intravenosa, esquema peso-dependente com dose de ataque + manutenção.                                                                                                                                                                      | Ecilizumabe: n=98.<br><br>Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas | 26 semanas          | Ravulizumabe: 46,6 (14,4)<br>Ecilizumabe: 48,8 (14,0) | Ravulizumabe: 50 (51.5%);<br>Ecilizumabe: 48 (49.0%) | Ravulizumabe: média 12,4 (DP 8,4)<br>Ecilizumabe: média 11,9 (DP 9,4) | Ravulizumabe: 34 (35,1%);<br>Ecilizumabe: 39 (39,8%) | Desfecho primário de eficácia: hemólise, medida pela variação percentual nos níveis de LDH desde o basal até o dia 183.<br>Desfechos secundários de eficácia: proporção de pacientes com hemólise de escape (definida como pelo menos um sintoma ou sinal novo ou agravado de hemólise intravascular - fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar, hemoglobina <10 g/dL, MAVE, incluindo trombose, disfagia ou disfunção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Estudo      | Delineamento do estudo                     | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                            | Intervenção, n(%)                                                                                                                                                                                                           | Comparador, n(%)                                              | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos                         | Sexo masculino, n (%)                         | Duração HPN, mediana (variação) em anos       | Histórico anemia aplásica, n(%)              | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                            | U/L); ter sido vacinados contra <i>Neisseria meningitidis</i> até 3 anos antes; ter recebido tratamento com eculizumabe por ≥6 meses na dose indicada em bula antes da entrada no estudo. | Dose de ataque (Dia 1):<br>≥40 a <60 kg: 2400 mg; ≥ 60 a <100 kg: 2700 mg; ≥100 kg: 3000 mg<br>Dose de manutenção (dia 15, e depois a cada 8 semanas):<br>≥40 a <60 kg: 3000 mg; ≥ 60 a <100 kg: 3300 mg; ≥100 kg: 3600 mg. |                                                               |                     |                                                                 |                                               |                                               |                                              | erétil) na presença de LDH ≥2 x LSN após redução prévia do LDH para <1,5 vezes o LSN durante o tratamento; mudança em relação ao basal na qualidade de vida, avaliada pela escala FACIT-Fatigue versão 4.0; transfusão evitação (definida como a proporção de pacientes que permaneceram livres de transfusão e que não necessitaram de transfusão de acordo com as diretrizes especificadas no protocolo); proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada (definida como ausência de redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao basal, na ausência de transfusão).<br>Desfechos secundários adicionais incluíram: número total de unidades de concentrado de hemácias transfundidas; proporção de pacientes com LDH dentro da faixa normal; mudança na escala do European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (versão 3.0); mudança nas manifestações clínicas da HPN (fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar, dor torácica, disfagia e disfunção erétil); proporção de pacientes que apresentaram MAVEs; a variação da concentração de C5 livre ao longo do tempo.<br>Segurança: EA foram registrados quanto ao tipo, incidência e gravidade. Também foram avaliados anticorpos antidroga. e os dados quanto à ocorrência de infecções meningocócicas. |
| COMMODORE 1 | Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico | Idade ≥18 anos, peso ≥40 kg, diagnóstico documentado de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade, com tamanho do                                                      | Crovalimabe: n=45.<br><br>Posologia: dose escalonada baseado no peso corporal. Fase de                                                                                                                                      | Ecuzumabe: n=44.<br><br>Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas | 24 semanas          | Crovalimabe: mediana 42 (intervalo 21-81)<br>Ecuzumabe: mediana | Crovalimabe: 21 (47%);<br>Ecuzumabe: 22 (50%) | Crovalimabe: 6 (0-27)<br>Ecuzumabe: 10 (1-28) | Crovalimabe: 15 (33%)<br>Ecuzumabe: 16 (36%) | Desfecho primário foi avaliar a segurança do crovalimabe em comparação ao ecuzumabe: incidência e gravidade dos EAs (gravidade determinada pelo CTCAE versão 5); incidência e gravidade de reações no local da injeção, reações relacionadas à infusão, hipersensibilidade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Estudo | Delineamento do estudo | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Intervenção, n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comparador, n(%) | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos | Sexo masculino, n (%) | Duração HPN, mediana (variação) em anos | Histórico anemia aplásica, n(%) | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                        | clone deficiente em GPI em granulócitos ou monócitos ≥10%, LDH ≤1,5 x LSN no momento da triagem, contagem de plaquetas >30.000/mm <sup>3</sup> e contagem absoluta de neutrófilos >500/mm <sup>3</sup> , vacinados contra os sorotipos A, C, W e Y de <i>Neisseria meningitidis</i> até 3 anos antes do início do tratamento do estudo, e que estavam em uso da dose aprovada de ecuzumabe (900 mg a cada 2 semanas) por ≥24 semanas antes da primeira administração do medicamento do estudo. Os pacientes foram excluídos se tivessem apresentado eventos vasculares adversos maiores nos 6 meses anteriores à primeira administração do medicamento do estudo ou histórico de infecção por | <p>indução: uma dose IV no dia 1 - 1000 mg para pacientes de 40 a &lt;100 kg ou 1500 mg para peso ≥100 kg, seguida por injeção SC de 340 mg nos dias 2, 8, 15 e 22.</p> <p>Fase de manutenção: injeções SC a cada 4 semanas, a partir do dia 29, de 680 mg para pacientes de 40 a &lt;100 kg ou 1020 mg para peso ≥100 kg</p> |                  |                     | 49 (intervalo 22-85)                    |                       |                                         |                                 | <p>e infecções (incluindo meningite meningocócica); incidência e gravidade das manifestações clínicas de reações transitórias por complexos imunes (também conhecidas como reações de hipersensibilidade do tipo III) em pacientes que mudaram do ecuzumabe para o crovalimabe.</p> <p>Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram: proporção de pacientes que mantiveram controle da hemólise (LDH ≤1,5 x LSN); que alcançaram ausência de transfusão (livres de transfusão de concentrado de hemácias); que apresentaram episódio de hemólise de escape (≥1 sintoma ou sinal novo ou agravado de hemólise intravascular [fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina &lt;10 g/dL), MAVE incluindo trombose, disfagia ou disfunção erétil] na presença de LDH elevada &gt;2x LSN após redução prévia de LDH para ≤1,5x LSN durante o tratamento); estabilização da hemoglobina (evitar redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao basal, na ausência de transfusão); e ocorrência de evento vascular adverso maior.</p> <p>Desfechos exploratórios adicionais incluíram a variação média da fadiga do basal até a semana 25 (avaliada pelo FACIT-Fatigue).</p> |

| Estudo                                                   | Delineamento do estudo                                 | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervenção, n(%)                                                        | Comparador, n(%)                                                                                                                                                                                    | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos                     | Sexo masculino, n (%)                                 | Duração HPN, mediana (variação) em anos                                      | Histórico anemia aplásica, n(%)                     | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |                                                        | <i>Neisseria meningitidis</i> nos 6 meses anteriores à triagem e até a primeira administração do medicamento do estudo.                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                     |                                                             |                                                       |                                                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pacientes <i>iC5 experienced</i> com resposta inadequada |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                          |                                                                                                                                                                                                     |                     |                                                             |                                                       |                                                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| APPLY-PNH                                                | Fase 3, randomizado, aberto, controlado, multicêntrico | Idade ≥ 18 anos, com HPN confirmada por citometria de fluxo, com hemácias e leucócitos afetadas correspondendo a pelo menos 10% das contagens totais, com níveis médios de hemoglobina < 10 g/dL e sem evidência laboratorial de falência da medula óssea. Haviam recebido eculizumabe ou ravulizumabe em um regime estável por pelo menos 6 meses antes da randomização. | Iptacopana: n=62<br><br>Posologia: 200 mg duas vezes ao dia por via oral | Terapia anti-C5 (eculizumabe ou ravulizumabe): n=35<br><br>Posologia: administração IV de acordo com o tratamento recebido - a cada 2 semanas para eculizumabe e a cada 8 semanas para ravulizumabe | 24 semanas          | Iptacopana: 51,7 (16,9)<br><br>Terapia anti-C5: 49,8 (16,7) | Iptacopana: 19 (31%)<br><br>Terapia anti-C5: 11 (31%) | Iptacopana: média 11,9 (DP 9,8)<br><br>Terapia anti-C5: média 13,5 (DP 10,9) | Iptacopana: 9 (15%)<br><br>Terapia anti-C5: 5 (14%) | Desfechos primários: aumento do nível de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL em relação ao basal e nível de hemoglobina de pelo menos 12 g/dL (ambos medidos em pelo menos três de quatro avaliações entre os dias 126 e 168, intervalo escolhido para permitir a investigação de uma resposta hematológica duradoura e demonstrar o efeito real do tratamento com iptacopana ou terapia anti-C5).<br>Desfechos secundários: evitação de transfusão (definida como não receber transfusões de hemácias e não atender aos critérios especificados no protocolo para transfusão entre os dias 14 e 168); mudanças em relação ao basal no nível de hemoglobina, nos escores do questionário FACIT-Fatigue e na contagem absoluta de reticulócitos; a variação percentual em relação ao basal nos níveis de LDH (com cada desfecho de mudança em relação ao basal avaliado usando a média ajustada pelo modelo de quatro visitas [nos dias 126, 140, 154 e 168]); ocorrências de hemólise de escape clínica (definida pelo atendimento de um dos dois critérios clínicos [redução do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL ou sintomas de HPN, como hemoglobinúria macroscópica, crise hemolítica, disfagia ou qualquer outro sinal ou sintoma clinicamente significativo |

| Estudo  | Delineamento do estudo                                 | Indivíduos incluídos no estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervenção, n(%)                                                                            | Comparador, n(%)                                                                                                                     | Tempo de seguimento | Idade média dos indivíduos ± DP em anos                                                       | Sexo masculino, n (%)                             | Duração HPN, mediana (variação) em anos               | Histórico anemia aplásica, n(%)                  | Desfechos avaliados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                      |                     |                                                                                               |                                                   |                                                       |                                                  | associado à HPN], além de níveis elevados de LDH [ $>1,5 \times \text{LSN}$ ]); MAVE e segurança.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PEGASUS | Fase 3, randomizado, aberto, controlado, multicêntrico | Idade $\geq 18$ anos; diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade; nível de hemoglobina $<10,5$ g/dL, apesar do tratamento com doses estáveis de eculizumabe por $\geq 3$ meses antes da triagem; índice de massa corporal $<35,0$ kg/m <sup>2</sup> , reticulócitos $>1,0 \times \text{LSN}$ , plaquetas $>50 \times 10^9/\text{L}$ e neutrófilos $>0,5 \times 10^9/\text{L}$ no momento da triagem. Vacinados contra <i>Neisseria meningitidis</i> tipos A, C, W, Y e B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B nos 2 anos anteriores ou até 2 semanas após o início do tratamento do estudo. | Pegcetacopla: n= 41<br><br>Posologia: administração subcutânea de 1080 mg duas vezes/ semana | Ecuzumabe: n= 39<br><br>Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas (77% dos indivíduos) e 1200mg IV a cada 2 semanas (23% dos indivíduos) | 16 semanas          | Pegcetacopla: mediana 50,2 (intervalo 19–81)<br><br>Ecuzumabe: mediana 47,3 (intervalo 23–78) | Pegcetacopla: 14 (34%)<br><br>Ecuzumabe: 17 (44%) | Pegcetacopla: 6,0 (1–31)<br><br>Ecuzumabe: 9,7 (1–38) | Pegcetacopla: 11 (27%)<br><br>Ecuzumabe: 9 (23%) | Desfecho primário: mudança no nível de hemoglobina do basal até a semana 16.<br><br>Principais desfechos secundários: proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; mudança do basal até a semana 16 na contagem absoluta de reticulócitos, no nível de LDH e no escore da escala FACIT-Fadigue.<br><br>Desfechos de segurança: incidência e gravidade dos EA, incidência de eventos tromboembólicos e as mudanças em relação ao basal nas variáveis laboratoriais e eletrocardiográficas. Hemólise de escape (definida como pelo menos um novo sintoma ou agravamento de sinal ou sintoma de hemólise intravascular - fadiga; hemoglobinúria; dor abdominal; falta de ar [dispneia]; anemia [hemoglobina $<10$ g/dL]; MAVE, incluindo trombose; disfagia; ou disfunção erétil - na presença de LDH elevado $\geq 2 \times \text{LSN}$ , após redução prévia do LDH para $<1,5 \times \text{LSN}$ durante a terapia) |

**CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events do National Cancer Institute; **LDH:** lactato desidrogenase; **LSN:** limite superior de normalidade; **LIN:** limite inferior de normalidade; **MAVE:** evento vascular adverso maior.

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

## APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés

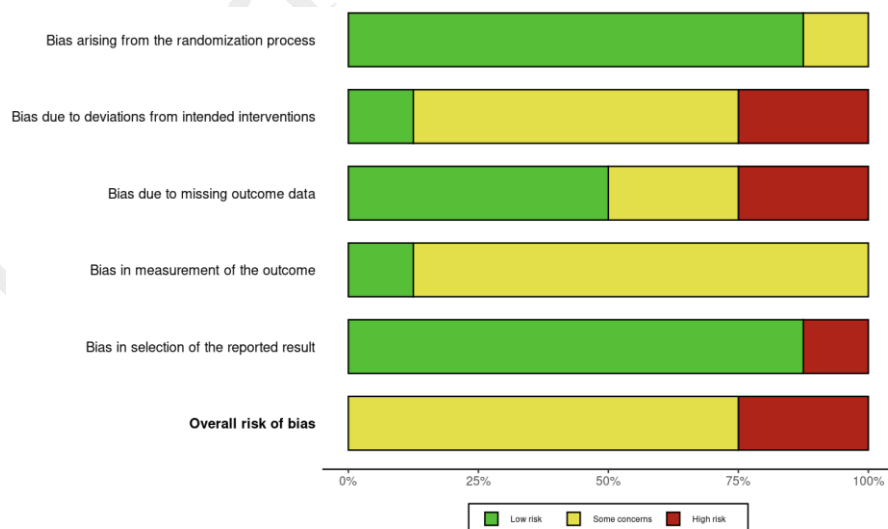
A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida empregando-se a ferramenta *Risk Of Bias 2* (RoB 2). As análises de risco de viés estão detalhadas abaixo, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

|                                 | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|---------------------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                                 | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| APPLY (Peffault de Latour 2024) | +                    | -  | +  | -  | +  | -       |
| COMMODORE 1 (Scheinberg 2024)   | +                    | X  | X  | -  | X  | X       |
| COMMODORE 2 (Röth 2024)         | +                    | -  | +  | -  | +  | -       |
| PEGASUS (Hillmen 2021)          | +                    | -  | -  | -  | +  | -       |
| PRINCE (Wong 2023)              | -                    | X  | X  | -  | +  | X       |
| Study 301 (Lee 2019)            | +                    | -  | +  | -  | +  | -       |
| Study 302 (Kulasekararaj 2019)  | +                    | -  | +  | -  | +  | -       |
| TRIUMPH (Hillmen 2006)          | +                    | +  | -  | +  | +  | -       |

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low

**Figura AP5. 1:** Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, segundo os domínios da ferramenta RoB 2.



**Figura AP5. 2:** Distribuição percentual dos julgamentos de risco de viés por domínio e do risco global, segundo a ferramenta RoB 2.

A análise geral do risco de viés dos estudos selecionados, utilizando a ferramenta RoB 2.0, revela que a maioria das classificações de "*some concerns*" (algumas preocupações) ou "*high risk*" (alto risco) decorre de escolhas de design metodológico e da dinâmica clínica dos pacientes com HPN. A principal causa do rótulo "*some concerns*" deve-se ao design aberto de praticamente todos os estudos, gerando um risco de viés de mensuração para desfechos subjetivos, como FACIT-Fatigue. Ademais, estudos como TRIUMPH e PEGASUS possuíam dados ausentes, justificando o rótulo de "*some concerns*" no D3. Quanto aos fatores que geraram a classificação de alto risco de viés, seriam a alta taxa de escape: no estudo PRINCE, 61% dos pacientes alocados no grupo controle migraram para o grupo de tratamento após eventos que queda de hemoglobina, tornando a comparação direta de longo prazo suscetível a vieses de seleção. Já o estudo COMMODORE 1 apresentou problemas de recrutamento, levando ao encerramento precoce da randomização e não atingindo o tamanho amostral planejado, o que levou à perda de poder estatístico. Esses pontos demonstram que, embora os estudos forneçam dados valiosos, a natureza da doença e a necessidade de oferecer tratamento ativo a pacientes em falha terapêutica muitas vezes comprometem o rigor metodológico ideal exigido pela ferramenta RoB 2.0.

## APÊNDICE 6 - Síntese e análise de dados na meta-análise em rede (NMA)

Frente à lacuna de ensaios clínicos que comparem diretamente todas as intervenções de interesse entre si (ausência de estudos *head-to-head* para todos os pares), conduziram-se meta-análises em rede Bayesianas para comparar a eficácia e segurança de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe e pegcetacoplane. As análises foram conduzidas utilizando a ferramenta Medinsight v6.4.0 (*netmeta package*).<sup>106</sup>

A heterogeneidade e a plausibilidade da premissa de transitividade foram avaliadas por inspeção visual de potenciais modificadores de efeito, como desenho do estudo, tempo de seguimento, idade e histórico de transfusão. As análises focaram na estratificação por subgrupos (*naive* e *experienced*), visto que as características basais (como níveis de LDH e histórico de transfusão) diferem entre eles. Foram conduzidas análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados e investigar potenciais fontes de heterogeneidade e inconsistência nas redes.

Para a apresentação dos efeitos, desfechos dicotômicos foram avaliados por razão de riscos (*risk ratio*), sendo que os desfechos que apresentaram menor número ou ausência de eventos foram avaliados por razão de chances (*odds ratio*) para garantir a viabilidade do cálculo estatístico. Desfechos contínuos foram sumarizados por diferenças de média (*mean difference*). As análises foram apresentadas com intervalos de credibilidade de 95% (ICr 95%). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se o ICr 95% não incluísse o valor 1 para desfechos binários e o valor 0 para desfechos contínuos.

Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios (*random-effects*) para o caso base, visando incorporar a heterogeneidade entre os estudos. Diferentemente do modelo de efeitos fixos, que assume que todos os estudos estimam um único e idêntico tamanho de efeito verdadeiro, o modelo de efeitos aleatórios incorpora a variação entre os estudos causada por diferenças nas características basais das populações e no delineamento, assumindo que o verdadeiro efeito da intervenção varia entre os estudos seguindo uma distribuição normal. Um critério que favorece a utilização do modelo de efeitos fixos é o número pequeno de estudos. Ao mesmo tempo, a abordagem de modelo de efeitos aleatórios é recomendada pela Cochrane para evitar a subestimação da incerteza e fornecer estimativas mais conservadoras e generalizáveis.<sup>107,108</sup>

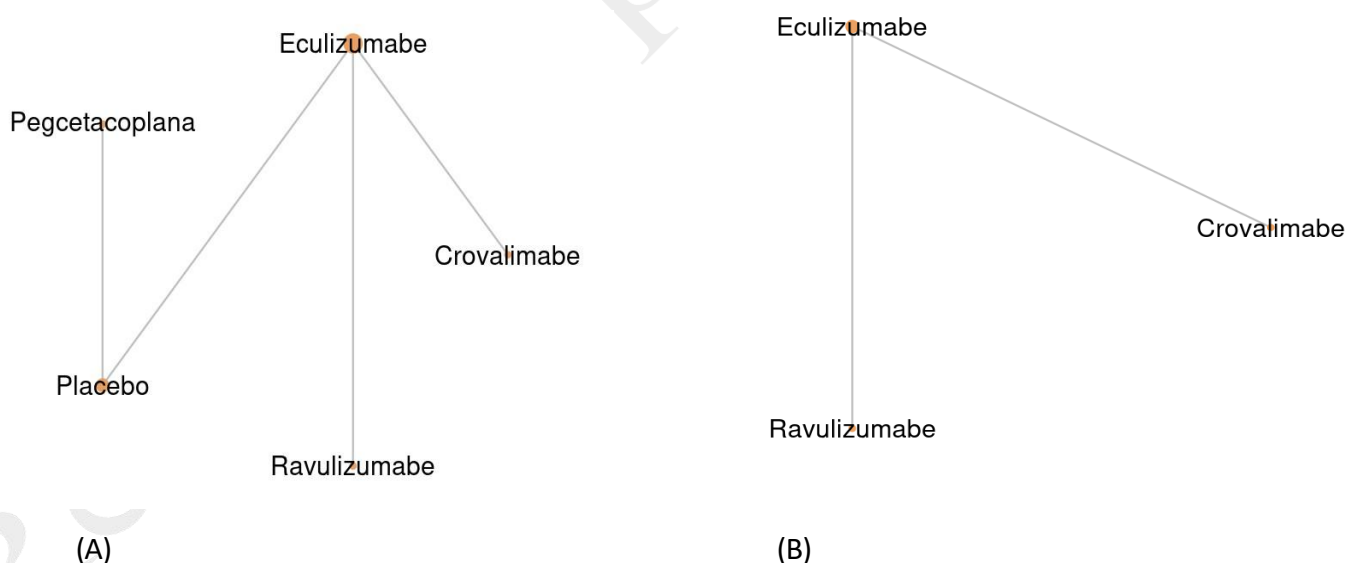
### Geometria da rede

A NMA permite a comparação simultânea de três ou mais intervenções, combinando evidências diretas e indiretas através de um comparador comum, desde que respeitada a premissa de transitividade.<sup>40</sup> Na análise de requisitos de transitividade, os estudos foram avaliados frente a diversidade clínica (caraterísticas da população, intervenções), metodológica (delineamento) e estatística (modificadores de efeito). Dois estudos foram identificados com o potencial de violar a transitividade da rede devido ao perfil basal da população. Os estudos PEGASUS (pegcetacoplane vs.

eculizumabe) e APPLY-PNH (iptacopana vs. Inibidor C5) selecionaram pacientes com resposta subótima ao tratamento prévio para HPN, identificados por anemia residual ( $Hb < 10,5$  g/dL no PEGASUS e  $< 10$  g/dL no APPLY-PNH), apesar do uso de eculizumabe/ravulizumabe, enquanto os demais estudos com pacientes previamente tratados com inibidores C5 (“*experienced*”) recrutaram pacientes clinicamente estáveis. Ainda, o estudo PEGASUS reporta desfechos em um tempo de seguimento mais curto em comparação aos demais estudos (16 semanas versus 24 a 26 semanas). Desta forma, optou-se por analisar os estudos PEGASUS e APPLY-PNH separadamente por não serem comparáveis com os demais.

Os estudos envolvendo pacientes sem tratamento prévio com inibidores de C5 (TRIUMPH, ALXN1210-301, PRINCE, COMMODORE 2) e pacientes previamente tratados (ALXN1210-302, COMMODORE 1) foram considerados suficientemente semelhantes em termos clínicos e metodológicos. Assim, para garantir a conectividade da rede de evidências, o conjunto comparador de síntese da NMA foi composto de eculizumabe, ravulizumabe, pegcetacoplane e crovalimabe, não possibilitando a inclusão de iptacopana. O Quadro AP4.1 sumariza as características clínicas e metodológicas dos estudos avaliados que fundamentam a NMA.

Em termos de comparadores, a população *naïve* é conectada pelo nó “placebo/tratamento padrão” (TRIUMPH e PRINCE) e pelo nó “eculizumabe” (ALXN1210-301 e COMMODORE 2). A população *experienced* é conectada pelo nó “eculizumabe” (ALXN1210-302 e COMMODORE 1) (Figura AP6.1).



**Figura AP6. 1:** Redes de evidência exemplificadas pela comparação de mudança de escore FACIT-Fatigue.

(A) Rede de tecnologias avaliadas em pacientes *naïve*. (B) Rede de tecnologias avaliadas em pacientes *ic5 experienced*.

Destaca-se que o estudo PRINCE se conecta com a rede pelo braço de tratamento padrão versus o braço placebo do estudo TRIUMPH. Os critérios de elegibilidade do estudo indicam manejo clínico similar, com ambos representando “melhor cuidado de suporte” (tratamento padrão), além de perfil populacional com histórico de transfusões semelhante.

O protocolo do TRIUMPH permitia a manutenção de terapias de suporte (como transfusões, anticoagulantes e suplementação) em doses estáveis, sugerindo um manejo clínico comparável ao braço de tratamento padrão do estudo PRINCE.

As comparações viabilizadas na rede incluíram os desfechos de estabilização de hemoglobina (proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina, definida como a prevenção de uma redução  $\geq 2$  g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, na ausência de transfusão), proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea, proporção de pacientes com hemólise de escape (*breakthrough hemolysis*, definida como  $\geq 1$  sintoma novo ou agravamento de sintoma de hemólise intravascular e LDH  $\geq 2 \times$  LSN após redução prévia para  $\leq 1,5 \times$  LSN), diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue, proporção de pacientes com eventos adversos graves, proporção de pacientes com evento vascular adverso maior ou evento trombótico e proporção de pacientes com descontinuação de tratamento devido a eventos adversos.

A avaliação formal de consistência estatística - concordância das evidências diretas e indiretas nas redes - não foi viável devido à topologia da rede de evidências. A rede formou-se predominantemente por conexões em “estrela” ou lineares, caracterizada pela ausência de laços fechados. Desta forma, a validade das estimativas da NMA baseia-se na avaliação da premissa de transitividade.<sup>40</sup> Adicionalmente, foram realizadas análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados e investigar potenciais fontes de heterogeneidade e inconsistência na rede. Estas análises consistiram na exclusão de estudos e na comparação dos estimadores de efeito resultantes versus a análise da rede completa. A abordagem incluiu a segregação por status de tratamento prévio (*naive* ou tratamento prévio) e exclusão do estudo TRIUMPH da rede *naive*, único placebo-controlado e mais antigo (2006) para verificar a alteração de estimativas.

**Quadro AP6. 1:** Análise de transitividade de ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese de evidência.

| Estudo                                             | Braços do Estudo                     | Crítérios de inclusão principais <sup>h</sup>                   | Diagnóstico de HPN (anos)          | Idade                          | Gênero masculino (%) | Raça (asiático) | Peso (kg)                                         | Tratamento prévio               | Hemoglobina (média ± DP g/dL)    | Histórico de transfusões | Histórico de anemia aplásica | Histórico de MAVE | Histórico de transplante | LDH (média ± DP)                            | Tempo de Seguimento (semanas) |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Naive</i>                                       |                                      |                                                                 |                                    |                                |                      |                 |                                                   |                                 |                                  |                          |                              |                   |                          |                                             |                               |
| <b>TRIUMPH</b>                                     | Ecuzumabe vs. Placebo                | Pelo menos 4 transfusões nos 12 meses anteriores                | Md 4,3 (0,9-29,8), 9,2 (0,5-38,5)  | Md 41 (20-85), 35 (18-78)      | 47%, 34%             | NR              | NR                                                | Sem tratamento prévio           | NR                               | 100% <sup>a</sup>        | 14%, 27%                     | 21%, 18%          | NR (Excluído)            | 2.199,7±157,7; 2.258,0 (100% LDH > 5 × LSN) | 26                            |
| <b>ALXN1210-301</b>                                | Ravulizumabe vs. Ecuzumabe           | LDH ≥ 1,5x LSN                                                  | Média 37,9 (14,9); 39,6 (16,7)     | Média 44,8 (15,2), 46,2 (16,2) | 52%, 57%             | 47%, 58%        | NR (exclusão <40 kg)                              | Sem tratamento prévio           | 9,4 (1,46); 9,6 (1,41)           | 83%, 83%                 | 31%, 33%                     | 13,6%, 20,7%      | NR (Excluído)            | 1.633,5 ±778,8, 1.578,3 ±727,1 <sup>e</sup> | 26                            |
| <b>PRINCE</b>                                      | Pegcetacoplane vs. Tratamento padrão | LDH ≥ 1,5x LSN                                                  | Med 3,4 (0,1-27,0), 4,7 (0,1-15,1) | Média 39,5, 46,8               | 54,3%, 55,6%         | 65,6%, 88,9%    | NR                                                | Sem tratamento prévio           | 9,4; 8,7                         | 82,9%, 77,8%             | 14,3%, 27,8%                 | NR                | NR (Excluído)            | 2.151; 1.946                                | 26                            |
| <b>COMMODORE 2</b>                                 | Crovalimabe vs. Ecuzumabe            | LDH ≥ 2x LSN                                                    | NR                                 | Md 36 (18-76), 38 (17-78)      | 57%, 51%             | 74%, 64%        | Md 66,1 (42-140), 62,2 (47-122) (exclusão <40 kg) | Sem tratamento prévio           | 8,7 (1,4); 10,0 (8,8)            | 77%, 74%                 | 39%, 38%                     | 16%, 15%          | NR (Excluído)            | 1.770,6 (790,02), 1.817,5 (829,09)          | 24                            |
| <i>Experienced com estabilidade</i>                |                                      |                                                                 |                                    |                                |                      |                 |                                                   |                                 |                                  |                          |                              |                   |                          |                                             |                               |
| <b>ALXN1210-302</b>                                | Ravulizumabe vs. Ecuzumabe           | LDH ≤ 1,5x LSN<br>Tratamento prévio com Ecuzumabe por ≥ 6 meses | NR                                 | Média 46,6, 48,8               | 52%, 49%             | 24%, 19%        | 72; 73                                            | Tratamento prévio com ecuzumabe | 11,1; 10,9                       | 13%, 12%                 | 35%, 40%                     | NR                | NR (Excluído)            | 228,0 (48,7), 235,2 (49,7)                  | 26                            |
| <b>COMMODORE 1</b>                                 | Crovalimabe vs. Ecuzumabe            | LDH ≤ 1,5x LSN<br>Tratamento prévio com Ecuzumabe por ≥ 6 meses | NR                                 | Média 44,4, 49,5               | 47%, 50%             | 20%, 16%        | 77,0; 76,5                                        | Tratamento prévio com ecuzumabe | 11,0 (7,2-15,3); 10,7 (6,8-14,4) | 23%, 25%                 | 33%, 36%                     | 22%, 23%          | NR (Excluído)            | 249,2; 234,2                                | 24                            |
| <i>Experienced com resposta clínica inadequada</i> |                                      |                                                                 |                                    |                                |                      |                 |                                                   |                                 |                                  |                          |                              |                   |                          |                                             |                               |

|                            |                               |                                                                                                       |                          |                  |          |          |                      |                                      |                    |          |          |                  |               |                          |    |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|----------|----------|----------------------|--------------------------------------|--------------------|----------|----------|------------------|---------------|--------------------------|----|
| <b>PEGASUS<sup>g</sup></b> | Pegcetacopana vs. Eculizumabe | Hb < 10,5 g/dL (anemia persistente)<br>Dose estável de eculizumabe por ≥ 3 meses                      | Med 6 (1-21), 9,7 (1-38) | Média 50,2, 47,3 | 34%, 44% | 12%, 18% | NR (IMC: 26.7, 25.9) | Tratamento prévio com eculizumabe    | 8,7±1,08; 8,7±0,89 | 76%, 74% | 27%, 23% | 31% <sup>f</sup> | NR (Excluído) | 257,5±97,6; 308,6±284,8  | 16 |
| <b>APPLY-PNH</b>           | Iptacopana vs. Anti-C5        | Hb < 10 g/dL (anemia persistente)<br>Tratamento estável com eculizumabe ou ravulizumabe por ≥ 6 meses | 11,9±9,8; 13,5±10,9      | Média 51,7, 49,8 | 31%, 31% | 19%, 20% | NR (IMC: 25.8, 24.5) | Tratamento prévio com inibidor de C5 | 8,9±0,7; 8,9±0,9;  | 56%, 60% | 15%, 14% | 19%, 29%         | NR (Excluído) | 269,1±70,1; 272,7±84,8 c | 24 |

**DP:** desvio-padrão; **Hb:** hemoglobina; **HPN:** hemoglobinúria paroxística noturna; **IC:** intervalo de confiança; **IMC:** índice de massa corporal; **LDH:** lactato desidrogenase; **LSN:** limite superior da normalidade; **MAVE:** eventos vasculares adversos maiores (major adverse vascular events); **Md:** mediana; **NR:** não relatado. *Naive:* Pacientes não tratados previamente com inibidores de complemento C5. *Experienced:* Pacientes previamente tratados com inibidores de C5.

Notas:

COMMODORE 2: critério de exclusão: anemia severa ≤ 7 g/dL, ou ≤ 9 g/dL se muito sintomática

a O estudo TRIUMPH teve como critério restrito de inclusão pacientes que haviam recebido pelo menos 4 transfusões nos 12 meses anteriores. Logo, a taxa de histórico de transfusão é de 100%

b transfusão nos últimos 12 meses

c iptacopana LDH ≥ 2x LSN = 9%, anti C5 LDH ≥ 2x LSN = 6%

d diagnóstico de HPN = refere-se ao tempo desde o diagnóstico de HPN em anos

e ravulizumabe LDH ≥ 3x LSN = 85,6%; eculizumabe LDH ≥ 3x LSN = 86,8%

f Percentual frente ao total da população sem separação de braços de tratamento.

g dose eculizumabe em baseline: braço pegcetacopana com 37% da população e braço eculizumabe com 23% da população em doses superiores ao aprovado em bula (1200 a 1500mg a cada 2 semanas).

h há consistência entre todos os ensaios clínicos da rede no que diz respeito à forma de diagnóstico e confirmação de HPN como critério de inclusão. Também há consistência na exclusão da população com histórico de transplante de medula óssea.

Fonte: elaboração própria.

### Limitações relacionadas à meta-análise em rede

A apresentação da métrica área sob o ranqueamento cumulativo (SUCRA, do inglês *Surface Under the Cumulative Ranking*) foi suprimida nesta análise em consonância com as diretrizes da Cochrane, que alertam que inferências baseadas isoladamente em probabilidades de ranqueamento podem mascarar a variabilidade estatística e a sobreposição dos intervalos de credibilidade.<sup>107,108</sup> Considerando que a rede é composta parcialmente por estudos de não-inferioridade — desenhados para demonstrar não inferioridade e potencial equivalência clínica, e não superioridade — e possui uma estrutura esparsa, a hierarquização probabilística poderia exagerar diferenças de baixa magnitude, favorecendo resultados que são imprecisos. Portanto, priorizou-se a apresentação dos estimadores de efeito acompanhados de seus intervalos de credibilidade, apoiando uma interpretação baseada na magnitude real do efeito e na incerteza da evidência, evitando a falsa percepção de superioridade entre tecnologias estatisticamente indistinguíveis.

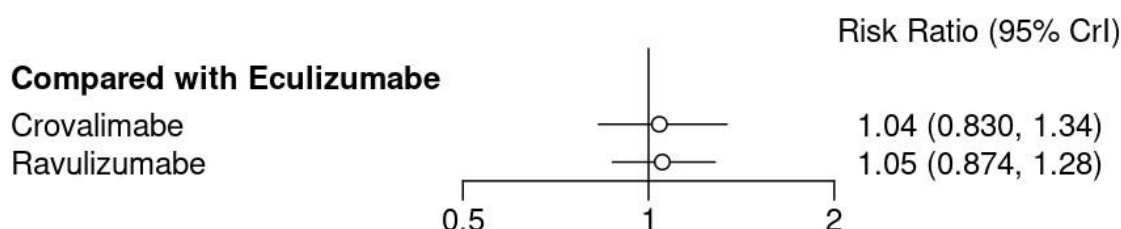
## APÊNDICE 7 - Resultados detalhados da meta-análise em rede (NMA)

### 1. Desfecho de estabilização da hemoglobina

- Definição: Proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina, definida como a prevenção de uma redução  $\geq 2$  g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, na ausência de transfusão.

- Caso base: Bayesiana, Risco relativo, efeitos aleatórios.

#### 1.1 NMA em pacientes *naïve* – Estudos COMMODORE 2 e 301

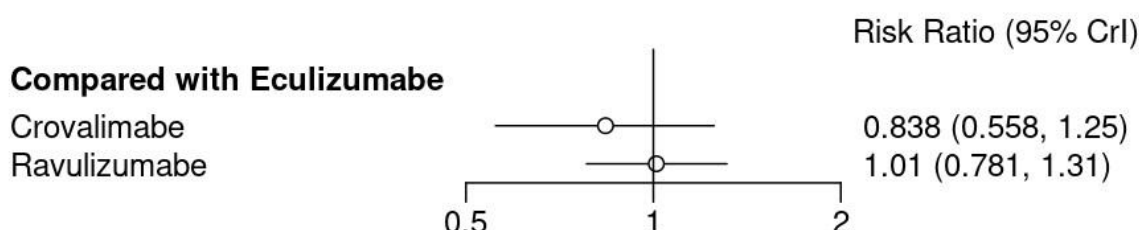


**Figura AP 7. 1:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *naïve* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

**Quadro AP 7. 1:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *naïve* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

|              | Crovalimabe       | Eculizumabe       | Ravulizumabe      |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Crovalimabe  | Crovalimabe       | 0.96 (0.75, 1.2)  | 1.01 (0.74, 1.35) |
| Eculizumabe  | 1.04 (0.83, 1.34) | Eculizumabe       | 1.05 (0.87, 1.28) |
| Ravulizumabe | 0.99 (0.74, 1.35) | 0.95 (0.78, 1.14) | Ravulizumabe      |

#### 1.2 NMA em pacientes *experienced* estáveis – Estudos 302 e COMMODORE 1



**Figura AP7. 2:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

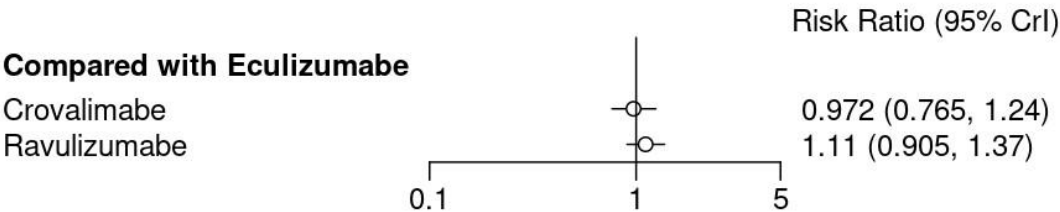
**Quadro AP7. 2:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes experienced com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

|              | Crovalimabe       | Eculizumabe       | Ravulizumabe      |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Crovalimabe  | Crovalimabe       | 1.19 (0.8, 1.79)  | 1.21 (0.75, 1.95) |
| Eculizumabe  | 0.84 (0.56, 1.25) | Eculizumabe       | 1.01 (0.78, 1.31) |
| Ravulizumabe | 0.83 (0.51, 1.34) | 0.99 (0.76, 1.28) | Ravulizumabe      |

2. Desfecho de transfusões evitadas (independência de transfusão)

- Definição: Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea
- Caso base: Bayesiana, Risco relativo, efeitos aleatórios.

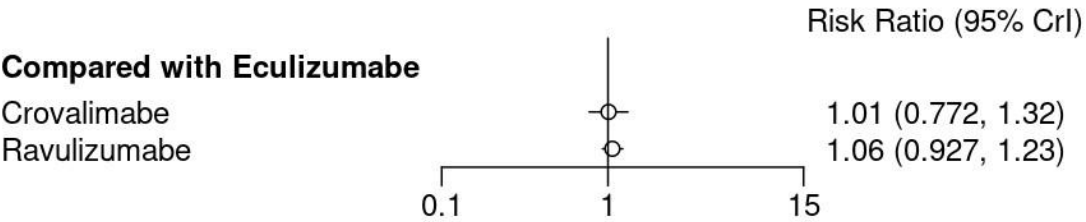
2.1 NMA em pacientes *naïve* - estudos COMMODORE 2, 301



**Figura AP 7. 3:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *naïve* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

**Quadro AP7. 3:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *naïve* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

|              | Crovalimabe       | Eculizumabe      | Ravulizumabe      |
|--------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Crovalimabe  | Crovalimabe       | 1.03 (0.8, 1.31) | 1.14 (0.83, 1.57) |
| Eculizumabe  | 0.97 (0.77, 1.24) | Eculizumabe      | 1.11 (0.9, 1.37)  |
| Ravulizumabe | 0.87 (0.64, 1.21) | 0.9 (0.73, 1.11) | Ravulizumabe      |



**Figura AP7. 4:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

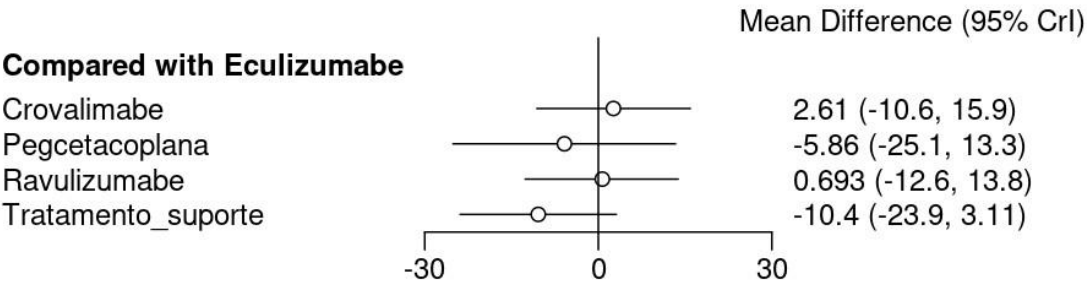
**Quadro AP 7. 4:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

|              | Crovalimabe       | Eculizumabe       | Ravulizumabe      |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Crovalimabe  | Crovalimabe       | 0.99 (0.76, 1.3)  | 1.05 (0.78, 1.43) |
| Eculizumabe  | 1.01 (0.77, 1.32) | Eculizumabe       | 1.06 (0.93, 1.23) |
| Ravulizumabe | 0.95 (0.7, 1.28)  | 0.94 (0.82, 1.08) | Ravulizumabe      |

3. Desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue

- Definição: diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue
- Caso base: Bayesiana, mean difference, efeitos aleatórios.

3.1 NMA em pacientes *naive* - estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

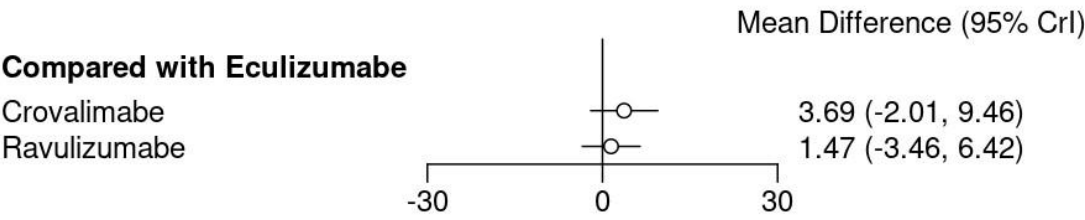


**Figura AP7. 5:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

**Quadro AP7. 5:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes naïve com HPN, dos estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

|                    | Crovalimabe          | Eculizumabe           | Pegcetacoplana        | Ravulizumabe          | Tratamento_suporte    |
|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Crovalimabe        | Crovalimabe          | -2.61 (-15.9, 10.62)  | -8.44 (-31.62, 14.91) | -1.93 (-20.61, 16.82) | -12.99 (-31.71, 5.95) |
| Eculizumabe        | 2.61 (-10.62, 15.9)  | Eculizumabe           | -5.86 (-25.11, 13.34) | 0.69 (-12.63, 13.78)  | -10.38 (-23.88, 3.11) |
| Pegcetacoplana     | 8.44 (-14.91, 31.62) | 5.86 (-13.34, 25.11)  | Pegcetacoplana        | 6.48 (-16.95, 29.69)  | -4.54 (-18.23, 9.21)  |
| Ravulizumabe       | 1.93 (-16.82, 20.61) | -0.69 (-13.78, 12.63) | -6.48 (-29.69, 16.95) | Ravulizumabe          | -11.07 (-29.99, 7.97) |
| Tratamento_suporte | 12.99 (-5.95, 31.71) | 10.38 (-3.11, 23.88)  | 4.54 (-9.21, 18.23)   | 11.07 (-7.97, 29.99)  | Tratamento_suporte    |

3.2 NMA pacientes iC5 *experienced* estáveis – Estudos 302 e COMMODORE 1



**Figura AP7. 6:** Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

**Quadro AP7. 6:** Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

|              | Crovalimabe        | Eculizumabe         | Ravulizumabe        |
|--------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Crovalimabe  | Crovalimabe        | -3.69 (-9.46, 2.01) | -2.22 (-9.75, 5.26) |
| Eculizumabe  | 3.69 (-2.01, 9.46) | Eculizumabe         | 1.47 (-3.46, 6.42)  |
| Ravulizumabe | 2.22 (-5.26, 9.75) | -1.47 (-6.42, 3.46) | Ravulizumabe        |

## APÊNDICE 8 – Resultados detalhados da análise descritiva

Nesta seção, são apresentados de forma descritiva os desfechos clínicos desejáveis e indesejáveis que não foram contemplados na síntese quantitativa por meta-análise em rede. As informações das fases controladas dos ensaios clínicos randomizados foram complementados com as evidências de acompanhamento de longo prazo reportados nos estudos de extensão e análises *post hoc*.

### Efeitos desejáveis

- Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

**Tabela AP8.1:** Resultados dos desfechos desejáveis em pacientes *naive*.

| Desfecho                                     | Intervenção vs. Comparador                                  | Efeito % (n/n total)              | Diferença (IC 95%)         | Evidência complementar                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Normalização de LDH (LDH ≤ LSN)</b>       |                                                             |                                   |                            |                                                                                                                                                              |
|                                              | Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301) <sup>a</sup>      | 53,6% vs. 49,4%                   | OR 1,19 (0,80 a 1,77)      | OLE 26-52 semanas: R-R 43,5% (54/124); E-R 40,3% (48/119)<br>OLE até 2 anos: 48,2% (108/224)                                                                 |
|                                              | Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) <sup>b</sup> | 65,7% (23/35) vs. 0% (0/18)       | 55,9 p.p. (36,8 a 75,0)    | OLE 2,5-3 anos: mediana mantida < LSN na coorte PRINCE                                                                                                       |
| <b>Controle de hemólise (LDH ≤ 1,5x LSN)</b> |                                                             |                                   |                            |                                                                                                                                                              |
|                                              | Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)                   | NR                                | -                          | OLE até 2 anos: controle sustentado do LDH (≤1,5 x LSN) mantido por 90,6% (n=203) dos pacientes no Estudo 301<br>OLE até 6 anos: manutenção média < 1,5x LSN |
|                                              | Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2) <sup>c</sup>      | 79,3% vs. 79,0%                   | OR 1,02 (0,57 a 1,82)      |                                                                                                                                                              |
| <b>Independência de Transfusão</b>           |                                                             |                                   |                            |                                                                                                                                                              |
|                                              | Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)                           | 51,2% (22/43) vs. 0% (0/44)       | 51,2 p.p. (34,7 a 65,4) #  | -                                                                                                                                                            |
|                                              | Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)                   | 73,6% (92/125) vs. 66,1% (80/121) | 6,8 p.p. (-4,66 a 18,14)   | OLE: 52 semanas: R-R 76,6% e E-R 67,2%<br>OLE até 2 anos: 73,3% dos pacientes <i>naive</i><br>OLE até 6 anos: total 53,9%                                    |
|                                              | Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)                   | 65,7% (88/134) vs. 68,1% (47/69)  | -2,8 p.p. (-15,67 a 11,14) | COMPOSER OLE 3 anos: 75,0% (33/44) da coorte conjunta permaneceu livre de transfusão <sup>d</sup>                                                            |
|                                              | Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)              | 91,4% (32/35) vs. 5,6% (1/18)     | 72,4 p.p. (55,8 a 89,0)    | OLE 2,5-3 anos: 66,5% com independência de transfusão cumulativa em 2,5 anos na coorte PRINCE                                                                |

**NR:** não reportado **OLE:** Open-Label Extension; **OR:** Odds Ratio; **R-R:** braço Ravulizumabe-Ravulizumabe; **E-R:** braço Eculizumabe-Ravulizumabe; Estudo 301: estudo ALXN1210-301; **LSN:** limite superior da normalidade; **LDH:** lactato desidrogenase; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.:** pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento. Os dados do desfecho de independência de transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea) são apresentados descritivamente para todos os estudos que o avaliaram, uma vez que apenas os ensaios COMMODORE 2 e Estudo 301 obtiveram convergência estatística na modelagem da meta-análise em rede.

Os valores na coluna "Diferença" referem-se à diferença absoluta ajustada de proporções (em pontos percentuais) entre os grupos de intervenção e controle, quando disponíveis no estudo. Quando indicado, o valor apresentado refere-se à razão de chances (OR - Odds Ratio). # Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero.<sup>109,110</sup> Os estudos 301 (ALXN1210-301) e COMMODORE 2 não reportam o número absoluto de eventos para os desfechos de LDH. Estes foram avaliados como proporção contínua ao longo de semanas, portanto os percentuais refletem a prevalência ajustada ao longo do tempo por meio de modelo estatístico multivariado.

<sup>a</sup> Desfecho: prevalência ajustada de LDH  $\leq 1 \times$  ULN (considerando 246 U/L) no período do dia 29 ao dia 183 (semana 26).

<sup>b</sup> Desfecho: LDH  $\leq 1 \times$  LSN (considerando 226 U/L) na ausência de transfusões na semana 26.

<sup>c</sup> Desfecho: proporção média de pacientes mantendo LDH  $\leq 1,5 \times$  LSN no período da semana 5 a semana 25.

<sup>d</sup> A população do estudo COMPOSER é composta de pacientes naïve (n=18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n=26). Os desfechos de eficácia em longo prazo são reportados pelos autores de forma agregada para a coorte conjunta.

Fonte: OLE 26-52 semanas - Schrezenmeier et al., 2020<sup>45</sup>; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022<sup>46</sup>; OLE 2,5-3 anos - De Castro et al., 2025<sup>53</sup>; COMPOSER OLE 3 anos - Roth et al., 2023<sup>49</sup>; OLE até 6 anos - Kulasekararaj et al., 2025<sup>47</sup>.

- Indivíduos *experienced* (com tratamento prévio) estáveis

**Tabela AP8.2:** Resultados dos desfechos desejáveis em pacientes *experienced*.

| Desfecho                                                           | Intervenção vs. Comparador | Efeito % (n/n total)            | Diferença (IC 95%)                  | Evidência complementar                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Normalização de LDH (LDH <math>\leq</math> LSN)</b>             |                            |                                 |                                     |                                                                                                                              |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302) <sup>a</sup>             |                            | 66,0% (64/97) vs. 59,2% (58/98) | 6,8 p.p. (-6,7 a 19,9) <sup>#</sup> | OLE até 2 anos: normalização do LDH atingida ou mantida por 56,5% (96 pacientes) do total da coorte do estudo 302            |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)                          |                            | NR                              | -                                   |                                                                                                                              |
| <b>Controle de hemólise (LDH <math>\leq 1,5 \times</math> LSN)</b> |                            |                                 |                                     |                                                                                                                              |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)                          |                            | NR                              | -                                   | OLE até 2 anos: 94,7% (161 pacientes da coorte global)                                                                       |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1) <sup>b</sup>             |                            | 92,9% vs. 93,7%                 | OR 0,88 (IC 95% 0,28 a 2,77)        | COMPOSER OLE 3 anos: Ambas as coortes demonstraram controle; 80% a 100% da população total manteve LDH $\leq 1,5 \times$ LSN |

**NR:** não reportado; **OLE:** Open-Label Extension; **OR:** Odds Ratio; Estudo 302: estudo ALXN1210-302; **LSN:** limite superior da normalidade; **LDH:** lactato desidrogenase; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.:** pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento. Os valores na coluna "Diferença" referem-se à diferença absoluta ajustada de proporções (em pontos percentuais) entre os grupos de intervenção e controle, quando disponíveis no estudo. Quando indicado, o valor apresentado refere-se à razão de chances (OR - Odds Ratio). # Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero.<sup>109,110</sup>

<sup>a</sup> Desfecho: prevalência ajustada de LDH  $\leq 1 \times$  ULN (considerando 246 U/L) no período do dia 29 ao dia 183 (semana 26).

<sup>b</sup> Desfecho: proporção média de pacientes mantendo LDH  $\leq 1,5 \times$  LSN no período da semana 5 a semana 25.

Fonte: COMPOSER - Roth et al., 2023<sup>49</sup>; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022<sup>46</sup>; OLE até 6 anos - Kulasekararaj et al., 2025<sup>47</sup>.

**Efeitos indesejáveis**

- Indivíduos *naïve* (sem tratamento prévio)

**Tabela AP8.3:** Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *naïve*.

| Desfecho                                | Intervenção vs. comparador | Efeito % (n/n total) | Diferença Absoluta (IC 95%) | Evidência complementar |
|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ocorrência de hemólise de escape</b> |                            |                      |                             |                        |
| Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)       |                            | NR                   | -                           |                        |

|                                                        |                                  |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301) <sup>i</sup> | 4,0% (5/125) vs. 10,7% (13/121)  | -6,7 p.p. (-13,9 a -0,1) <sup>i</sup> | OLE 26-52 semanas: R-R 3,2% (4/124) vs. R-E 1,6% (2/119) <sup>a</sup><br>OLE até 2 anos (incidência cumulativa): 6,2% (15/243) sem associação à perda de controle do C5 <sup>b</sup><br>OLE até 6 anos <sup>c</sup> : 14,8% (36/244). Reportados 94 eventos, taxa de 1,0 por 10 pacientes-ano. |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2) <sup>j</sup> | 10,4% (14/134) vs. 14,5% (10/69) | -4,0 p.p. (-15,0 a 5,0)               | COMPOSER OLE 3 anos: 11,4% (5/44) na população total <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                              |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)         | NR                               | -                                     | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 28,8% (15/52); PEGASUS e PRINCE 28,0% (37/132)                                                                                                                                                                                                                          |

## MAVE

|                                                |                               |                        |                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)              | NR                            | -                      | OLE 102 semanas <sup>e</sup> : redução da taxa de eventos tromboembólicos de 7,37 para 1,07 por 100 pacientes-ano |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)      | 1,6% (2/125) vs. 0,8% (1/121) | 0,8 p.p. (-3,1 a 4,9)  | OLE até 6 anos <sup>c</sup> : 4,5% (11/244); 1,4 eventos a cada 100 pacientes-ano                                 |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)      | 0,7% (1/135) vs. 1,4% (1/69)  | -0,7 p.p. (-7,1 a 2,8) | COMPOSER OLE 3 anos: 2,3% (1/44) na população total <sup>f</sup>                                                  |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | NR                            | -                      | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 0% (0/52); PEGASUS e PRINCE 2,3% (3/132)                                                   |

## Eventos trombóticos

|                                                |                             |                         |                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)              | 0,0% (0/43) vs. 2,5% (1/40) | -2,5 p.p. (-12,9 a 6,0) | OLE 102 semanas <sup>e</sup> : ocorrência de 3 eventos tromboembólicos (taxa de incidência de 1,07 eventos por 100 pacientes-ano), uma redução relativa de 85% e uma redução absoluta de 6,3 eventos por 100 pacientes-ano. |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)      | NR                          | -                       | -                                                                                                                                                                                                                           |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)      | NR                          | -                       | -                                                                                                                                                                                                                           |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | 0,0% (0/46) vs. 0,0% (0/18) | nnnn (-17,6 a 7,7)      | -                                                                                                                                                                                                                           |

## Eventos adversos graves

|                                           |                                 |                          |                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)         | 9,3% (4/43) vs. 20,5% (9/44)    | -11,2 p.p. (-26,3 a 4,3) | -                                                    |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301) | 8,8% (11/125) vs. 7,4% (9/121)  | 1,4 p.p. (-5,8 a 8,5)    | -                                                    |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2) | 10,4% (14/135) vs. 13,0% (9/69) | -2,7 p.p. (-13,4 a 6,0)  | COMPOSER OLE 3 anos: 33,0% (6/18) na população naïve |

|                                                |                                 |                            |                                                                       |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | 8,7% (4/46)<br>vs. 16,7% (3/18) | -8,0 p.p.<br>(-31,1 a 7,9) | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 51,9% (27/52); PEGASUS e PRINCE 55,3% (73/132) |
|------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|

#### Eventos adversos graves relacionados ao tratamento

|                                                |                                          |                          |                                                                   |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Ecilizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)              | 0,0% (0/43)<br>vs. 0,0% (0/40)           | 0,0 p.p.<br>(-8,8 a 8,2) | -                                                                 |
| Ravulizumabe vs. Ecilizumabe (Estudo 301)      | NR                                       | -                        | OLE até 6 anos: 7,4% (18/244)                                     |
| Crovalimabe vs. Ecilizumabe (COMMODORE 2)      | 3% (4/135)<br>vs. 1,4% (1/69)            | 1,5 p.p.<br>(-5,1 a 6,1) | COMPOSER OLE 3 anos: 6,0% (1/18) na população naive               |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | 0% (0/46) vs. Não aplicável <sup>h</sup> | -                        | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 1,9% (1/52); PEGASUS e PRINCE 4,5% (6/132) |

#### Descontinuação por evento adverso

|                                                |                                  |                           |                                                                     |
|------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Ecilizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)              | 0,0% (0/43)<br>vs. 0,0% (0/40)   | 0,0 p.p.<br>(-8,8 a 8,2)  | -                                                                   |
| Ravulizumabe vs. Ecilizumabe (Estudo 301)      | 0,0% (0/125)<br>vs. 0,0% (1/121) | -0,8 p.p.<br>(-4,5 a 2,2) | -                                                                   |
| Crovalimabe vs. Ecilizumabe (COMMODORE 2)      | 0,7% (1/135)<br>vs. 1,4% (1/69)  | -0,7 p.p.<br>(-7,1 a 2,8) | COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/18) na população naive                   |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | 0,0% (0/46)<br>vs. 0,0% (0/18)   | 0,0 p.p.<br>(-17,6 a 7,7) | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 1,9% (1/52); PEGASUS e PRINCE 12,9% (17/132) |

#### Mortalidade

|                                                |                                  |                            |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecilizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)              | 0,0% (0/43)<br>vs. 0,0% (0/40)   | 0,0 p.p.<br>(-8,8 a 8,2)   | -                                                                                                                             |
| Ravulizumabe vs. Ecilizumabe (Estudo 301)      | 0,0% (0/125)<br>vs. 0,8% (1/121) | -0,8 p.p.<br>(-4,5 a 2,2)  | OLE até 6 anos (população estudos 301 e 302) <sup>d</sup> : 4 óbitos, sendo todos considerados não relacionados ao tratamento |
| Crovalimabe vs. Ecilizumabe (COMMODORE 2)      | 1,5% (2/135)<br>vs. 1,4% (1/69)  | 0,1 p.p.<br>(-6,4 a 4,0)   | COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/18) na população naive                                                                             |
| Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE) | 2,8% (1/35)<br>vs. 0,0% (0/18)   | -2,7 p.p.<br>(-23,0 a 9,8) | OLE 2,5-3 anos: PRINCE 7,7% (4/52); PEGASUS e PRINCE 3,8% (5/132) <sup>g</sup>                                                |

**NR:** não reportado; **MAVE:** evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLE:** Open-Label Extension; **R-R:** braço Ravulizumabe-Ravulizumabe; **E-R:** braço Ecilizumabe-Ravulizumabe; **Estudo 301:** estudo ALXN1210-301; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.:** pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

<sup>a</sup> Nenhum dos eventos de hemólise de escape nesta fase de extensão esteve associado a níveis subótimos de inibição do complemento (C5 livre  $\geq 0,5$  µg/mL).

<sup>b</sup> Dos 25 eventos totais ocorridos na extensão, 9 (36,0%) estiveram associados a eventos infecciosos documentados (como sintomas gripais, infecção por influenza A, infecção do trato urinário) e nenhum (onde a medição estava disponível) esteve associado à perda de controle do C5).

<sup>c</sup> Dados analisados referentes ao período de extensão no subgrupo do estudo 301 (acompanhamento de até 6 anos).

<sup>d</sup> Dados analisados em conjunto referentes ao período de extensão dos estudos 301 (acompanhamento de até 6 anos) e 302 (acompanhamento de até 4 anos).

<sup>e</sup> OLE dos estudos TRIUMPH, SHEPHERD e piloto de fase 2 com duração planejada de 102 semanas, apresentando resultado agregado da população dos três estudos. Como o estudo de extensão ainda estava em andamento no momento do corte de dados (novembro de 2006), o acompanhamento não é apresentado em semanas fixas para todos, mas sim mensurado pela exposição cumulativa, totalizando 281 pacientes-ano de tratamento real com o eculizumabe.

<sup>f</sup> População do estudo COMPOSER dividida entre pacientes que nunca haviam recebido inibidores de C5 (naive, n = 18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n = 26). Quando referida “população total”, o artigo reportou apenas o resultado agregado do desfecho. O único MAVE relatado foi um infarto do miocárdio, considerado não relacionado ao medicamento.

<sup>g</sup> No grupo PRINCE, houve 4 óbitos (choque séptico no contexto de falência de medula óssea, parada cardíaca súbita, hemorragia pulmonar e hemorragia gastrointestinal com choque hipovolêmico). Nenhum dos óbitos foi considerado relacionado à pegcetacoplane pelos investigadores.

<sup>h</sup> Para o braço controle do estudo PRINCE, a relação com o medicamento não se aplica por se tratar apenas de tratamento de suporte. Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero.<sup>109,110</sup>

<sup>i</sup> Estudo de não inferioridade indicou resultado não inferior de ravulizumabe vs. eculizumabe para o desfecho de hemólise de escape. Estimativas reportadas por Lee, 2019 indicam diferença -6,7 p.p. (IC 95% -14,21 a 0,18, p < 0,06).<sup>12</sup>

<sup>j</sup> No estudo COMMODORE 2 (Röth et al., 2024), a hemólise de escape foi avaliada como um desfecho secundário e submetida a teste estatístico formal de hipótese, a diferença ponderada de proporções entre os tratamentos crovalimabe versus eculizumabe foi de -3,9 pontos percentuais (IC 95% -14,8 a 5,3), abaixo da margem de não inferioridade pré-especificada de 20%.

Fonte: OLE 26-52 semanas - Schrezenmeier et al., 2020<sup>45</sup>; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022<sup>46</sup>; OLE até 6 anos - Kulasekararaj et al., 2025<sup>47</sup>; COMPOSER - Roth et al., 2023<sup>49</sup>; OLE com TRIUMPH - Hillmen et al., 2007<sup>54</sup>; OLE 2,5-3 anos - De Castro et al., 2025<sup>53</sup>

- Indivíduos *experienced* (com tratamento prévio) estáveis

**Tabela AP8.4:** Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *experienced* estáveis ao tratamento prévio.

| Desfecho                                                  | Intervenção vs. Comparador | Efeito % (n)                  | Diferença Absoluta (IC 95%)           | Evidência complementar                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ocorrência de hemólise de escape</b>                   |                            |                               |                                       |                                                                                                       |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302) <sup>d</sup>    |                            | 0,0% (0/97) vs. 5,1% (5/98)   | -5,1 p.p. (-11,4 a -0,3) <sup>d</sup> | OLE até 4 anos <sup>a</sup> : 7,8% (15/191); reportados 18 eventos, taxa de 1,0 por 30 pacientes-ano. |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1) <sup>e</sup>    |                            | 10,3% (4/39) vs. 13,5% (5/37) | -3,3 p.p. (-19,0 a 12,1) <sup>e</sup> | COMPOSER OLE 3 anos: 11,4% (5/44) na população total <sup>b</sup>                                     |
| <b>MAVE</b>                                               |                            |                               |                                       |                                                                                                       |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)                 |                            | 0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)   | 0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)                 | OLE até 4 anos <sup>a</sup> : 1,6% (3/192); 0,7 eventos a cada 100 pacientes-ano                      |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)                 |                            | 0,0% (0/39) vs. 2,7% (1/37)   | -2,7 p.p. (-13,8 a 6,5)               | COMPOSER OLE 3 anos: 2,3% (1/44) na população total <sup>b</sup>                                      |
| <b>Eventos trombóticos</b>                                |                            |                               |                                       |                                                                                                       |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)                 |                            | 0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)   | 0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)                 | -                                                                                                     |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)                 |                            | NR                            | -                                     | -                                                                                                     |
| <b>Eventos adversos graves</b>                            |                            |                               |                                       |                                                                                                       |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)                 |                            | 4,1% (4/97) vs. 8,2% (8/98)   | -4,0 p.p. (-11,6 a 3,2)               | -                                                                                                     |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)                 |                            | 14% (6/44) vs. 2% (1/42)      | 11,3 p.p. (-1,0 a 24,5)               | COMPOSER OLE 3 anos: 31% (8/26)                                                                       |
| <b>Eventos adversos graves relacionados ao tratamento</b> |                            |                               |                                       |                                                                                                       |
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)                 |                            | NR                            | -                                     | OLE até 2 anos (estudos 301 e 302) <sup>c</sup> : 2,3% (10/434)<br>OLE até 6 anos: 2,1% (4/192)       |

|                                           |                             |                       |                                |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1) | 0,0% (0/44) vs. 0,0% (0/42) | 0,0 p.p. (-8,4 a 8,0) | COMPOSER OLE 3 anos: 4% (1/26) |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------|

#### Descontinuação por evento adverso

|                                           |                             |                       |                                                                                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302) | 0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98) | 0,0 p.p. (-3,8 a 3,8) | OLE até 4 anos <sup>a</sup> : 0,5% (1/192), evento considerado não relacionado ao tratamento |
| Crovalimabe vs.                           | 0,0% (0/44) vs.             | 0,0 p.p.              |                                                                                              |

|                           |             |              |                                |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------------------------|
| Eculizumabe (COMMODORE 1) | 0,0% (0/42) | (-8,4 a 8,0) | COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/26) |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------------------------|

#### Mortalidade

|                  |  |  |                                                               |
|------------------|--|--|---------------------------------------------------------------|
| Ravulizumabe vs. |  |  | OLE até 6 anos (população estudos 301 e 302) <sup>b</sup> : 4 |
|------------------|--|--|---------------------------------------------------------------|

|                          |                             |                       |                                                                 |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Eculizumabe (Estudo 302) | 0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98) | 0,0 p.p. (-3,8 a 3,8) | óbitos, sendo todos considerados não relacionados ao tratamento |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|

|                 |                 |          |  |
|-----------------|-----------------|----------|--|
| Crovalimabe vs. | 0,0% (0/44) vs. | 0,0 p.p. |  |
|-----------------|-----------------|----------|--|

|                           |             |              |                                |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------------------------|
| Eculizumabe (COMMODORE 1) | 0,0% (0/42) | (-8,4 a 8,0) | COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/26) |
|---------------------------|-------------|--------------|--------------------------------|

**NR:** não reportado; **MAVE:** evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLE:** Open-Label Extension; **Estudo 302:** estudo ALXN1210-302; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.:** pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero.<sup>109,110</sup>

<sup>a</sup> Dados analisados referentes ao período de extensão no subgrupo do estudo 302 (acompanhamento de até 4 anos). Considerando os eventos agregados dos estudos 301 e 302, cerca de 38,4% (43 eventos) ocorreram devido a gatilhos que amplificam o complemento (como infecções, cirurgias ou gravidez) e apenas 2 eventos (1,8%) ao longo de todos os 6 anos de estudo foram causados por inibição subótima do C5.

<sup>b</sup> População do estudo COMPOSER dividida entre pacientes que nunca haviam recebido inibidores de C5 (naive, n = 18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n = 26). Quando referida “população total”, o artigo reportou apenas o resultado agregado do desfecho.

<sup>c</sup> Dados analisados em conjunto referentes ao período de extensão dos estudos 301 (acompanhamento de até 6 anos) e 302 (acompanhamento de até 4 anos).

<sup>d</sup> Estudo de não inferioridade indicou resultado não inferior de ravulizumabe vs. eculizumabe para o desfecho de hemólise de escape. Estimativas reportadas por Kulasekararaj, 2019 indicam diferença eculizumabe-ravulizumabe de +5,1 p.p. (IC 95% -8,89 a 18,99) em vez de diferença ravulizumabe-eculizumabe.<sup>38</sup>

<sup>e</sup> No estudo COMMODORE 1, sem poder estatístico, a avaliação de hemólise de escape foi conduzida como um desfecho exploratório. O resultado descritivo reportado por Scheinberg, 2024 indicam diferença crovalimabe-eculizumabe de -3,5 p.p. (IC 95% -19,2 a 11,7) calculada utilizando pesos Mantel-Haenszel e método de Newcombe estratificado.

Fonte: OLE até 6 anos/ OLE até 4 anos - Kulasekararaj et al., 2025<sup>47</sup>; COMPOSER - Roth et al., 2023<sup>49</sup>; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022<sup>46</sup>

- Indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada

**Tabela AP8.5:** Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *experienced* com resposta inadequada ao tratamento prévio.

| Desfecho | Intervenção vs. Comparador | Efeito % (n) | Diferença Absoluta (IC 95%) | Evidência complementar |
|----------|----------------------------|--------------|-----------------------------|------------------------|
|----------|----------------------------|--------------|-----------------------------|------------------------|

Ocorrência de hemólise de escape

|                    |             |                             |
|--------------------|-------------|-----------------------------|
| Pegcetacoplana vs. | 9,8% (4/41) | -13,3 p.p.<br>(-29,7 a 3,2) |
| Eculizumabe        | vs. 23,1%   |                             |
| (PEGASUS)          | (9/39)      |                             |

Análise post-hoc PEGASUS (48 semanas): 24,0% (19/80) com eventos de hemólise <sup>a</sup>  
OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 18% (7/38) vs. Ecu-Peg 21% (8/39)  
OLE 307: 21,9% (14/64)

OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 27,5% (22/80); PEGASUS e PRINCE 28,0% (37/132).<sup>b</sup>

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)<sup>e</sup> 3,2% (2/62)  
vs. 17,1%  
(6/35) -13,9 p.p.  
(-29,6 a -2,0)

-

## MAVE

Pegcetacopana vs.  
Eculizumabe  
(PEGASUS)

-

-

OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 3% (1/38) vs. Ecu-Peg 3% (1/39)<sup>c</sup>  
OLE 307: 0% (0/64)<sup>d</sup>  
OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 3,8% (3/80); PEGASUS e PRINCE 2,3% (3/132)

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)

1,6% (1/62)  
vs. 0,0%  
(0/35)

1,6 p.p.  
(-8,4 a 8,6)

-

## Eventos trombóticos

Pegcetacopana vs.  
Eculizumabe  
(PEGASUS)

0,0% (0/41)  
vs. 0,0%  
(0/39)

0,0 p.p.  
(-9,0 a 8,6)

-

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)

-

-

-

## Eventos adversos graves

Pegcetacopana vs.  
Eculizumabe  
(PEGASUS)

17,1%  
(7/41) vs.  
15,4%  
(6/39)

1,7 p.p.  
(-15,0 a 18,0)

OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 21,0% (8/38) vs. Ecu-Peg 25,6% (10/39)  
OLE 307: 25,0% (16/64)  
OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 57,5% (46/80); PEGASUS e PRINCE 55,3% (73/132)

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)

14% (5/35)  
vs. 10%  
(6/62)

4,6 p.p.  
(-8,1 a 20,6)

-

## Eventos adversos graves relacionados ao tratamento

Pegcetacopana vs.  
Eculizumabe  
(PEGASUS)

-

-

OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): 5,2% (4/77) na coorte total  
OLE 307: 0% (0/64)  
OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 6,3% (5/80); PEGASUS e PRINCE 4,5% (6/132)

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)

-

-

## Descontinuação por evento adverso

Pegcetacopana vs.  
Eculizumabe  
(PEGASUS)

7,3% (3/41)  
vs. 0,0%  
(0/39)

7,3 p.p.  
(-2,9 a 19,4)

OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 7,9% (3/38) vs. Ecu-Peg 18% (7/39)  
OLE 307: 3,1% (2/64)

Iptacopana vs.  
Inibidor de C5  
(APPLY-PNH)

0,0% (0/62)  
vs. 0,0%  
(0/35)

0,0 p.p.  
(-9,9 a 5,8)

## Mortalidade

Pegcetacopana vs.

E  
c  
u

I  
l  
i  
z

umabe (PEGASUS)

0,0% (0/41)  
vs. 0,0% (0/39)

0,0 p.p.  
(-9,0 a 8,6)

OLP  
PEGA  
SUS  
(sem  
anas  
17 a  
48): 1  
óbito  
não  
relaci  
onad  
o  
(Peg-  
Peg,  
COVI  
D-19)  
OLE 307:  
0% (0/64)  
na coorte  
PEGASUS

OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 1,3% (1/80); PEGASUS e PRINCE 3,8% (5/132)

|                |             |              |
|----------------|-------------|--------------|
| Iptacopana vs. | 0,0% (0/62) |              |
| Inibidor de C5 | vs. 0,0%    | 0,0 p.p.     |
| (APPLY-PNH)    | (0/35)      | (-9,9 a 5,8) |

**MAVE:** evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLP:** Open-Label Period; **OLE:** Open-Label Extension; **Peg-Peg:** pacientes que continuaram tratamento com pegcetacopana por 32 semanas; **Ecu-Peg:** pacientes que fizeram a transição na semana 16 (28 semanas de pegcetacopana); **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.:** pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

<sup>a</sup> Considerando incidência de eventos de hemólise. Não foi identificada uma definição formal predefinida no protocolo do estudo para o que constituiria um evento de hemólise. Os episódios foram avaliados com base no relato de evento adverso. Os autores avaliaram retrospectivamente as alterações nos níveis de hemoglobina e LDH utilizando os valores dos exames laboratoriais coletados. Observou-se que na em 86% das vezes os eventos adversos relatados pelos médicos também foram acompanhados por elevações de LDH  $\geq 2 \times$  LSN, quando o valor de LDH estava disponível, e quedas acentuadas de hemoglobina (média de redução de 3,0 g/dL durante a crise)

<sup>b</sup> Dos 62 eventos totais documentados, 51,6% foram considerados graves, 40,3% moderados e 8,1% leves.

<sup>c</sup> Ambos eventos considerados não relacionados ao tratamento

<sup>d</sup> No estudo de extensão 307-OLE, não foram reportados novos eventos trombóticos (MAVEs) na população global de 137 pacientes avaliados. Esta extensão acompanhou os pacientes por um tempo mediano adicional de 48 semanas e incluiu 64 pacientes originados do ensaio PEGASUS (o qual, por sua vez, consistiu em 48 semanas prévias de tratamento, divididas em 16 semanas de fase controlada e 32 semanas de fase aberta).

Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero. <sup>109,110</sup>

<sup>e</sup> Eventos de hemólise de escape foram reportados como evento adverso no estudo APPOINT-PNH. A comparação iptacopana vs. inibidor de C5 na ocorrência de hemólise de escape favoreceu o braço iptacopana. A razão de taxas anualizadas ajustada foi de 0,1 (IC 95% 0,0 a 0,6;  $p = 0,006$ ), indicando uma redução de 90% na taxa de eventos em favor de iptacopana.

Fonte: Análise post-hoc PEGASUS (48 semanas) - Peffault de Latour et al., 2024<sup>51</sup>; OLP PEGASUS (semanas 17 a 48) - Peffault de Latour et al., 2022<sup>50</sup>; OLE 307 - Patriquin et al., 2024<sup>52</sup>

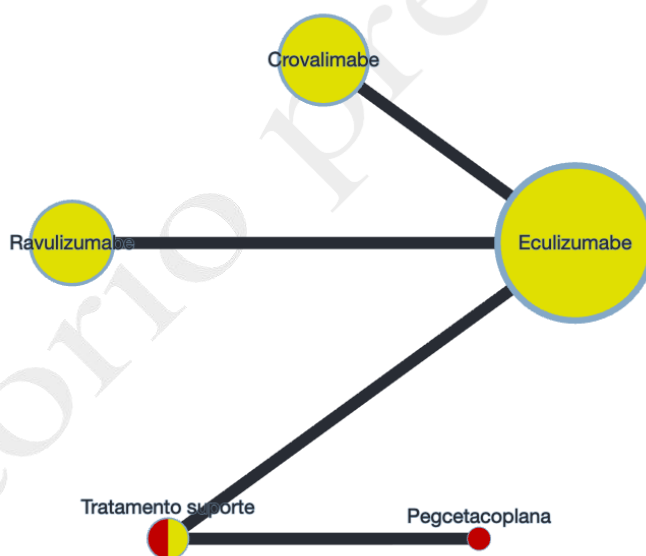
## APÊNDICE 9 – Confiança nas estimativas das meta-análises em rede – CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis)

São apresentadas as análises de confiança nas estimativas por desfecho e tipo de população.

### Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea

#### - População naive

O nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo. Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés, conforme apresentado por meio da análise pelo RoB v2.0. O viés de relato foi classificado como "Não detectado". Embora a rede seja baseada exclusivamente em ensaios financiados pela indústria e possam suscitar suspeitas de viés de publicação, a verificação cruzada com registros dos estudos (via [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) não identificou discrepâncias entre os protocolos e os artigos publicados. Adicionalmente, a área de HPN conta com estudos de registros prospectivos, cujos achados de mundo real não desviam das conclusões apontadas pelos ensaios clínicos randomizados.



**Figura AP9.1:** Diagrama da rede de evidências para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população naive.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Na dimensão evidência indireta (*indirectness*), considerou-se as variáveis modificadoras de efeito de cada estudo para a classificação como "algumas preocupações" nas comparações com pegcetacoplana. A transitividade exige que os

pacientes em todos os ensaios sejam clinicamente semelhantes e que os modificadores de efeito estejam distribuídos de forma equilibrada. A classificação com "algumas preocupações" baseia-se em fatores que podem influenciar a comparabilidade da rede devido ao histórico de transfusão. O estudo TRIUMPH definiu que todos os pacientes incluídos fossem dependentes de transfusão (mínimo de 4 transfusões nos 12 meses anteriores), em contraste aos demais estudos (PRINCE, COMMODORE 2 e Estudo 301). Ainda, o estudo PRINCE (pegcetacopiana) utilizou como braço controle o tratamento de suporte (transfusões, corticosteroides, suplementos), enquanto o estudo pivotal do eculizumabe (TRIUMPH) utilizou estritamente placebo. Para que o estudo PRINCE se conecte ao restante da rede via estudo TRIUMPH, assume-se metodologicamente que "Placebo" é equivalente a "Tratamento de Suporte", visto que pacientes do estudo TRIUMPH também estariam utilizando cuidados de suporte. Entretanto, a diferença temporal entre TRIUMPH e PRINCE implica a evolução no manejo suporte da doença e limiares para transfusão, o que aumenta a incerteza indireta na rede.

Para a avaliação de imprecisão, os intervalos de confiança para as estimativas de efeito cruzaram a linha de nulidade e a faixa de equivalência clínica. Devido a esta amplitude nos intervalos de confiança, todas as comparações foram classificadas como “grandes preocupações”. A avaliação de heterogeneidade foi limitada pela estrutura da rede, em que os intervalos de predição possuem menor confiabilidade. Pela diretriz do CINeMA, a heterogeneidade só gera níveis adicionais de preocupação quando o intervalo de predição cruza limites clínicos que levariam a uma conclusão diferente daquela já apontada pelo intervalo de confiança. Assim, a amplitude adicional dos intervalos de predição não altera a conclusão sobre o efeito. Dessa forma, o domínio de heterogeneidade foi classificado como "Sem preocupações" em todas as comparações, assumindo-se que a variabilidade não explicada já foi capturada no julgamento de imprecisão. Para análises não geradas pela ferramenta online do CINeMA, foi realizada avaliação externa (contribuição de estudos conforme análise de viés, evidência indireta, heterogeneidade).

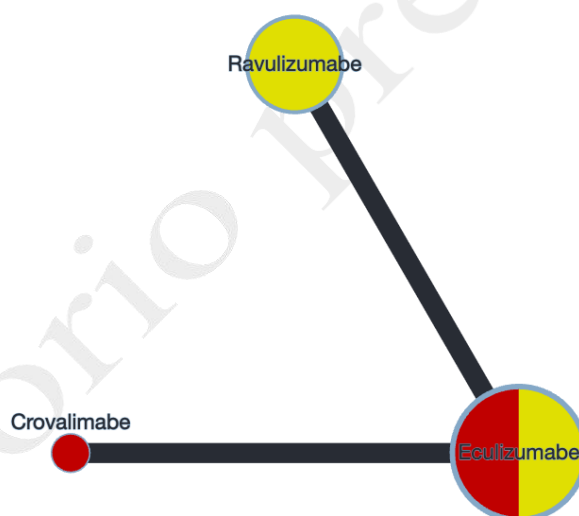
**Quadro AP9.1:** Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população naive.

| Comparação                     | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta   | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência          | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------|
| <i>Evidência mista</i>         |                   |                      |                |                      |                      |                  |                      |                    |                             |
| Crovalimabe vs. Eculizumabe    | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe   | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| <i>Evidência indireta</i>      |                   |                      |                |                      |                      |                  |                      |                    |                             |
| Crovalimabe vs. Pegcetacopiana | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |

|                               |   |                      |               |                      |                      |                  |                      |             |                             |
|-------------------------------|---|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe  | - | Algumas preocupações | Não detectado | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixo | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Pegcetacopla  | - | Grandes preocupações | Não detectado | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixo | Imprecisão ; viés do estudo |
| Pegcetacopla vs. Ravulizumabe | - | Grandes preocupações | Não detectado | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixo | Imprecisão ; viés do estudo |

### - População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *experienced*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.



**Figura AP9.2:** Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *experienced*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

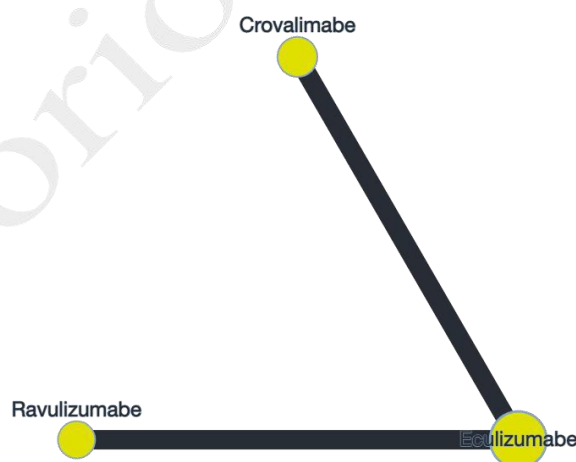
**Quadro AP9.2:** Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população experienced.

| Comparação                   | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência      | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe  | 1                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |

## Proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina

### - População *naive*

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de estabilização de hemoglobina na população *naive*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.



**Figura AP9.3:** Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *naive*.

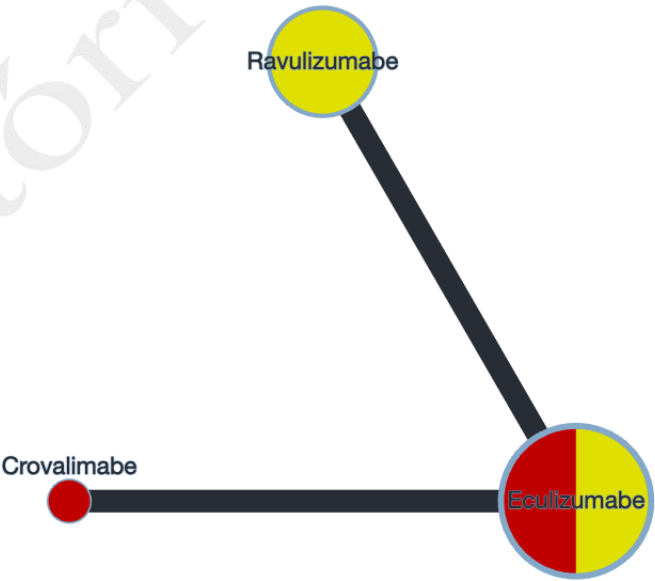
Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

**Quadro AP9.3:** Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população naïve.

| Comparação                   | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência      | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe  | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe | -                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |

- População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de estabilização de hemoglobina na população *experienced*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.



**Figura AP9.4:** Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *experienced*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

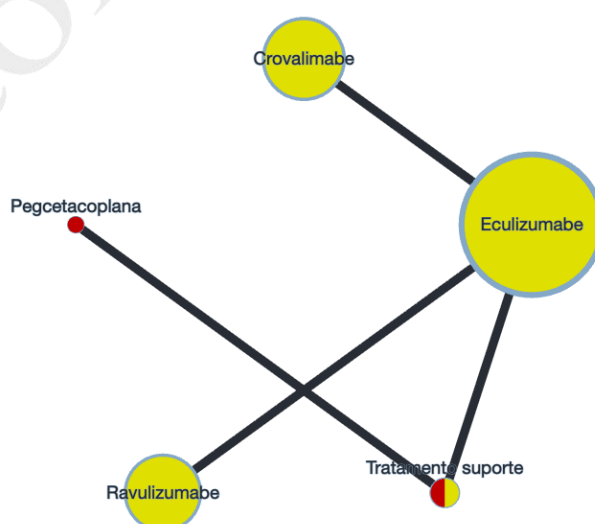
Quadro AP9.4: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população experienced.

| Comparação                   | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência      | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe  | 1                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |

## Diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue

### - População *naive*

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *naive*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.



**Figura AP9.5:** Rede de evidência para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *naive*.

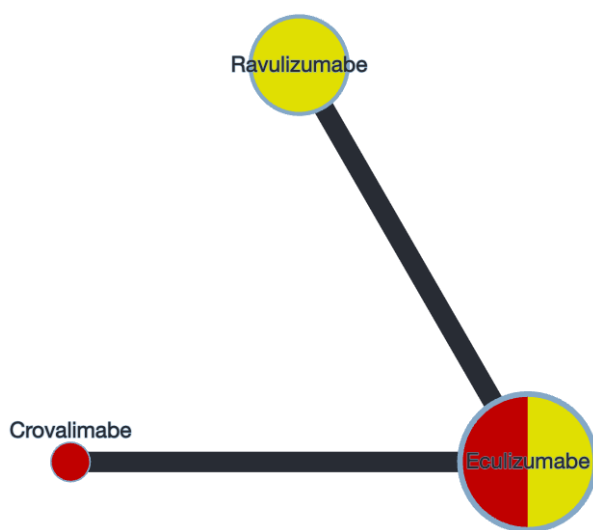
Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

**Quadro AP9.5:** Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população naive.

| Comparação                      | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta   | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência          | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|--------------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe     | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe    | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Pegcetacopiana  | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe    | -                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações     | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações     | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Pegcetacopiana  | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Pegcetacopiana vs. Ravulizumabe | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Algumas preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Algumas preocupações | Muito baixa        | Imprecisão ; viés do estudo |

#### - População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *experienced*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.



**Figura AP9.6:** Rede de evidência para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população experienced.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

**Quadro AP9.6:** Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *experienced*.

| Comparação                   | Número de estudos | Viés do estudo       | Viés de relato | Evidência indireta | Imprecisão           | Heterogeneidade  | Incoerência      | Nível de confiança | Motivo(s) para rebaixamento |
|------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|
| Crovalimabe vs. Eculizumabe  | 1                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Eculizumabe vs. Ravulizumabe | 1                 | Algumas preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |
| Crovalimabe vs. Ravulizumabe | -                 | Grandes preocupações | Não detectado  | Sem preocupações   | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Muito baixo        | Imprecisão ; viés do estudo |

## APÊNDICE 10 – GRADE dos desfechos não analisados na NMA

A aplicação do sistema GRADE para a avaliação da qualidade da evidência é importante para complementar os achados da meta-análise em rede. Focamos principalmente em estudos e desfechos nos quais a síntese quantitativa encontrou limitações técnicas ou metodológicas, como os estudos PRINCE e TRIUMPH.

Ademais, analisamos os estudos PEGASUS e APPLY-PNH por avaliarem uma subpopulação específica de pacientes experientes com anemia residual, o que exigiu sua separação das NMAs para preservar a transitividade. Os desfechos críticos selecionados para essa análise, incluindo estabilização de hemoglobina, controle da hemólise (LDH), melhora na fadiga pelo escore FACIT-Fatigue e ocorrência de eventos tromboembólicos (MAVEs), refletem os pilares do controle clínico e do benefício percebido pelo paciente. Esta avaliação individualizada é necessária não apenas para suprir as lacunas da NMA, mas também para expor as fragilidades das evidências diretas na HPN, que frequentemente são classificadas com baixa ou muito baixa certeza devido ao alto risco de viés em desenhos abertos, à imprecisão severa decorrente de amostras reduzidas e a potenciais vieses de seleção causados por altas taxas de *crossover*/ escape nos braços controle.

**Quadro AP 10.1:** Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo PRINCE (Pegcetaciplana comparado a Tratamento de suporte)

| Avaliação da certeza da evidência                                      |                               |                          |                |                    |                          | Nº de pacientes      |                | Efeito                   | Certeza da evidência        | Importância                                             |                                      |         |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| Nº dos estudos                                                         | Delineamento do estudo        | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Outras considerações | Pegcetacoplana | Tratamento de suporte    | Relativo (95% CI)           |                                                         |                                      |         |
| Estabilização de Hemoglobina (seguimento: 26 semanas; avaliado com: %) |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 30/35 (85.7%)  | 0/18 (0.0%) <sup>d</sup> | RR 32.19 (2.08 para 497.92) | 82 mais por 100 (de 68 mais para 95 mais) <sup>e</sup>  | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
| Independência de transfusão (seguimento: 26 semanas)                   |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 32/35 (91.4%)  | 1/18 (5.6%)              | RR 16.46 (2.44 para 110.85) | 86 mais por 100 (de 72 mais para 100 mais) <sup>e</sup> | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
| Normalização de LDH (seguimento: 26 semanas)                           |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 23/35 (65.7%)  | 0/18 (0.0%) <sup>d</sup> | RR 24.80 (1.59 para 386.28) | 63 mais por 100 (de 46 mais para 80 mais) <sup>e</sup>  | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
| Eventos Adversos Graves                                                |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 4/46 (8.7%)    | 3/18 (16.7%)             | RR 0.52 (0.12 para 2.10)    | 80 menos por 1.000 (de 147 menos para 183 mais)         | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
| MAVE                                                                   |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 0/46 (0.0%)    | 0/18 (0.0%)              | não estimável               |                                                         | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
| Descontinuação por evento adverso                                      |                               |                          |                |                    |                          |                      |                |                          |                             |                                                         |                                      |         |
| 1                                                                      | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c</sup> |                      | 0/46 (0.0%)    | 0/18 (0.0%)              | não estimável               |                                                         | ⊕○○○<br>Muito baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio  
Explicações

- a. O estudo PRINCE possuía uma alta taxa de escape, com 61% dos pacientes alocados no grupo controle migrando para o grupo de tratamento após eventos de queda de hemoglobina, tornando a comparação direta de longo prazo suscetível a vieses de seleção.
- b. O uso de "tratamento padrão" (suporte) como comparador em vez de um inibidor ativo (como eculizumabe) dificulta a generalização para cenários onde terapias C5 já são o padrão
- c. amostra muito reduzida: N=53 no PRINCE
- d. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.
- e. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos

Quadro AP 10.2: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo TRIUMPH (Eculizumabe comparado a Placebo)

| Avaliação da certeza da evidência                     |                               |                    |                |                    |                    |               |               |              | Efeito                         |                                                           | Certeza da evidência           | Importância |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|---------------|---------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Delineamento                                          |                               |                    |                | Evidência          |                    | Outras        |               |              | Relativo                       | Absoluto                                                  |                                |             |
| Ne dos estudos                                        | do estudo                     | Risco de viés      | Inconsistência | indireta           | Imprecisão         | considerações | Eculizumabe   | Placebo      | (95% CI)                       | (95% CI)                                                  |                                |             |
| Estabilização de hemoglobina (seguimento: 26 semanas) |                               |                    |                |                    |                    |               |               |              |                                |                                                           |                                |             |
| 1                                                     | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> |               | 21/43 (48.8%) | 0/44 (0.0%)  | RR 43.97<br>(2.74 para 703.88) | 48 mais por 100<br>(de 33 mais para 63 mais) <sup>d</sup> | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO     |
| Independência de Transfusão (seguimento: 26 semanas)  |                               |                    |                |                    |                    |               |               |              |                                |                                                           |                                |             |
| 1                                                     | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> |               | 22/43 (51.2%) | 0/44 (0.0%)  | RR 46.02<br>(2.87 para 735.56) | 50 mais por 100<br>(de 35 mais para 65 mais) <sup>d</sup> | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO     |
| FACIT-Fadigue (seguimento: 26 semanas)                |                               |                    |                |                    |                    |               |               |              |                                |                                                           |                                |             |
| 1                                                     | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> |               | 43            | 44           | -                              | MD 10.43 pontos mais<br>(3.11 mais para 23.92 mais)       | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO     |
| Efeitos Adversos Graves                               |                               |                    |                |                    |                    |               |               |              |                                |                                                           |                                |             |
| 1                                                     | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> |               | 4/43 (9.3%)   | 9/44 (20.5%) | RR 0.45<br>(0.15 para 1.36)    | 113 menos por 1.000<br>(de 174 menos para 74 mais)        | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO     |

Descontinuação por evento adverso

|   |                               |                    |           |                    |                    |  |             |             |               |  |                                |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|--------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> |  | 0/43 (0.0%) | 0/40 (0.0%) | não estimável |  | ⊕⊕○○<br>Baixa <sup>a,b,c</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|--------------------------------|---------|

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

Explicações

a. Possuía dados ausentes, justificando o rótulo de "some concerns" no D3.

b. Foi rebaixado em 1 nível devido ao ano do estudo (2006), o que pode gerar diferenças no manejo de suporte; e os limiares de transfusão daquela época podem diferir da prática clínica atual.

c. tamanho amostral reduzido (N=87)

d. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.

e. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos

### Quadro AP 10.3: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo 301 (Ravulizumabe comparado a Eculizumabe)

| Avaliação da certeza da evidência |                        |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |             | Efeito            |                   | Certeza da evidência | Importância |
|-----------------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Nº dos estudos                    | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Ravulizumabe    | Eculizumabe | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |                      |             |

Eventos Adversos Graves

|   |                               |                    |           |           |                    |  |               |              |                                       |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|---------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 11/125 (8.8%) | 9/121 (7.4%) | <b>RR 1.183</b><br>(0.500 para 2.750) | <b>14 mais por 1.000</b><br>(de 37 menos para 130 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|---------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

Eventos Vasculares

|   |                               |                    |           |           |                    |  |              |              |                                        |                                                       |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|--------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 2/125 (1.6%) | 1/121 (0.8%) | <b>RR 1.936</b><br>(0.177 para 21.074) | <b>8 mais por 1.000</b><br>(de 7 menos para 166 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|--------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

Descontinuação por Evento Adverso

|   |                               |                    |           |           |                    |  |                           |              |                                       |                                                       |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|---------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 0/125 (0.0%) <sup>c</sup> | 1/121 (0.8%) | <b>RR 0.322</b><br>(0.013 para 7.840) | <b>6 menos por 1.000</b><br>(de 8 menos para 57 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|---------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

Trombose

|   |                               |                    |           |           |                    |  |              |              |                                        |                                                       |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|--------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 2/125 (1.6%) | 1/121 (0.8%) | <b>RR 1.936</b><br>(0.177 para 21.070) | <b>8 mais por 1.000</b><br>(de 7 menos para 166 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|--------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

LDH

|   |                               |                    |           |           |                    |  |  |  |                                      |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--|--|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  |  |  | <b>OR 1.19</b><br>(0.80 para 177.00) | <b>1 menos por 1.000</b><br>(de 177 menos para 1 menos) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--|--|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explicações

a. Delineamento aberto

b. pequeno tamanho amostral, amplo Intervalo de Confiança

c. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.

**Quadro AP 10.4:** Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo COMMODORE 2 (Crovalimabe comparado a Eculizumabe em pacientes naive)

| Avaliação da certeza da evidência |                        |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |             | Efeito            |                   | Certeza da evidência | Importância |
|-----------------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Nº dos estudos                    | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Crovalimabe     | Eculizumabe | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |                      |             |

Eventos Adversos Graves

|   |                               |                    |           |           |                    |  |                |              |                                    |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|----------------|--------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 14/135 (10.4%) | 9/69 (13.0%) | <b>RR 0.80</b><br>(0.36 para 1.76) | <b>26 menos por 1.000</b><br>(de 83 menos para 99 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|----------------|--------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

Descontinuação por Evento Adverso

|   |                               |                    |           |           |                    |  |              |             |                                    |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 1/135 (0.7%) | 1/69 (1.4%) | <b>RR 0.51</b><br>(0.03 para 8.04) | <b>7 menos por 1.000</b><br>(de 14 menos para 102 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

#### Eventos Vasculares / Trombóticos

|   |                               |                    |           |           |                    |  |              |             |                                    |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 1/135 (0.7%) | 1/69 (1.4%) | <b>RR 0.51</b><br>(0.03 para 8.04) | <b>7 menos por 1.000</b><br>(de 14 menos para 102 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|--------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

#### Hemolise de Escape

|   |                               |                    |           |           |                    |  |                   |                  |                                    |                                                         |                                 |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 14/134<br>(10.4%) | 10/69<br>(14.5%) | <b>RR 0.72</b><br>(0.33 para 1.53) | <b>41 menos por 1.000</b><br>(de 97 menos para 77 mais) | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explicações

a. Estudo aberto

b. Número total de eventos pequeno em relação ao total da amostra

**Quadro AP 10.5:** Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo COMMODORE 1 (Crovalimabe comparado a Eculizumabe em pacientes Experienced)

| Avaliação da certeza da evidência |                               |                          |                |                    |                          | Nº de pacientes      |              | Efeito       |                                | Certeza da                                      | Importância                        |         |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Nº dos estudos                    | Delineamento do estudo        | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Outras considerações | Crovalimabe  | Eculizumabe  | Relativo (95% CI)              | Absoluto (95% CI)                               | evidência                          |         |
| Eventos Adversos Graves           |                               |                          |                |                    |                          |                      |              |              |                                |                                                 |                                    |         |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       |                      | 6/44 (13.6%) | 1/42 (2.4%)  | RR 5.72 (0.71 para 45.58)      | 112 mais por 1.000 (de 7 menos para 1.000 mais) | Muito Baixa (⊕○○○) <sup>-a,b</sup> | CRÍTICO |
| Descontinuação por EA             |                               |                          |                |                    |                          |                      |              |              |                                |                                                 |                                    |         |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | Muito grave <sup>c</sup> |                      | 0/0          | 0/0          | não estimável                  |                                                 | Muito Baixa (⊕○○○) <sup>-a,b</sup> | CRÍTICO |
| Eventos vasculares / trombóticos  |                               |                          |                |                    |                          |                      |              |              |                                |                                                 |                                    |         |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       |                      | 0/44 (0.0%)  | 1/42 (2.4%)  | RR 0.3185 (0.0130 para 7.6070) | 16 menos por 1.000 (de 24 menos para 157 mais)  | Muito Baixa (⊕○○○) <sup>-b</sup>   | CRÍTICO |
| Hemólise de escape                |                               |                          |                |                    |                          |                      |              |              |                                |                                                 |                                    |         |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       |                      | 4/39 (10.3%) | 5/37 (13.5%) | RR 0.7589 (0.2200 para 2.6100) | 33 menos por 1.000 (de 105 menos para 218 mais) | Muito Baixa (⊕○○○) <sup>-a,b</sup> | CRÍTICO |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explicações

a. O estudo apresentou problemas de recrutamento, levando ao encerramento precoce da randomização e não atingindo o tamanho amostral planejado, o que levou à perda de poder estatístico. Estudo aberto.

b. Rebaixado em um nível devido à imprecisão grave, por ter baixo número total de eventos e intervalos de confiança muito amplos que cruzam a linha de nulidade e os limiares de decisão clínica.

c. Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

**Quadro AP 10.6:** Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo 302 (Ravulizumabe comparado a Eculizumabe em pacientes Experienced)

| Avaliação da certeza da evidência |                               |                    |                |                    |                          |                      | Nº de pacientes |             | Efeito                         |                                                  | Certeza da                          | Importância |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------------|-----------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos                    | Delineamento do estudo        | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Outras considerações | Ravulizumabe    | Eculizumabe | Relativo (95% CI)              | Absoluto (95% CI)                                | evidência                           |             |
| Eventos adversos graves           |                               |                    |                |                    |                          |                      |                 |             |                                |                                                  |                                     |             |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       |                      | 4/97 (4.1%)     | 8/98 (8.2%) | RR 0.505<br>(0.157 para 1.622) | 40 menos por 1.000<br>(de 69 menos para 51 mais) | Baixa (⊕⊕○○) - <sub>a,b</sub>       | CRÍTICO     |
| Eventos vasculares / trombóticos  |                               |                    |                |                    |                          |                      |                 |             |                                |                                                  |                                     |             |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>c</sup> |                      | 0/96 (0.0%)     | 0/95 (0.0%) | não estimável                  |                                                  | Muito Baixa (⊕○○○) - <sub>a,c</sub> | CRÍTICO     |
| Descontinuação por evento adverso |                               |                    |                |                    |                          |                      |                 |             |                                |                                                  |                                     |             |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>c</sup> |                      | 0/97 (0.0%)     | 0/98 (0.0%) | não estimável                  |                                                  | Muito Baixa (⊕○○○) - <sub>a,c</sub> | CRÍTICO     |
| Hemólise de escape                |                               |                    |                |                    |                          |                      |                 |             |                                |                                                  |                                     |             |
| 1                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       |                      | 0/97 (0.0%)     | 5/98 (5.1%) | RR 0.091<br>(0.005 para 1.630) | 46 menos por 1.000<br>(de 51 menos para 32 mais) | Baixa (⊕⊕○○) - <sub>a,b</sub>       | CRÍTICO     |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explicações

a. Rebaixado em um nível devido ao delineamento aberto (open-label), que pode influenciar o relato de eventos adversos e sintomas de hemólise.

b. Rebaixado em um nível devido ao baixo número de eventos e intervalo de confiança que cruza a nulidade.

c. Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

**Quadro AP 10.7: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo APPLY-PNH (Iptacopana comparado a Inibidor de C5)**

| Avaliação da certeza da evidência                                                                |                               |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes |                          | Efeito                                   |                                                             | Certeza da evidência         | Importância |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos                                                                                   | Delineamento do estudo        | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Iptacopana      | Inibidor de C5           | Relativo (95% CI)                        | Absoluto (95% CI)                                           |                              |             |
| Normalização de Hemoglobina ≥12g/dL sem transfusões (seguimento: 24 semanas)                     |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 42/62 (67.7%)   | 0/35 (0.0%)              | RR 48.57 (3.08 para 765.79) <sup>c</sup> | 66 mais por 100 (de 53 mais para 78 mais) <sup>d</sup>      | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |
| Independência de transfusão (seguimento: 24 semanas)                                             |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 59/62 (95.2%)   | 14/35 (40.0%)            | RR 2.38 (1.57 para 3.58)                 | 55 mais por 100 (de 23 mais para 100 mais) <sup>d</sup>     | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |
| Escore FACIT-Fadigue (seguimento: 24 semanas)                                                    |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 62              | 35                       | -                                        | MD 8.3 pontos mais alto (5.3 mais alto para 11.3 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |
| Variação percentual média nos níveis de LDH (pacientes já eram estáveis (seguimento: 24 semanas) |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 62              | 35                       | -                                        | MD 1.1 menos (10 menos para 3.4 mais)                       | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |
| Incidência de Eventos Vasculares (seguimento: 24 semanas; avaliado com: episódios)               |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 1/62 (1.6%)     | 0/35 (0.0%) <sup>c</sup> | RR 1.71 (0.07 para 40.99)                | 0 menos por 100 (de 4 menos para 6 mais) <sup>d</sup>       | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |
| Incidência de Eventos Adversos Graves (seguimento: 24 semanas; avaliado com: eventos)            |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |                          |                                          |                                                             |                              |             |
| 1                                                                                                | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 6/62 (9.6%)     | 5/35 (14.3%)             | RR 0.677 (0.22 para 2.05)                | 4 menos por 100 (de 18 menos para 9 mais) <sup>d</sup>      | ⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a,b</sup> | CRÍTICO     |

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

Explicações

a. Desenho aberto (open-label), embora os desfechos laboratoriais sejam objetivos

b. Tamanho amostral reduzido (N=97 total)

c. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.

d. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos e correção de 0.5 quando eventos nulos

**Quadro AP 10.8:** Avaliação da certeza da evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo PEGASUS (Pegcetacoplana comparado a Eculizumabe)

| Avaliação da certeza da evidência                                    |                               |                    |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes |              | Efeito                       |                                                                | Certeza da evidência               | Importância |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|--------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos                                                       | Delineamento do estudo        | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Pegcetacoplana  | Eculizumabe  | Relativo (95% CI)            | Absoluto (95% CI)                                              |                                    |             |
| Normalização de Hemoglobina (seguimento: 16 semanas)                 |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |              |                              |                                                                |                                    |             |
| 1                                                                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 14/41 (34.1%)   | 0/39 (0.0%)  | RR 27.61 (1.70 para 703.00)  | 33 mais por 100 (de 48 menos para 18 menos) <sup>c</sup>       | Baixa (⊕⊕○○) <sub>-a,b</sub>       | CRÍTICO     |
| Independência de transfusão (seguimento: 16 semanas)                 |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |              |                              |                                                                |                                    |             |
| 1                                                                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 35/41 (85.4%)   | 6/39 (15.4%) | RR 5.540 (2.629 para 11.710) | 70 mais por 100 (de 54 mais para 85 mais) <sup>c</sup>         | Baixa (⊕⊕○○) <sub>-a,b</sub>       | CRÍTICO     |
| Escore FACIT-FATIGUE (seguimento: 16 semanas)                        |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |              |                              |                                                                |                                    |             |
| 1                                                                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 41              | 39           | -                            | MD 11.9 pontos mais alto (5.49 mais alto para 18.25 mais alto) | Muito Baixa (⊕○○○) <sub>-a,b</sub> | CRÍTICO     |
| Variação percentual média nos níveis de LDH (seguimento: 16 semanas) |                               |                    |                |                    |                    |                      |                 |              |                              |                                                                |                                    |             |
| 1                                                                    | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> |                      | 41              | 39           | -                            | MD 5 U/L menor (0 para 0 )                                     | Baixa (⊕⊕○○) <sub>-a,b</sub>       | CRÍTICO     |

Incidência de Eventos Vasculares Maiores (seguimento: 16 semanas)

|   |                               |                    |           |           |                          |  |             |             |               |  |                            |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|----------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | Muito grave <sup>d</sup> |  | 0/41 (0.0%) | 0/39 (0.0%) | não estimável |  | Muito Baixa (⊕○○○)<br>-a,b | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|----------------------------|---------|

Hemólise de Escape (seguimento: 16 semanas)

|   |                               |                    |           |           |                    |  |             |              |                                |                                                                   |                  |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 4/41 (9.8%) | 9/39 (23.1%) | RR 0.420<br>(0.141 para 1.260) | <b>13 menos por 100</b><br>(de 29 menos para 3 mais) <sup>c</sup> | Baixa (⊕⊕○○)-a,b | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------|---------|

Eventos Trombóticos

|   |                               |                    |           |           |                    |  |             |             |               |  |                            |         |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|----------------------------|---------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>b</sup> |  | 0/41 (0.0%) | 0/39 (0.0%) | não estimável |  | Muito Baixa (⊕○○○)<br>-a,b | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--|-------------|-------------|---------------|--|----------------------------|---------|

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

Explicações

a. Possuía dados ausentes, gerando o rótulo de "some concerns" no D3.

b. O tamanho da amostra é reduzido (N=80), os intervalos de confiança são amplos.

c. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos e correção de continuidade de 0.5 quando eventos nulos

d. Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

## APÊNDICE 11 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, 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*: foram utilizadas as palavras-chaves:

- i. ["\"pegcetacoplan\""];
- ii. ["\"iptacopan\""];
- iii. ["\"ravulizumab\""] e
- iv. ["\"crovalimab\""]

(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.

### i) **Pegcetacoplana (Empaveli®)**

As patentes PI0619023, BR112013028816 e BR112015011244 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. 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.

**TABELA AP 11.1:** 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 <sup>(a)</sup> |
| BR112013028816             | Análogos de compstatina, composição que os compreende e uso dos mesmos                                                           | Apellis pharmaceuticals, INC. (US)                  | 11/05/2032        | Formulação <sup>(a)</sup> |
| BR112015011244             | Análogos de compstatina de ação prolongada, método de fabricação e uso dos mesmos, bem como composição de qualidade farmacêutica | Apellis pharmaceuticals, INC. (US)                  | 15/11/2033        | Formulação <sup>(a)</sup> |

Formulação<sup>(a)</sup>: 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<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

## ii) Iptacopana (Fabhalta®)

A patente BR112016000909-6 (Tabela AP 11.2), com vigência prevista até 14/07/2034, protege a tecnologia da iptacopana por meio de reivindicações de produto que abrangem o composto químico específico e seus sais farmacologicamente aceitáveis, conforme definido na Reivindicação 1 e particularmente individualizado na Reivindicação 17. Ademais, a patente contempla reivindicações relativas à composição farmacêutica (Reivindicação 18) e ao uso do composto para preparação de medicamento destinado ao tratamento de doenças mediadas pela ativação do complemento, especificamente pela via alternativa (Reivindicação 21), mecanismo fisiopatológico diretamente relacionado à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

**TABELA AP11.2:** Patente vigente para a tecnologia iptacopana depositada no INPI.

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

Produto<sup>(b)</sup>: Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

## iii) Ravulizumabe (Ultomiris®)

A patente BR112016020454-9 protege anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno, bem como seu uso no tratamento de PNH, sendo impeditivas as reivindicações independentes que definem o anticorpo por suas regiões CDR específicas. As patentes PI0821604-5 e BR122021010656-8 protegem polipeptídeos contendo variantes de Fc de IgG humano com mutações destinadas ao aumento da ligação ao FcRn e à extensão da meia-vida sérica, alterações que integram a engenharia molecular do ravulizumabe. De forma complementar, a BR112020001703-5 e o pedido BR 12 2023 005826 7 reforçam a proteção sobre composições e aplicações associadas ao anticorpo. Em

conjunto (Tabela AP 11.3), tais reivindicações são impeditivas porque alcançam o produto biológico, suas modificações estruturais essenciais, formulações e indicação terapêutica.

**TABELA AP 11.3:** Patente vigente para a tecnologia ravulizumabe depositada no INPI.

| Número do Depósito no INPI | Título                                                                                                                                                                                                                                                             | Titular                            | Prazo de Validade | Tipo de patente                                                  |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|
| BR122021010656             | Anticorpo anti-tnf e composição farmacêutica                                                                                                                                                                                                                       | Xencor, INC. (US)                  | 22/12/2028        | Novo uso <sup>(c)</sup> , Produto (macromolécula) <sup>(d)</sup> |
| PI 0821604-5               | Polipeptídeo isolado compreendendo um fc variante de polipeptídeo de fc de igg humano, método para produzir o mesmo e uso de anticorpo                                                                                                                             | Xencor, INC. (US)                  | 22/12/2028        | Novo uso <sup>(c)</sup> , Produto (macromolécula) <sup>(d)</sup> |
| BR112016020454             | Anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, composição farmacêutica, kit terapêutico e artigo de fabricação compreendendo ditos anticorpos ou fragmentos, bem como uso dos ditos anticorpos ou fragmentos para tratar aHUS ou PNH | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 06/03/2035        | Produto (macromolécula) <sup>(d)</sup>                           |
| BR112020001703             | Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, método para produção desta solução, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma                                                              | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 27/07/2038        | Formulação <sup>(a)</sup>                                        |
| BR122023005826             | Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma                                                                                                  | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 27/07/2038        | Formulação <sup>(a)</sup>                                        |

Novo uso<sup>(c)</sup>: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Produto (Macromolécula)<sup>(d)</sup>: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação<sup>(a)</sup>: 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<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

#### iv. Crovalimabe (Piaskey®)

A patente BR112018009067 (Tabela AP 11.4) protege anticorpos monoclonais anti-C5 que se ligam ao domínio MG1-MG2 da cadeia beta da proteína C5, incluindo anticorpos com ligação dependente de pH e capacidade de inibir variantes resistentes da proteína C5, como R885H. As reivindicações abrangem sequências específicas de regiões variáveis VH/VL, o epítipo molecular reconhecido e propriedades funcionais do anticorpo, constituindo uma proteção tecnológica abrangente. Dessa forma, a patente pode limitar o desenvolvimento de biossimilares ou de anticorpos com mecanismo semelhante no território nacional durante sua vigência, prevista até 16/12/2036.

**TABELA 11.4:** Patente vigente para a tecnologia crovalimabe depositada no INPI.

| Número do Depósito no INPI | Título                                                               | Titular                              | Prazo de Validade | Tipo de patente                        |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| BR112018009067             | anticorpo anti-c5, seu método de produção, e formulação farmacêutica | Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (JP) | 16/12/2036        | Produto (macromolécula) <sup>(d)</sup> |

Produto (Macromolécula)<sup>(d)</sup>: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei<sup>6</sup>.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula<sup>7</sup>.

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

## 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](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.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 23 de fev. de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 23 de fev. de 2026.

## Patentes vigentes para eculizumabe

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 05 de março de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"eculizumab\""]
- (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 atualmente vigentes (Tabela 12.1) estão relacionadas ao mecanismo de inibição do complemento C5: novos usos terapêuticos, formulações farmacêuticas processos de produção e métodos diagnósticos. Tais proteções não recaem sobre a estrutura molecular do anticorpo em si, mas sobre configurações tecnológicas específicas que podem ser tecnicamente contornadas mediante adoção de formulações alternativas ou rotas produtivas distintas.

**Tabela 12.1.** Patentes vigentes para a tecnologia eculizumabe depositadas no INPI.

| Número do Depósito no INPI | Título                                                                                                                                                                                                                                                             | Titular                            | Prazo de Validade | Tipo de patente                                                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| PI0708909-0                | Uso de um anticorpo que se liga a c5 para tratar um paciente que sofre de hemoglobinúria paroxística noturna                                                                                                                                                       | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 15/03/2027        | Novo uso <sup>(b)</sup>                                                                    |
| PI0821604-5                | Polipeptídeo isolado compreendendo um fc variante de polipeptídeo de fc de igg humano, método para produzir o mesmo e uso de anticorpo                                                                                                                             | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 22/12/2028        | Novo uso <sup>(b)</sup> ; Processo <sup>(d)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(c)</sup> |
| BR112016020454             | Anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, composição farmacêutica, kit terapêutico e artigo de fabricação compreendendo ditos anticorpos ou fragmentos, bem como uso dos ditos anticorpos ou fragmentos para tratar aHUS ou PNH | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 06/03/2035        | Produto (Macromolécula) <sup>(c)</sup>                                                     |
| BR112020001703             | Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, método para produção desta solução, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma                                                              | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 27/07/2038        | Formulação <sup>(a)</sup>                                                                  |
| BR122023005826             | Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma                                                                                                  | Alexion Pharmaceuticals, INC. (US) | 27/07/2038        | Formulação <sup>(a)</sup>                                                                  |

Formulação<sup>(a)</sup>: 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. Novo Uso<sup>(b)</sup>: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença Produto (Macromolécula)<sup>(c)</sup>: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Processo<sup>(d)</sup>: Fabricação de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

Considerando o panorama de propriedade industrial, para a produção de um biossimilar do eculizumabe/Soliris no Brasil, a barreira principal hoje é a patente PI 0708909-0, até março de 2027. Depois disso, o cenário fica mais aberto para o eculizumabe original, porque a patente principal da molécula, BR122017024057-9, foi anulada e as demais patentes fortes recaem mais sobre: ravulizumabe, Fc modificado, formulações concentradas e processos específicos. O *patent thicket* brasileiro hoje pesa mais para prolongar exclusividade da família anti-C5 de nova geração do que para sustentar indefinidamente o bloqueio do eculizumabe clássico.

## Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 02 de abril de 2026.

2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 02 de abril de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 02 de abril de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 02 de abril de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 02 de abril de 2026.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 02 de abril de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 02 de abril de 2026.

## APÊNDICE 12 – Custos totais anuais por paciente para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada

| CUSTOS                                  |                          |                          |                          |                          |                 |               |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|
| Custos com aquisição                    |                          |                          |                          |                          |                 |               |
| 1º ano de tratamento                    | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana               | Pegcetacopana   |               |
|                                         | R\$1.251.782,36          | R\$947.955,05            | R\$574.269,96            | R\$1.037.805,76          | R\$1.098.844,05 |               |
| Manutenção                              | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana               | Pegcetacopana   |               |
|                                         | R\$1.176.372,60          | R\$890.848,14            | R\$539.674,00            | R\$1.037.805,76          | R\$1.008.353,85 |               |
| Custos com administração                |                          |                          |                          |                          |                 |               |
| Administração                           | Custo                    | Frequência               |                          |                          |                 |               |
|                                         |                          | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana      | Pegcetacopana |
| Bomba de infusão subcutânea*            | R\$ 4.450,00             | 0                        | 0                        | 0                        | 0               | 0,025         |
| Sistema Agulhado Soft Glide com 2 Vias  | R\$ 142,91               | 0                        | 0                        | 0                        | 0               | 105           |
| Controlador de fluxo fixo – Infuset     | R\$ 79,95                | 0                        | 0                        | 0                        | 0               | 105           |
| Infusão intravenosa (1º ano)            | R\$ 0,63                 | 29                       | 29                       | 29                       | 0               | 0             |
| Infusão intravenosa (manutenção)        | R\$ 0,63                 | 26                       | 26                       | 26                       | 0               | 0             |
| Custo anual por paciente (1º ano)       |                          | R\$ 18,27                | R\$ 18,27                | R\$ 18,27                | R\$ 0,00        | R\$ 23.511,55 |
| Custo anual por paciente (manutenção)   |                          | R\$ 16,38                | R\$ 16,38                | R\$ 16,38                | R\$ 0,00        | R\$ 23.511,55 |
| Custos associados ao tratamento         |                          |                          |                          |                          |                 |               |
| Vacinação                               | Custo                    | Frequência               |                          |                          |                 |               |
|                                         |                          | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana      | Pegcetacopana |
| <i>Neisseria meningitidis</i> (MenACWY) | R\$ 100,07               | 1                        | 1                        | 1                        | 1               | 1             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (VPC13) | R\$ 84,22                | 0                        | 0                        | 0                        | 1               | 1             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (VPP23) | R\$ 38,36                | 0                        | 0                        | 0                        | 1               | 1             |
| <i>Haemophilus influenzae</i> B (HiB)   | R\$ 65,42                | 0                        | 0                        | 0                        | 2               | 2             |
| Custo anual por paciente                |                          | R\$ 100,07               | R\$ 100,07               | R\$ 100,07               | R\$ 353,49      | R\$ 353,49    |
| Eventos adversos                        | Custo                    | Frequência               |                          |                          |                 |               |
|                                         |                          | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana      | Pegcetacopana |
| Hemólise de escape                      | R\$ 582,60               | 17,1%                    | 17,1%                    | 17,1%                    | 3,2%            | 10,0%         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                          |                          |                          |                  |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| Custo anual por paciente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              | R\$ 99,62                | R\$ 99,62                | R\$ 99,62                | R\$ 18,64        | R\$ 58,26        |
| Custos associados à condição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                          |                          |                          |                  |                  |
| Transfusões sanguíneas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Custo        | Frequência               |                          |                          |                  |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana       | Pegcetacopana    |
| Transfusão (custos totais)**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | R\$ 1.581,30 | 74,1%                    | 74,1%                    | 74,1%                    | 5,0%             | 15,0%            |
| Custo anual por paciente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              | R\$ 1.171,74             | R\$ 1.171,74             | R\$ 1.171,74             | R\$ 79,07        | R\$ 237,20       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              | Eculizumabe <sup>a</sup> | Eculizumabe <sup>b</sup> | Eculizumabe <sup>c</sup> | Iptacopana       | Pegcetacopana    |
| Custo total anual por paciente (1º ano)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              | R\$ 1.253.072,00         | R\$ 949.244,69           | R\$ 575.559,60           | R\$ 1.038.256,96 | R\$ 1.123.004,55 |
| Custo total anual por paciente (manutenção)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              | R\$ 1.177.660,35         | R\$ 892.135,89           | R\$ 540.961,75           | R\$ 1.037.903,47 | R\$ 1.032.160,86 |
| Notas: *Para os cálculos dos custos de transfusão, foi utilizado o limite superior, estimado em R\$ 1.581,30, conforme Relatório de Recomendação nº. 954, multiplicado pelo fator de correção de 2,8. O valor apresentado na ACU, de R\$ 239,32 foi considerado como limite inferior em uma análise de sensibilidade determinística, discutida no item 12.2.3.5. **Os custos com a bomba de infusão foram considerados na análise inicial. Em uma análise exploratória, descrita no item 11.2.3.5, os custos com a bomba de infusão subcutânea não foram considerados, conforme dossiê de apreciação encaminhado pelo fabricante de pegcetacopana. |              |                          |                          |                          |                  |                  |

