



Brasília, DF | Dezembro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

nº 954

**Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento**

2024 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, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

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

#### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – NATSHCFMRP-USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Antonio Pazin Filho

Leonardo Régis Leira Pereira

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

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do Paciente**

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

#### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública**

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia – ISC-UFBA

Anny Karoliny das Chagas Bandeira

Fábio de Souza Chagas

Igor Myron

Maurice de Torrenté

Mônica Nunes de Torrenté


#### **Pesquisa patentária**

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

Denis Satoshi Komoda – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**



Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

**Supervisão**

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

## Marco Legal

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

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

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

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

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

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para

decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

## Figuras

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da HPN.....	15
Figura 2. Fluxograma de tratamento da HPN.....	17
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. ....	22
Figura 4. Estrutura do modelo de Markov representando os estados de transição. ....	35
Figura 5. Diagrama de custo-efetividade, resultante da análise de sensibilidade probabilística. ....	40

## Quadros

Quadro 1. Classificação segundo a manifestação clínica da HPN. ....	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	18
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas. ....	19
Quadro 4. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e tipo de desenho do estudo). ....	20
Quadro 5. Estratégia de busca por evidências científicas realizada pelo demandante. ....	21
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pelo Nats a partir da nova busca e seleção. ....	23
Quadro 7. Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE. ....	30
Quadro 8. Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade). ....	33
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com HPN. ....	46

## Tabelas

Tabela 1. Resultados para os desfechos de eficácia: concentração de hemoglobina, concentração de LDH, concentração de reticulócitos, transfusões evitadas e qualidade de vida relacionada à saúde. ....	26
Tabela 2. Probabilidades de transição para o primeiro ciclo e ciclos subsequentes. ....	35
Tabela 3. Utilidades empregadas no modelo econômico da presente análise de custo-efetividade/utilidade. ....	36
Tabela 4. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo da análise econômica. ....	37
Tabela 5. Posologia e custo semanais de tratamento com pegcetacopla. ....	37
Tabela 6. Posologia e custo de tratamento com ecilizumabe e ravulizumabe, administrados por via intravenosa (IV). ....	38
Tabela 7. Valores de RCU e RCUI, comparando pegcetacopla com ecilizumabe e ravulizumabe. ....	39
Tabela 8. Dados e características da AIO. ....	41
Tabela 9. Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário. ....	41
Tabela 10. População elegível por ano, para uso de pegcetacopla. ....	42
Tabela 11. <i>Market-share</i> proposto para o Cenário base. ....	43
Tabela 12. <i>Market-share</i> proposto em Cenário alternativo. ....	43
Tabela 13. Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário projetado em relação ao Cenário-Base. ....	44
Tabela 14. Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário alternativo em relação ao Cenário atual. ....	44

Tabela 15. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 67/2024 - Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. (n=198). .....	50
Tabela 16. Pacientes em tratamento. ....	61
Tabela 17. Resultados da AIO – cenário base (R\$). ....	61
Tabela 18. Resultados da AIO – cenário alternativo (R\$). ....	62

## Sumário

Marco Legal.....	2
Avaliação de Tecnologias em Saúde .....	5
1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO .....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	33
8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	45
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	49
12. CONSULTA PÚBLICA .....	50
13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	63
14. DECISÃO .....	64
15. REFERÊNCIAS .....	65
ANEXO .....	51
APÊNDICE .....	54



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação de pegcetacoplane para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) previamente tratados com inibidores do complemento, demandada pela Pint Pharma, visando avaliar a sua incorporação no âmbito do SUS. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP), em colaboração 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:** Pegcetacoplane.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.

**Demandante:** Pint Pharma.

**Introdução:** A HPN é uma doença rara, com incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Esta se caracteriza pela ativação descontrolada do complemento, que pode levar à hemólise intravascular (que por sua vez causa os episódios de hemoglobinúria), danos a órgãos (por exemplo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar), eventos trombóticos, aumento da morbidade e mortalidade. O tratamento curativo é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. O tratamento é instituído de acordo com as manifestações clínicas da doença, e há várias alternativas terapêuticas não curativas mas que podem reduzir as suas complicações: corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossuppressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes, eculizumabe e mais recentemente, ravulizumabe para o tratamento de pacientes a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe.

**Pergunta:** Pegcetacoplane é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao eculizumabe e ravulizumabe?

**Evidências clínicas:** Foram incluídos seis estudos, sendo cinco comparando pegcetacoplane *versus* eculizumabe (um estudo pivotal e quatro análises *post hoc*), e um estudo de comparação indireta entre pegcetacoplane e ravulizumabe. No estudo pivotal PEGASUS, pegcetacoplane mostrou superioridade em relação a eculizumabe nos níveis de hemoglobina, com uma diferença média ajustada de 3,84 g/dL ( $p < 0,001$ ), e 85% dos pacientes tratados com pegcetacoplane não necessitaram mais de transfusões ( $p < 0,001$ ). Houve uma redução na contagem de reticulócitos com pegcetacoplane e um aumento com eculizumabe (mudanças médias ajustadas,  $-136 \pm 7 \times 10^9/L$  e  $28 \pm 12 \times 10^9/L$ , respectivamente). As pontuações da escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F) indicaram melhora na qualidade de vida com pegcetacoplane (Intervalo de Confiança (IC) C95%: 5,49 a 18,25)). A não inferioridade não foi demonstrada para a mudança nos níveis de lactato desidrogenase (LDH) (mudança média ajustada da linha de base foi de  $-15 \pm 42,7 U/L$  no grupo pegcetacoplane e  $-10 \pm 71 U/L$  no grupo eculizumabe). Em termos de segurança, os eventos adversos (EAs) mais comuns foram reações no local da injeção, diarreia, hemólise disruptiva, dor de cabeça e fadiga, com incidências variando entre os dois grupos. Na comparação indireta, pegcetacoplane apresentou resultados superiores a ravulizumabe em desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida. Pegcetacoplane também foi associada a uma normalização dos níveis de LDH, ausência de transfusões e a melhorias significativas na fadiga, estado de saúde global, funcionamento físico e sintomas de fadiga em comparação com ravulizumabe. A avaliação da qualidade da evidência pelo *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE) foi considerada moderada para todos os desfechos.

**Avaliação econômica:** Foi realizada análise de custo-utilidade comparando pegcetacopla com eculizumabe e ravulizumabe. Os desfechos considerados foram os custos (em Reais) e a efetividade, obtida por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Utilizou-se Modelo de Markov para simular os estados de transição de saúde (desfechos de efetividade) na história natural da doença em pacientes com HPN. A RCU da pegcetacopla mostrou-se dominante sobre o eculizumabe (R\$ -3.816.473,44) e ravulizumabe (R\$ -1.858.994,53). Na análise de sensibilidade probabilística, o pegcetacopla se mostrou dominante em 77,80% das simulações quando comparado a eculizumabe e 81,00% quando comparado a ravulizumabe.

**Análise de impacto orçamentário:** Os resultados demonstram que no cenário atual, os custos em cinco anos são de R\$ 4.899.977.669,00, enquanto no cenário projetado são de R\$ 4.741.983.997,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacopla poderia resultar em economia de recursos para o sistema, de R\$ 8,84 milhões no primeiro ano e de R\$ 53,26 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 157,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos. Em um cenário com *Market-share* mais agressivo, os custos são de R\$ 4.524.987.130,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacopla poderia resultar, segundo o demandante, em economia de recursos para o sistema, de R\$ 44,74 milhões no primeiro ano e de R\$ 106,53 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 374,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

**Experiências internacionais:** No *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC), pegcetacopla está recomendada para o tratamento de pacientes adultos com HPN que apresentem anemia após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5. Na *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) e na *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) a tecnologia está recomendada para uso no tratamento de pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificadas seis tecnologias para tratamento de HPN após uso de inibidor de C5. Dois antifatores B (iptacopan, ruxoprubart), um antifator D (zaltenibart) e três inibidores de C5 (pozelimabe + cemdisiran; crovalimabe; nomacopan). Dentre elas, crovalimabe e iptacopan possuem registro na *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA). Ademais, destaca-se que iptacopan é de uso oral e, entre todas as tecnologias encontradas, é a única com avaliação em andamento pelo NICE para HPN.

**Considerações finais:** A formulação da PICOT e a estratégia de busca do demandante foram consideradas adequadas. Seis publicações foram selecionadas pelo Nats, nas quais a pegcetacopla demonstrou superioridade em relação ao eculizumabe nos níveis de hemoglobina, na redução da contagem de reticulócitos e na melhora da qualidade de vida. A pegcetacopla mostrou não inferioridade na mudança dos níveis de LDH. Em estudo de comparação indireta, a pegcetacopla apresentou resultados superiores ao ravulizumabe em desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida. O Nats, discordando do demandante, avaliou o risco de viés como "grave" para todos os desfechos devido ao caráter aberto do estudo pivotal (PEGASUS). Assim, a qualidade da evidência foi classificada como "moderada" pelo GRADE para todos os desfechos. As análises de custo-utilidade (R\$/AVAQ), sugerem que o tratamento com pegcetacopla mostra-se favorável (dominante) sobre o eculizumabe (R\$ -3.816.473,44) e ravulizumabe (R\$ -1.858.994,53). O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacopla no cenário atual (mais conservador) poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 157,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos. Em um cenário com *market-share* mais agressivo, iniciando com 40% e atingindo 100%, os

custos em cinco anos são de R\$ 4.524.987.130,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar, segundo o demandante, em economia de recursos para o sistema, de R\$ 44,74 milhões no primeiro ano e de R\$ 106,53 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 374,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de setembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Foram pontuadas incertezas referentes aos novos fármacos que estão em estudos para o tratamento da HPN, além da recente incorporação relacionada ao tratamento da HPN que ainda está em processo de implantação. A avaliação econômica também foi questionada na expectativa de receber contribuições na Consulta Pública.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 67/2024 foi realizada entre os dias 07 a 29 de outubro de 2024, recebendo o total de 198 contribuições, das quais 194 (98%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, uma (0,5%) foi contrária à incorporação no SUS e três (1,5%) não têm opinião formada. Os benefícios mencionados acerca da tecnologia avaliada incluem administração subcutânea, melhora na qualidade de vida, efetividade do medicamento, redução de hemólise intra e extravascular, aumento dos níveis de hemoglobina, diminuição de transfusões e de internações hospitalares, além de possibilitar tratamento domiciliar. Essas vantagens foram associadas a ganhos em funcionalidade. A principal dificuldade apontada foi o alto custo do medicamento. Em relação à experiência com outras tecnologias, a efetividade foi mencionada como aspecto positivo. Como experiências negativas ou dificuldades, os respondentes da consulta comentaram sobre limitações relacionadas à forma e à frequência de aplicação, exigindo deslocamentos constantes e dificultando a adesão ao tratamento. Entidades como a ABHH e o Hemocentro de Campinas destacaram a relevância do pegcetacoplana para pacientes previamente tratados com inibidores de C5, enfatizando seus benefícios clínicos. A Pint Pharma, demandante da tecnologia, apresentou nova proposta, reforçando a eficácia e segurança do medicamento e comprometendo-se a doar oito frascos (doses), equivalentes às quatro primeiras semanas de tratamento, para pacientes previamente tratados com eculizumabe ou ravulizumabe (pacientes SWITCH). Os resultados projetaram economia de R\$ 3,6 milhões no primeiro ano e até R\$ 538 milhões em cinco anos, dependendo do cenário de *market-share* (conservador ou agressivo). A demanda estimada prevê um crescimento significativo, passando de 327 pacientes em 2025 para 1.663 em 2029. A economia esperada decorre da redução de complicações, internações e menores custos associados ao tratamento. De acordo com a análise crítica do Nats, mantém-se a premissa de que a mortalidade dos pacientes em uso de inibidores de complemento seria igual à da população geral, embora isso se baseie em dados do eculizumabe, extrapolados para ravulizumabe e pegcetacoplana sem estudos específicos, especialmente para este último. Tal fato demonstra que o uso de inibidores de complemento, não diminuiria a mortalidade por HPN. Em relação à AIO com uso de demanda aferida, os resultados confirmam que há uma provável economia de recursos em todos os anos avaliados, tanto em cenário de *market-share* conservador quanto agressivo. Não foram apresentadas análise de sensibilidade para a nova AIO.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de dezembro de 2024, deliberaram, por

unanimidade, recomendar a não incorporação de pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto aos desfechos, alguns estimados a partir de comparações indiretas e outros desfechos secundários. Além das incertezas clínicas, foram verificadas incertezas não sanadas quanto aos custos envolvidos nas avaliações econômicas e de impacto orçamentário, como a não inclusão da bomba de infusão entre os custos, além de dificuldades operacionais envolvidas na implementação da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 951/2024.

**Decisão:** não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobínúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento, publicada no Diário Oficial da União número 36, seção 1, página 77, em 20 de fevereiro de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	PF (18%) = R\$ 20.310,95 PMVG (18%) = 15.938,00
Preço final proposto para incorporação	R\$ 10.108,81
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	36,57%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 1.154.400,83 (1º ano) R\$ 1.055.359,76 (anos subsequentes)
RCEI final	RCUI = - R\$ 3.816.473,44 (para Eculizumabe) - R\$ 1.858.994,53 (para Ravulizumabe)
População estimada	787 no 1º ano e 1.022 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 4.741.983.997,00 (em 5 anos), com economia de - R\$ 157.993.671,00 (para um cenário conservador, atingindo 50% de incorporação ao final de 5 anos). R\$ 4.524.987.130,00 (em 5 anos), com economia de - R\$ 374.990.539,00 (para um cenário mais agressivo, atingindo 100% de incorporação ao final de 5 anos).

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

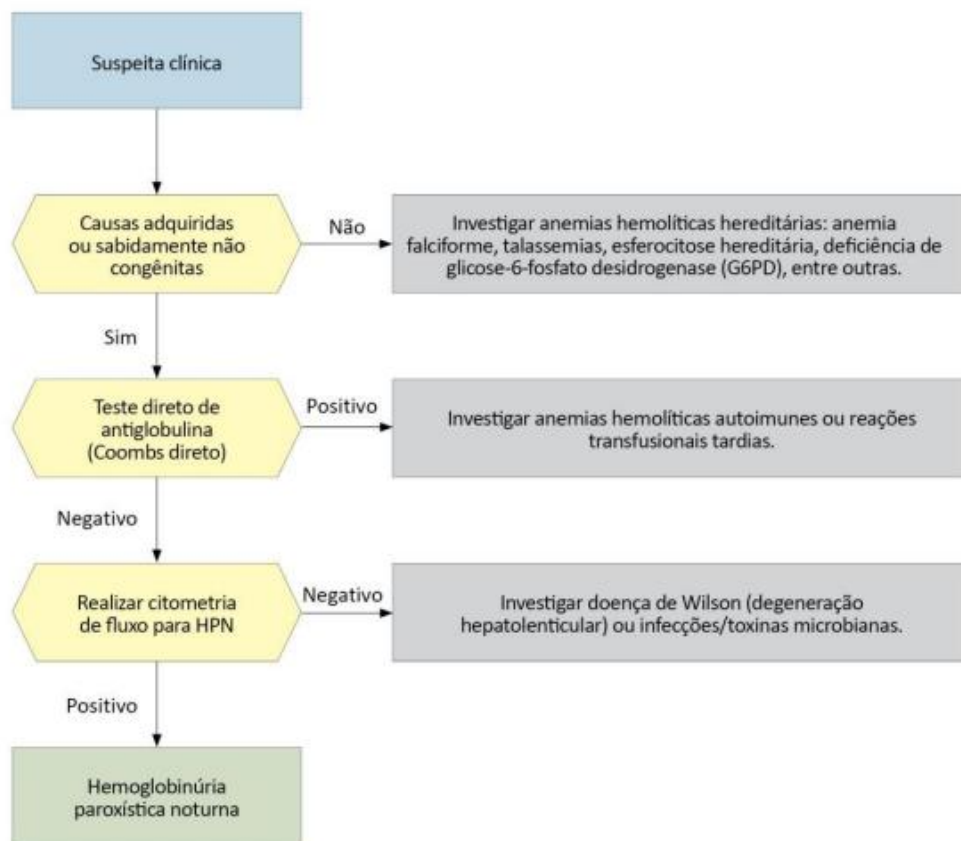
A HPN é uma doença clonal rara das células-tronco hematopoiéticas adquirida, caracterizada por hemólise, insuficiência da medula óssea e trombose (1). É causada por mutação genética no gene PIG-A localizado no braço curto do cromossomo X (2). Esse gene é necessário para que ocorra a síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI), um complexo glicolipídico capaz de ancorar proteínas e glicoproteínas à membrana celular (2). Quando não ocorre essa síntese, várias proteínas não são expressas na membrana das células-tronco hematopoiéticas e nas linhagens celulares geradas a partir delas (3).

A maioria dos pacientes com HPN apresenta uma gama de sintomas inespecíficos e variados, incluindo os constitucionais como fadiga, mal-estar generalizado, dispneia, hemoglobinúria, insuficiência renal, disfagia, espasmos esofágicos, dor nas costas, febre, dor lombar e disfunção erétil (2). Esses sintomas estão associados à hemólise e à capacidade da hemoglobina livre no plasma de neutralizar o óxido nítrico (4,5).

Um dos sintomas predominantes da HPN é a fadiga, resultante da anemia crônica associada à doença, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A fadiga intensifica o impacto adverso nas atividades cotidianas, na produtividade e em outros aspectos da qualidade de vida dos indivíduos afetados (6).

A HPN apresenta uma incidência anual estimada de 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos (7). Há pouca informação epidemiológica sobre esta doença, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de seu diagnóstico (8,9). A HPN 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 (10,11).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (12). Segundo o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do MS (12) de HPN, considerando-se a baixa incidência e apresentação clínica variável da doença, todos os pacientes com teste de Coombs negativo e anemia hemolítica crônica devem ser investigados quando a presença da doença. Existem ainda indivíduos que apresentam sintomas e sinais clínicos específicos que aumentam a chance de diagnóstico positivo para a HPN. O fluxograma apresentado na Figura 1 resume as etapas investigativas para o diagnóstico da doença (12).



**Figura 1.** Fluxograma de diagnóstico da HPN.

Fonte: Barcellini & Fattizzo (2015) adaptado e Costa, Fertrin e Conran (2013) (13,14).

## 4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA E TRATAMENTO RECOMENDADO

A HPN pode ser classificada em três subtipos (13) (Quadro 1). Apesar de essa classificação contribuir para a conduta terapêutica dos pacientes, todos os três grupos apresentam algum grau de falência medular, e a classificação de um paciente pode mudar com o tempo. Desta forma, os parâmetros devem ser acompanhados continuamente.

**Quadro 1.** Classificação segundo a manifestação clínica da HPN.

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

	medula óssea hipocelular, contagem de reticulócitos relativamente baixa e menor número de granulócitos HPN.	
--	--	--

**Legenda:** HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LDH: lactato desidrogenase.

**Fonte:** DEZERN; BOROWITZ, 2018; HILL *et al.*, 2017 (15,16).

Além da classificação da doença por manifestação clínica, as hemácias podem ser classificadas pelo grau de ausência de proteínas ancoradas ao GPI na membrana citoplasmática – células HPN dos tipos I, II ou III. As células do tipo I têm níveis fisiológicos de GPI, enquanto as do tipo II têm níveis reduzidos; no tipo III há ausência completa da proteína (17). Os eritrócitos do tipo II apresentam uma sensibilidade modesta (três a cinco vezes o valor normal) à lise pelo complemento, enquanto os do tipo III são pronunciadamente mais sensíveis à lise mediada pelo complemento (15 a 25 vezes a normal) (15). Em geral, o grau de hemólise na HPN se relaciona com a proporção de clones HPN e com o tipo de célula HPN (18).

De acordo com o PCDT de HPN, o único tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-AL). Além do transplante, o tratamento da HPN utiliza medidas medicamentosas ou não medicamentosas para reduzir a hemólise intravascular, além de prevenir e tratar episódios tromboembólicos e outras complicações relacionadas (12).

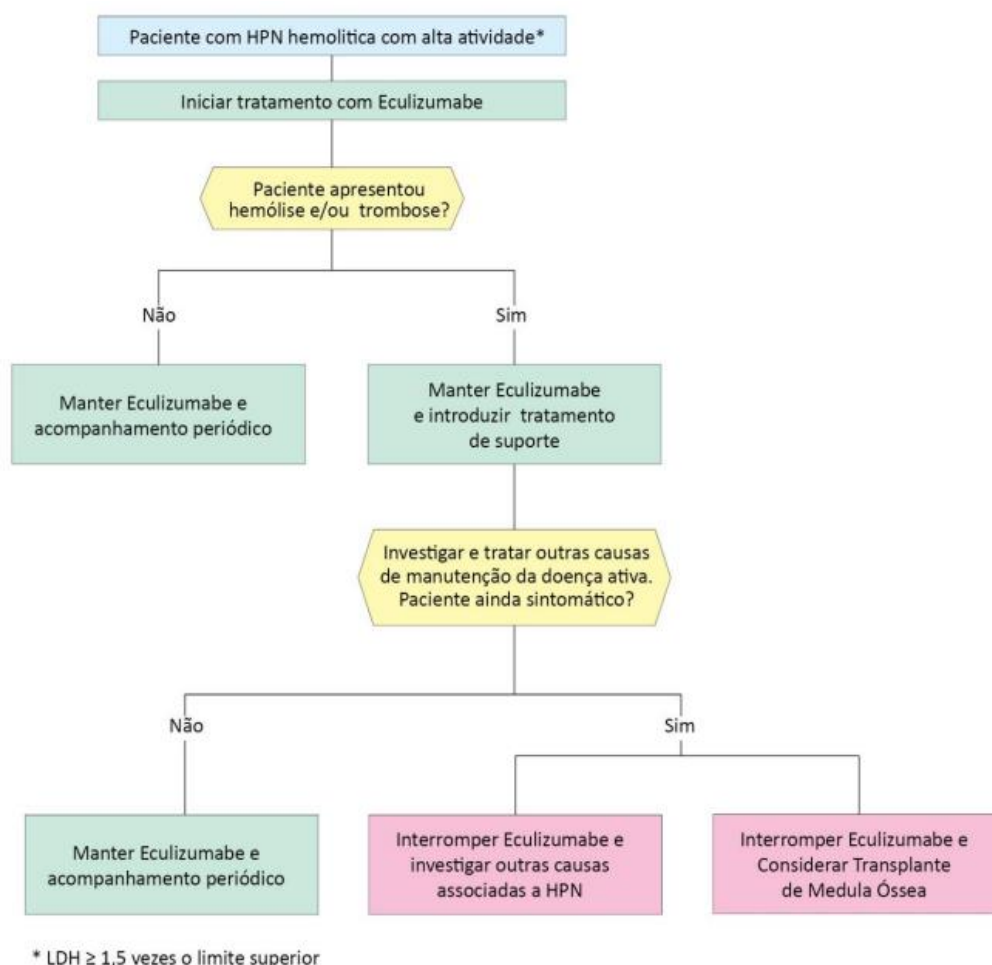
O tratamento é instituído de acordo com as manifestações clínicas da doença, e há várias alternativas terapêuticas, não curativas, mas que podem reduzir as suas complicações: corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossuppressores (globulina antilinfocitária e ciclosporina), anticoagulantes, eculizumabe e ravulizumabe (12).

O fator C5 do complemento foi identificado como o alvo ideal para a terapia primária para HPN. A clivagem C5 é o ponto final comum das vias clássica, alternativa e da lectina do complemento, assim, a inibição de C5 pode bloquear de forma eficaz a cascata do complemento, independentemente dos desencadeantes. O eculizumabe é um anticorpo monoclonal anti-C5 humanizado (mAb) que impede a clivagem de C5 em C5a e C5b (19), estando disponível no SUS para o tratamento primário da HPN.

Além das terapias listadas acima, em reunião da CONITEC realizada em 01 de fevereiro de 2024, o medicamento ravulizumabe recebeu recomendação final de incorporação para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe. O ravulizumabe é um anticorpo IgG2/4K monoclonal humanizado de longa duração produzido em cultura de células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante (20).

A Figura 2 apresenta o tratamento da HPN de acordo com o PCDT do MS (12).





**Figura 2.** Fluxograma de tratamento da HPN.  
Fonte: PCDT, 2009 (12).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pegcetacoplana é um imunossupressor seletivo que se liga à proteína C3 do complemento e seu fragmento de ativação C3b, regulando assim a clivagem de C3 e a geração de efetores a jusante da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular (EVH) é facilitada pela opsonização de C3b, enquanto a hemólise intravascular (IVH) é mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC) a jusante. A pegcetacoplana exerce uma ampla regulação da cascata do complemento atuando proximalmente tanto na formação C3b quanto na formação MAC, controlando assim os mecanismos que levam ao EVH e IVH. Estas funções da pegcetacoplana estão subjacentes à redução sustentada observada na atividade hemolítica mediada do complemento em pacientes com HPN (21). O Quadro 2 apresenta a descrição técnica da tecnologia.

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pegcetacoplana
Nome comercial	Empaveli®
Apresentação	Solução para infusão subcutânea 54 mg/mL em frascos de dose única de 20 mL, embalados individualmente, disponível em embalagens de 1 ou 8 frascos. Cada frasco contém 1.080 mg de pegcetacoplana.
Detentor do registro	Orphandc G Importação e Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda. Nº do registro Anvisa: 160900001
Patente	BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 11/05/2032); BR112013028816 (formulação; vigência prevista até 15/11/2033);  **Para mais informações, consultar o apêndice.
Fabricante	Cangene BioPharma LLC Estados Unidos
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de adultos com HPN.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 1.080 mg por infusão subcutânea duas vezes por semana através de uma bomba de infusão comercialmente disponível com um reservatório de pelo menos 20 mL.

**Legenda:** HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

**Fonte:** Orphandc G, 2023 (21).

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade à pegcetacoplana ou a qualquer um dos excipientes. Pacientes que atualmente não estão vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação.

Pacientes com infecção grave não resolvida causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B (21).

**Cuidados e Precauções:** O uso de pegcetacoplana pode predispor a infecções graves por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Para mitigar esse risco, todos os pacientes devem ser vacinados contra essas bactérias pelo menos duas semanas antes de iniciar o tratamento, conforme diretrizes clínicas, exceto se o risco de adiar a terapia superar o risco de infecção. Pacientes com histórico de vacinação devem ter recebido essas vacinas nos dois anos anteriores ao início do tratamento. Aqueles sem histórico conhecido de vacinação devem ser vacinados pelo menos duas semanas antes da primeira dose de pegcetacoplana ou, se a terapia for urgente, receber a vacina o mais rápido possível e profilaxia antibacteriana por duas semanas. A vacinação pode não ser suficiente para prevenir infecções graves. Portanto, é necessário monitorar sinais de infecção e tratar prontamente com antibióticos adequados. O tratamento com pegcetacoplana não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves não resolvidas e deve ser considerado interrompido em casos de infecções graves, avaliando o risco de hemólise após a descontinuação. Pacientes devem ser monitorados regularmente para sinais e sintomas de hemólise, incluindo medição dos níveis de LDH e podem necessitar de ajuste de dose conforme o esquema posológico recomendado (21).

**Reações adversas:** As reações mais comumente relatadas em pacientes tratados com pegcetacoplana foram reações no local da injeção e diarreia. Reações no local da injeção/infusão (por exemplo, eritema, inchaço, endurecimento, prurido e dor) foram de gravidade leve ou moderada e não levaram à descontinuação do tratamento. Nenhum dos casos de diarreia foram severos ou levaram à descontinuação do tratamento (21).

## 5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

**Quadro 3.** Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço final proposto para incorporação <sup>1</sup>	Preço CMED <sup>2</sup>
Pegcetacoplana	R\$ 10.108,81	PF (18%) = R\$ 20.310,95 PMVG (18%) = R\$ 15.938,00

<sup>1</sup> Dossiê do demandante. <sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica 18% (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo 18% (PMVG), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

**Fonte:** Elaborada pelos revisores.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção das evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no Quadro 4.

**Quadro 4.** Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e tipo de desenho do estudo).

População	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento.
Intervenção	Pegcetacoplane
Comparador	Eculizumabe e ravulizumabe.
Desfechos ( <i>Outcomes</i> )	Nível de hemoglobina, nível de lactato desidrogenase, contagem de reticulócitos, transfusões realizadas e evitadas, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

**Legenda:** HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

**Pergunta:** Pegcetacoplane é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento quando comparado ao eculizumabe e ao ravulizumabe?

Para responder à pergunta estruturada e com base nos critérios estabelecidos no PICOT (Quadro 4), o demandante realizou uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2023 nas bases de dados The Cochrane Library, Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase.

O demandante realizou buscas complementares em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse

mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

O dossiê do demandante apresenta os critérios de inclusão e de exclusão, sendo incluídas publicações na íntegra que atenderam às seguintes características: revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs); estudos que incluíram pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento em uso de pegcetacoplane; estudos que realizaram comparação direta ou indireta com eculizumabe e ravulizumabe. Os critérios de exclusão definidos foram: estudos de delineamento de revisões narrativas; estudos observacionais comparativos ou não; estudos observacionais do tipo caso-controle; relatos ou séries de casos; ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica. As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas pelo demandante se encontram no Quadro 5.

**Quadro 5.** Estratégia de busca por evidências científicas realizada pelo demandante.

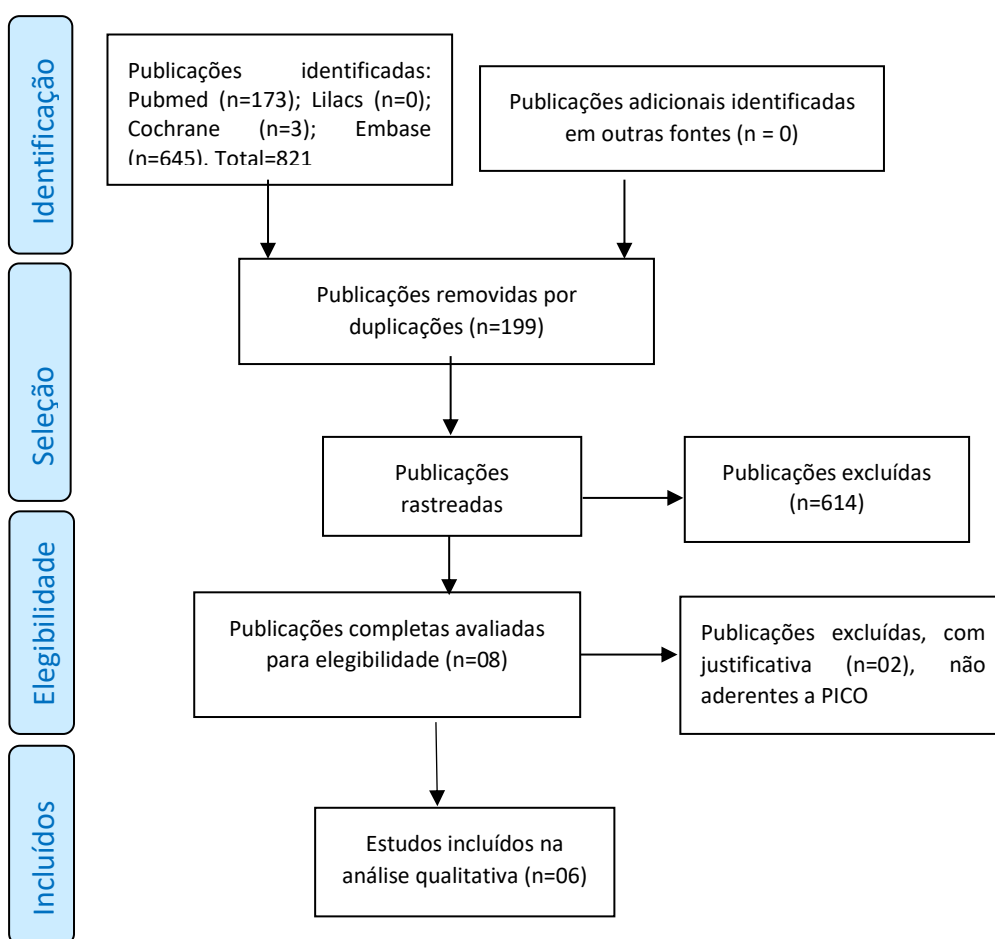
Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
<b>MEDLINE via PUBMED</b>	("pegcetacoplan" [Supplementary Concept] OR "pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	<b>120</b>
<b>LILACS</b>	("pegcetacoplan" OR "pegcetacoplane" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	<b>0</b>
<b>COCHRANE</b>	("pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	<b>1</b>
<b>EMBASE</b>	('pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'bis [[cyclo [n acetyl isoleucylcysteiny]valyl 1 methyltryptophylglutaminy] alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteiny]threonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide] ] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'empaveli' OR 'o, o` bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetyl isoleucylcysteiny]valyl 1 methyltryptophylglutaminy] alpha aspartyltryptophylglycylalanylhistidylarginylcysteiny]threonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysineamide] ] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'pegcetacoplan')	<b>516</b>
	<b>TOTAL</b>	<b>637</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

A pergunta de pesquisa, a PICOT e a estratégia de busca formuladas pelo demandante, utilizando-se termos controlados e não controlados, foram consideradas adequadas pelo Nats.

No entanto, houve divergência entre o número de estudos localizados inicialmente pelo demandante, de acordo com dados constantes na Tabela 7 e Figura 4 do dossiê.

Com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, os revisores do Nats realizaram no final de junho de 2024, uma atualização da busca realizada pelo demandante, seguindo-se a pergunta PICOT estruturada (Quadro 4). Foram encontradas 821 publicações, sendo retiradas 199 duplicatas. Em seguida, os revisores aplicaram os critérios de elegibilidade, sendo selecionadas oito publicações para leitura completa. Após a leitura completa, seis publicações foram incluídas. A Figura 3 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança elaborado pelos revisores do Nats.



**Figura 3.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Elaborada pelos revisores.

## 6.1 RESULTADOS DA BUSCA REALIZADA (EFICÁCIA E SEGURANÇA)

Os revisores do Nats, com base na formulação da PICOT e estratégia de busca estabelecidas pelo demandante, realizaram uma atualização da pesquisa nas bases de dados

previamente definidas. Como resultado, foram selecionadas seis referências pertinentes. Destas, cinco haviam sido previamente escolhidas pelo demandante e uma foi adicionada pelos revisores do Nats (Peffault de Latour *et al.*, 2024), uma vez que esta última foi publicada após a data da busca original realizada pelo demandante, em outubro de 2023 (Quadro 6).

**Quadro 6.** Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pelo Nats a partir da nova busca e seleção.

Estudos selecionados pelo demandante	Inclusão ou exclusão	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	X	
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	X	
Cella <i>et al.</i> , 2022 (24)	X	
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	X	
Panse <i>et al.</i> , 2023 (26)	X	
Sharma <i>et al.</i> 2023 (27)		X - Não atende a PICO (população)
Estudo incluído pelo Nats		
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2024 (28)*	X	

\*Estudo incluído pelos revisores na atualização da busca. A busca do demandante foi realizada em outubro/2023.  
**Fonte:** Elaborada pelos revisores.

6.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA

As principais características dos estudos incluídos estão descritas a seguir.

Hillmen *et al.*, 2021 (22) - estudo pivotal (PEGASUS)

Trata-se de um ECR, aberto de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pegcetacoplane frente ao eculizumabe em pacientes com HPN e nível de hemoglobina <10,5g/dL apesar do tratamento com eculizumabe. Foram incluídos pacientes adultos (≥18 anos de idade) nos quais a HPN foi diagnosticada por citometria de fluxo de alta sensibilidade e que tinham níveis de hemoglobina <10,5g/dL enquanto recebiam doses estáveis de eculizumabe por pelo menos três meses antes da triagem.

O desfecho primário foi a mudança no nível de hemoglobina da linha de base até a semana 16 durante o período randomizado e controlado. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período randomizado e controlado e a mudança da linha de base até a semana 16 na contagem absoluta de reticulócitos, LDH e pontuação na escala FACIT-F, ferramenta de 13 itens que mede o nível de fadiga de um indivíduo durante suas atividades diárias habituais na semana anterior. Os desfechos de segurança incluíram a incidência e a gravidade dos EAs que ocorreram durante a fase de

adaptação ou depois, a incidência de eventos tromboembólicos e as alterações em relação à linha de base nas variáveis laboratoriais e eletrocardiográficas.

Foram designados aleatoriamente 41 pacientes para receber pegcetacoplane e 39 para receber eculizumabe durante o período randomizado e controlado de 16 semanas. Os 39 pacientes designados para receber eculizumabe completaram as 16 semanas de terapia; três dos 41 pacientes no grupo pegcetacoplane descontinuaram a terapia antes da semana 16 devido à hemólise disruptiva.

#### **Bhak *et al.*, 2021 (23)**

Bhak e colaboradores (2021) (23) avaliaram a eficácia de pegcetacoplane *versus* ravulizumabe entre pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe usando metodologia de comparação indireta.

Foram utilizados os dados dos ECRs PEGASUS e ALXN1210-PNH-302 para pegcetacoplane e ravulizumabe respectivamente. O estudo ALXN1210-PNH-302 é um estudo aberto prospectivo multicêntrico randomizado de fase III aberto que comparou ravulizumabe e eculizumabe entre pacientes com HPN que foram tratados anteriormente com eculizumabe. Cento e noventa e cinco pacientes foram randomizados para receber monoterapia com ravulizumabe (n=97) ou monoterapia com eculizumabe (n=98) por 26 semanas.

Foram avaliados desfechos de transfusão, hemoglobina, LDH e desfechos reportados pelo paciente.

#### **Cella *et al.*, 2022 (24) - análise *post-hoc***

Trata-se de uma análise *post-hoc* com o objetivo de comparar os desfechos reportados pelos pacientes dentre os participantes do estudo PEGASUS (22) e seus desfechos clínicos e hematológicos em 16 semanas. Foram utilizados os instrumentos FACIT-F, e o questionário EORTC QLQ-C30, que compreende 30 itens que incorporam nove escalas, incluindo cinco escalas funcionais (física, de função, cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea e vômito) e escalas globais de saúde e qualidade de vida.

A responsividade nos questionários FACIT-F e EORTC QLQ-C30 foi avaliada a partir da linha de base para grau de melhora de hemoglobina (respondedores:  $\geq 2$  g/dL; respondedores parciais:  $\geq 1$  g/dL a  $< 2$  g/dL; e não respondedores:  $< 1$  g/dL), redução da contagem absoluta de reticulócitos ( $\geq$  mediana [ $70 \times 10^9$  células/L] *versus*  $<$  mediana), e redução dos níveis indiretos de bilirrubina ( $\geq$  mediana de 7,6 mmol/L *versus*  $<$  mediana 7,6 mmol/L).

#### **Peffault de Latour *et al.*, 2022 (25) - análise em 48 semanas**



Trata-se de um estudo cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de pegcetacoplane até 48 semanas. Essa análise reportou os dados de pacientes que entraram na fase aberta do estudo nos grupos pegcetacoplane-pegcetacoplane (pacientes que utilizaram pegcetacoplane por 32 semanas em monoterapia) e eculizumabe-pegcetacoplane (pacientes que usaram pegcetacoplane por 28 semanas após quatro semanas de *run-in* de terapia dupla para garantir inibição adequada do complemento enquanto as concentrações terapêuticas de pegcetacoplane eram alcançadas; tais pacientes usaram eculizumabe na fase randomizada). Assim, foram incluídos 38 pacientes no grupo pegcetacoplane-pegcetacoplane e 39 no grupo eculizumabe-pegcetacoplane.

#### **Panse *et al.*, 2023 (26) - análise *post hoc***

Trata-se de uma análise *post hoc* para avaliar respostas clinicamente importantes na fadiga relatada pelo paciente, conforme medido pelos escores de nível de item de fadiga FACIT-F coletados no estudo PEGASUS (22), para caracterizar as taxas de resposta para pegcetacoplane em comparação com eculizumabe para o tratamento de HPN.

A análise de resposta em nível de item foi conduzida em uma mudança de nível  $\geq 2$  em relação à resposta clinicamente importante da linha de base para os 13 itens individuais do FACIT-F classificados em uma escala Likert de cinco níveis. Avaliou-se a mudança de nível  $\geq 2$  em relação à diferença clinicamente importante mínima da pontuação total do FACIT-F ( $\geq 5$  pontos) e parâmetros clínicos, hemoglobina (Hb;  $\geq 1$  g/dL) e contagem absoluta normalizada de reticulócitos (30-100 pg/células). As regressões logísticas estimaram as probabilidades de transição do nível do item do FACIT-F da linha de base para a semana 16; a análise de Kaplan-Meier estimou o tempo para resposta clinicamente importante do item do FACIT-F.

#### **Peffault de Latour *et al.*, 2024 (28) - análise *post hoc***

Trata-se de uma análise *post hoc* que avaliou os 26 EAs de hemólise experimentados em 19 pacientes durante a terapia com pegcetacoplane no estudo PEGASUS (22) e características basais dos pacientes potencialmente associadas ao aumento do risco de hemólise.

Nesta análise, foram investigados dados de pacientes que apresentaram eventos de hemólise durante o período de estudo de 48 semanas. Os eventos de hemólise não foram definidos no protocolo do estudo, mas foram avaliados com base no relato de EA, codificados para classe de sistema de órgãos e termo preferencial usando MedDRA versão 20.0. Para caracterizar melhor os eventos de hemólise, foram descritas alterações nos níveis de hemoglobina e LDH antes e durante o evento, com base em valores laboratoriais que foram amostrados mais próximos ao evento. Para pegcetacoplane, foram coletados valores laboratoriais centrais e locais. Para valores obtidos em laboratórios locais certificados, unidades

e intervalos normais foram normalizados para manter a consistência com o laboratório central do estudo (os intervalos normais de hemoglobina foram de 12,0-16,0 g/dL para participantes do sexo feminino e 13,6-18,0 g/dL para participantes do sexo masculino, e o intervalo normal de LDH foi de 113-226 U/L).

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados por desfechos de eficácia avaliados nos estudos incluídos estão descritos na Tabela 1, a seguir.

**Tabela 1.** Resultados para os desfechos de eficácia: concentração de hemoglobina, concentração de LDH, concentração de reticulócitos, transfusões evitadas e qualidade de vida relacionada à saúde.

Autor (ano)	Comparador	Resultados
<b>Concentração de hemoglobina</b>		
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	Ecuzumabe	Variação média ajustada (mínimos quadrados) a partir da linha de base até a semana 16 - g/dL <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla: 2,37±0,36</li> <li>Ecuzumabe: -1,47±0,67</li> </ul> Diferença média (IC 95%): 3,84 (2,33 a 5,34); p<0,001
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	Ecuzumabe	Concentração em 48 semanas - média em g/dL (DP) <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla-pegcetacopla: 11,30 (1,77)</li> <li>Ecuzumabe -pegcetacopla: 11,57 (2,21)</li> </ul>
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	Ravulizumabe	Estabilização da hemoglobina - % (IC95%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla <i>versus</i> ravulizumabe: 75,49% (56,38 a 94,60); p&lt;0,0001</li> </ul>
<b>Concentração de LDH</b>		
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	Ecuzumabe	Variação a partir da linha de base até semana 16 de LDH – média dos mínimos quadrados (EP) em U/L <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla: -15±42,7</li> <li>Ecuzumabe: -10±71,0</li> </ul> Diferença média (IC95%): 5,0 (-181,3 a 172,0)
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	Ecuzumabe	Concentração em 48 semanas – média em U/L (DP) <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla - pegcetacopla: 222,67 (141,09)</li> <li>Ecuzumabe - pegcetacopla: 224,08 (133,52)</li> </ul>
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	Ravulizumabe	Nível deLDH – diferença da média (IC 95%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla <i>versus</i> ravulizumabe: 0,30 (-154,54 a 155,14); p=0,9970</li> </ul> Normalização do lactato desidrogenase (definição PEGASUS) - % (IC 95%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacopla <i>versus</i> ravulizumabe: 63,99% (41,85 a 86,13; p&lt;0,0001</li> </ul>

Concentração de reticulócitos		
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	Eculizumabe	<p>Varição a partir da linha de base até semana 16 da contagem de reticulócito – média dos mínimos quadrados x 10<sup>9</sup>/L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana: -136 ± 7 (6,5)</li> <li>Eculizumabe: 28 ± 12 (11,9)</li> </ul> <p>Diferença (IC 95%): -164,0 (-189,9 a -137,3)</p>
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	Eculizumabe	<p>Contagem absoluta em 48 semanas – média em x 10<sup>9</sup> células/L (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana-pegcetacoplana: 79,95 (26,77)</li> <li>Eculizumabe -pegcetacoplana: 94,02 (50,06)</li> </ul>
Transfusões evitadas		
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	Eculizumabe	<p>Número de pacientes que não necessitaram de transfusão durante o período de randomizado e controlado de 16 semanas – N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana: 35 (85)</li> <li>Eculizumabe: 6 (15)</li> </ul> <p>Diferença (IC 95%): 63 (48 a 77)</p>
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	Eculizumabe	<p>Número de pacientes que não necessitaram de transfusão em 48 semanas – N</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana-pegcetacoplana: 73</li> <li>Eculizumabe - pegcetacoplana: 72</li> </ul>
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	Ravulizumabe	<p>Diferença ajustada na proporção de pacientes (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana <i>versus</i> ravulizumabe: 71,4% (53,50 a 89,28); p&lt;0,0001</li> </ul>
FACIT-F		
Hillmen <i>et al.</i> , 2021 (22)	Eculizumabe	<p>Varição a partir da linha de base até semana 16 – média dos mínimos quadrados (EP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana: 9,2 (1,6)</li> <li>Eculizumabe: -2,7 (2,8)</li> </ul> <p>Diferença (IC 95%): 11,9 (5,5 a 18,3)</p>
Cella <i>et al.</i> , 2022 (24)	Eculizumabe	<p>Melhora clinicamente importante individual de pelo menos cinco pontos a partir da linha de base até semana 16</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana: 72,2%</li> <li>Eculizumabe: 22,9%</li> </ul>
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022 (25)	Eculizumabe	<p>Varição a partir da linha de base até semana 48 (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana-pegcetacoplana: 10,14 (9,06)</li> <li>Eculizumabe -pegcetacoplana: 9,62 (10,34)</li> </ul>
Panse <i>et al.</i> , 2023 (26)	Eculizumabe	<p>Comparado ao eculizumabe, pegcetacoplana foi associado a uma chance significativamente maior de uma resposta clinicamente importante em 8/13 itens na semana 16 (variando de um OR de 5,25 [IC 95%: 1,53 a 18,06] a 38,81 [[IC 95%: 2,27 a 662,30]] e uma diferença mínima clinicamente importante no escore FACIT-F (OR: 11,19 [[IC 95%: 3,73 a 33,57]] e maior velocidade de resposta</p>
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	Ravulizumabe	<p>FACT-F (variação a partir da linha de base) - diferença da média (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pegcetacoplana <i>versus</i> ravulizumabe: 8,19 (3,79 a 12,58); p=0,0003</li> </ul>
EORTC QLQ-C30		

Cella <i>et al.</i> , 2022 (24)	Eculizumabe	Estado geral de saúde: variação a partir da linha de base até a semana 16 <sup>1</sup> – média dos mínimos quadrados (EP) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegcetacoplana: 15,44 (3,05)</li> <li>• Eculizumabe: -3,83 (3,13)</li> </ul>
Bhak <i>et al.</i> , 2021 (23)	Ravulizumabe	EORTC QLQ-C30 - estado de saúde (variação a partir da linha de base) - diferença da média (IC 95%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegcetacoplana <i>versus</i> ravulizumabe: 9,57 (0,14 a 19,01); p=0,0468</li> </ul>

**Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; EP: erro padrão; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*; FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire*.

**Fonte:** Dossiê do demandante com ajustes pelo Nats.

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Desfechos de segurança

No estudo de Hillmen e colaboradores (2021) (22), os EAs que ocorreram durante o tratamento foram registrados em 36 pacientes (88%) recebendo pegcetacoplana e em 34 (87%) recebendo eculizumabe. Os EAs mais comuns nos grupos pegcetacoplana e eculizumabe foram, respectivamente, reações no local da injeção (37% *versus* 3%), diarreia (22% *versus* 3%), hemólise disruptiva (10% *versus* 23%), dor de cabeça (7% *versus* 23%) e fadiga (5% *versus* 15%). A incidência de EAs graves também foi semelhante nos dois grupos, com eventos relatados em sete pacientes (17%) recebendo pegcetacoplana e em seis (15%) recebendo eculizumabe. Foi relatada hemólise disruptiva em quatro pacientes (10%) recebendo pegcetacoplana e em nove (23%) recebendo eculizumabe. Um paciente teve um evento de hemólise com gravidade máxima nos dias 47 a 53, um paciente teve um evento de hemólise moderado nos dias 49 a 56 e um paciente teve um evento de hemólise moderado nos dias 36 a 39.

No estudo de Peffault de Latour *et al.*, (2022) (25), 13 (16%) de 80 pacientes (100%) descontinuaram o tratamento (três [7%] de 41 até a semana 16 devido à hemólise disruptiva e dez [13%] de 77 devido a EAs graves emergentes do tratamento), e 18 pacientes (oito pegcetacoplan-para-pegcetacoplan, dez eculizumabe-para-pegcetacoplan) tiveram pelo menos um EA grave emergente durante o período aberto, sendo quatro considerados relacionados ao tratamento com pegcetacoplana. Os EAs mais comuns emergentes do tratamento (em ≥10% dos pacientes) entre ambos os grupos tratados com pegcetacoplana durante o período aberto foram reações no local da injeção (em 20 [26%] de 77 pacientes), hemólise (15 [19%]), nasofaringite (12 [16%]) e diarreia (dez [13%]). Nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu durante o estudo.

O estudo de Peffault de Latour *et al.*, (2024) (28) teve como objetivo descrever melhor os eventos de hemólise ocorridos no estudo PEGASUS (22) para identificar potenciais preditores

associados à hemólise durante o tratamento com pegcetacoplane para melhorar o manejo oportuno e adequado. Os pacientes que apresentaram EAs de hemólise eram mais propensos a ter um histórico de trombose no início do estudo do que aqueles sem um evento de hemólise (42% e 28%, respectivamente) e apresentavam nível médio de complemento total CH50 mais alto no início do estudo (19,7 U/mL e 5,4 U/mL, respectivamente). Dos 26 eventos de hemólise, 14 (54%) foram considerados moderados em gravidade e levaram à descontinuação do estudo em cinco pacientes, três durante o período controlado randomizado antes do dia 56 do estudo (LDH >1000 U/L para todos; dois com gravidade moderada; e um paciente recebeu eculizumabe para controlar o evento). Três pacientes descontinuaram o estudo devido a EAs não relacionados à hemólise (uma pneumonite 20 dias antes do evento de hemólise, uma infecção fatal por COVID-19 e uma sepse). Dos 26 eventos de hemólise, 17 (65%) foram controláveis sem a descontinuação do pegcetacoplane.

### 6.3 CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

O demandante realizou a avaliação da qualidade da evidência por desfecho, pelo GRADE, sendo considerada “moderada” para os desfechos reportados pelo paciente e segurança, e “alta” para os desfechos concentração de hemoglobina, concentração de LDH, concentração de reticulócitos e transfusões evitadas.

Para esta classificação, o demandante considerou apenas os achados do estudo de Hillmen *et al.*, (2021) (22) - estudo PEGASUS, uma vez que esse estudo também foi incluído na análise de comparação indireta publicada por Bhak *et al.*, 2021 (23). Em publicação da Cochrane, foi apontado que há uma lacuna na literatura sobre como avaliar a qualidade de estudos de comparação indireta (MAICs) de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação (29). Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, estes estudos não foram considerados na avaliação do GRADE, mas apenas os estudos pivotais, como o PEGASUS (22).

Para a avaliação do risco de viés, o demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0 (30), que analisa os domínios processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*).

Segundo o demandante, o principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência foi o elevado risco de viés nos desfechos de segurança e nos reportados pelos pacientes, considerados "graves" devido ao caráter aberto do estudo, que pode introduzir viés em desfechos mais subjetivos. Para os demais desfechos, o demandante classificou o risco de viés

como "não grave". No entanto, a falta de cegamento pode influenciar a estimativa de efeito, pois pode afetar a motivação dos pacientes para o tratamento e a meticulosidade dos pesquisadores ou pacientes em relação aos cuidados prestados.

Considerando essas premissas, o Nats avaliou o risco de viés como "grave" para todos os desfechos, discordando da avaliação do demandante e classificando a qualidade da evidência como "moderada" para todos os desfechos avaliados no GRADE. Adicionalmente, o demandante incluiu os desfechos reportados pelo paciente, FACIT-F e EORTC QLQ-C30, na avaliação GRADE. No entanto, como o desfecho EORTC QLQ-C30 não foi localizado no estudo PEGASUS (22), ele foi excluído da análise (Quadro 7).

Os revisores do Nats também realizaram a análise de risco de viés dos estudos não pivotais por meio da ferramenta RoB 2.0 (30), sendo todos os desfechos analisados considerados como "alto risco de viés" (Anexo - Figura 6). Os principais motivos que justificaram esses julgamentos foram atribuídos à ausência de cegamento dos participantes e profissionais de saúde envolvidos.

**Quadro 7.** Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE.

Avaliação da qualidade da evidência							Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Concentração de hemoglobina (g/dL) - pegcetacoplane: 2,37±0,36 versus eculizumabe: -1,47±0,67. Diferença média (IC 95%): 3,84 (2,33 a 5,34); p<0,001							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Concentração de lactato desidrogenase (U/L) - pegcetacoplane: -15±42,7 versus eculizumabe: -10±71,0. Diferença média (IC95%): 5,0 (-181,3 a 172,0) <sup>b</sup>							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Concentração de reticulócitos (10 <sup>9</sup> células/L) - pegcetacoplane: -136±7 (6,5) versus eculizumabe: 28±12 (11,9). Diferença (IC 95%): -164,0 (-189,9 a -137,3)							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Transfusões evitadas (%) - pegcetacoplane: 35 (85) versus eculizumabe: 6 (15). Diferença (IC 95%): 63 (48 a 77).							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
FACIT-F: pegcetacoplane: 9,2 (1,6) versus eculizumabe: -2,7 (2,8). Diferença (IC 95%): 11,9 (5,5 a 18,3) <sup>b</sup> .							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada

Avaliação da qualidade da evidência							Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Segurança (eventos adversos): 88% pegcetacopla versus 87% eculizumabe							
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada

<sup>a</sup> Ausência de cegamento. <sup>b</sup> Imprecisão não foi considerada por tratar-se de doença ultrarrara.

**Fonte:** Elaborada pelos revisores.

#### 6.4 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Foram incluídos estudos que reportaram resultados do ECR PEGASUS (22) que comparou pegcetacopla *versus* ecilizumabe e um estudo de comparação indireta que comparou pegcetacopla *versus* ravulizumabe (23). No estudo PEGASUS (22), o uso de pegcetacopla foi superior ao ecilizumabe em relação aos níveis de hemoglobina da linha de base até a semana 16 com uma diferença média ajustada (mínimos quadrados) de 3,84 g/dL ( $p < 0,001$ ). Trinta e cinco pacientes (85%) que receberam pegcetacopla em comparação com seis pacientes (15%) com ecilizumabe não necessitaram mais de transfusões ( $p < 0,001$ ). Em relação ao desfecho contagem de reticulócitos, houve diminuição com pegcetacopla e aumento com ecilizumabe (mudanças médias ajustadas,  $-136 \pm 7 \times 10^9/L$  e  $28 \pm 12 \times 10^9/L$ , respectivamente). As pontuações da FACIT-F aumentaram em 9,2 pontos em relação à linha de base no grupo pegcetacopla e diminuíram em 2,7 pontos com ecilizumabe, resultando em uma diferença média ajustada de 11,9 pontos (IC95%: 5,49 a 18,25) na semana 16, mostrando melhora em qualidade de vida para o grupo pegcetacopla. A não inferioridade não foi demonstrada para a mudança da linha de base no nível de LDH (a mudança média ajustada da linha de base foi de  $-15 \pm 42,7 U/L$  no grupo pegcetacopla e  $-10 \pm 71 U/L$  no grupo ecilizumabe). Segundo os autores do estudo PEGASUS (22), a não inferioridade seria alcançada se o limite inferior ou superior do IC de 95% da diferença de tratamento atingisse a margem pré-especificada (22).

Em termos de segurança, o estudo PEGASUS (22) apresentou um perfil similar ao reportado por estudos anteriores de pegcetacopla. Os EAs mais comuns que ocorreram durante o tratamento nos grupos pegcetacopla e ecilizumabe foram, respectivamente, reações no local da injeção (37% *versus* 3%), diarreia (22% *versus* 3%), hemólise disruptiva (10% *versus* 23%), dor de cabeça (7% *versus* 23%) e fadiga (5% *versus* 15%).

Em comparação indireta entre pegcetacopla e ravulizumabe em pacientes com HPN previamente tratados com ecilizumabe, o uso de pegcetacopla levou a resultados significativamente melhores para desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida

frente ao comparador. A diferença ajustada na proporção de pacientes com transfusão evitada foi de 71,4% (IC 95%: 53,5% a 89,3%;  $p<0,0001$ ) para pegcetacoplane *versus* ravulizumabe. Pegcetacoplane foi associada a 75,5% mais estabilização do nível de hemoglobina do que o ravulizumabe (IC 95%: 56,4% a 94,6%;  $p<0,0001$ ). Comparado ao ravulizumabe, pegcetacoplane foi associada a normalização do nível de LDH na ausência de transfusões (IC 95%: 41,9% a 86,1%;  $p<0,0001$ ). A diferença média ajustada na mudança da linha de base no nível de LDH não foi significativa para pegcetacoplane *versus* ravulizumabe (0,3 U/L; IC 95%: -154,5 U/L a 155,1 U/L;  $p=0,9970$ ).

Pacientes que receberam pegcetacoplane apresentaram melhorias clinicamente significativas em fadiga (+8,2 pontos [IC 95%: 3,8 a 12,6;  $p=0,0003$ ]), estado de saúde global (+9,6 pontos [IC 95%: 0,1 a 19,0;  $p=0,0468$ ]), funcionamento físico (EORTC QLQ-C30) (+11,5 pontos [IC 95%: 3,6 a 19,5;  $p=0,0044$ ]) e alívio dos sintomas de fadiga (-13,3 pontos [IC 95%: -23,7 a -3,0;  $p=0,0116$ ]), em comparação com ravulizumabe.

## 6.5 AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Na avaliação crítica das evidências científicas, a formulação da PICOT e a estratégia de busca delineadas pelo demandante foram consideradas adequadas. A ausência de restrições linguísticas e temporais na busca foi igualmente avaliada como apropriada, uma vez que limitações quanto ao ano de publicação ou idioma poderiam excluir estudos relevantes. Consequentemente, após a atualização da busca e seleção dos estudos realizada pelo Nats, foram selecionadas seis publicações. O estudo Peffault de Latour *et al.*, (2024) (28) foi incluído pelo Nats devido ter sido publicado em 2024, após a realização da busca feita pelo demandante, mas não modifica o entendimento sobre os desfechos de segurança anteriormente avaliados.

O demandante avaliou a qualidade da evidência pelo GRADE, considerando-a "moderada" para desfechos reportados pelo paciente e segurança, e "alta" para concentração de hemoglobina, LDH, reticulócitos e transfusões evitadas. Essa classificação baseou-se no estudo PEGASUS de Hillmen *et al.*, 2021 (22), que também foi incluído na análise de Bhak *et al.*, 2021 (23). A Cochrane indicou uma lacuna na avaliação de qualidade de estudos de comparação indireta. Relatórios recentes da CONITEC não consideraram esses estudos na avaliação do GRADE, focando apenas nos estudos pivotais.

Para o risco de viés, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, que considera vários domínios, como processo de randomização e dados faltantes. O demandante rebaixou a qualidade da evidência para os desfechos de segurança e reportados pelos pacientes devido ao alto risco de viés, considerado "grave" por ser um estudo aberto. Outros desfechos foram classificados como "não grave". O Nats, discordando do demandante, avaliou o risco de viés como "grave" para



todos os desfechos, classificando a qualidade da evidência como "moderada". O desfecho EORTC QLQ-C30 não foi utilizado no estudo PEGASUS (22) e por isso, foi excluído da avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE. Os autores utilizaram a escala FACIT-F para avaliação funcional dos pacientes incluídos (22).

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

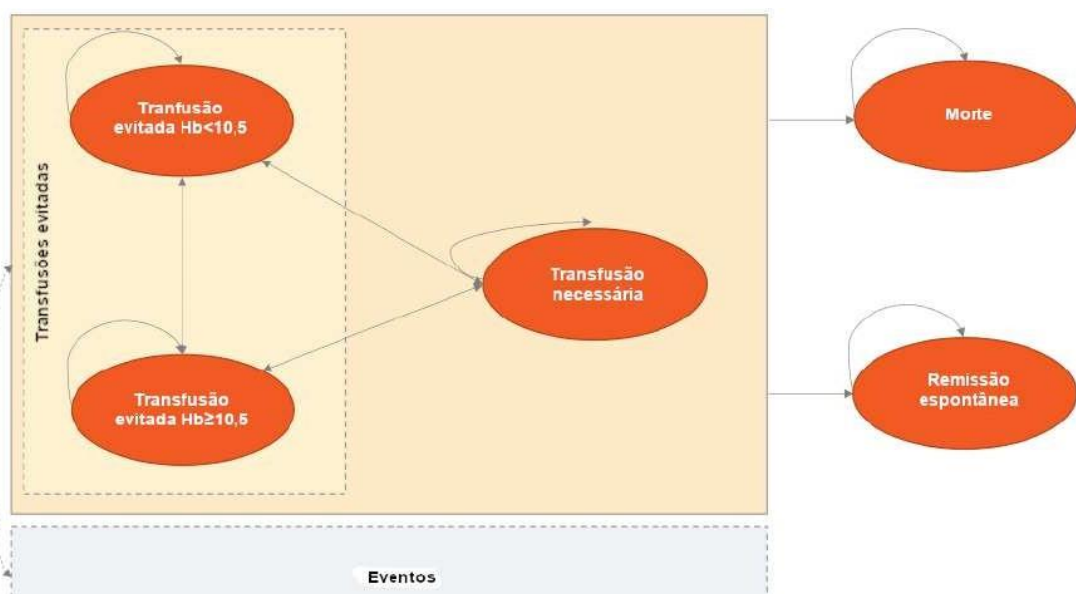
O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade, na perspectiva do SUS, considerando-se taxa de desconto de 5% e horizonte temporal *lifetime* (cada ciclo durando quatro semanas), comparando pegcetacoplane com eculizumabe e ravulizumabe (inibidores do componente C5 do complemento), em pacientes com HPN previamente tratados com tais inibidores, baseando-se no estudo PEGASUS (22). Os desfechos considerados foram os custos (em Reais) e a efetividade, obtida por AVAQ. No Quadro 8 são apresentados os parâmetros da análise econômica apresentada pelo demandante e o julgamento do grupo elaborador quanto à adequação do modelo.

**Quadro 8.** Resumo das características da análise de econômica (custo-utilidade).

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	<b>Intervenção:</b> Pegcetacoplane <b>Comparador:</b> Eculizumabe (comparação direta) e ravulizumabe (comparação indireta)	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes com HPN previamente tratados com inibidores do C5 (eculizumabe e ravulizumabe)	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida justados pela qualidade (AVAQ).	Adequado
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (51,2 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequada
Medidas da efetividade	AVAQ a partir do instrumento QLQ-C30	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Assumiu-se que os pesos de utilidade do EQ-5D foram mapeados a partir do instrumento QLQ-C30 da EORTC, com base no estudo de Longworth <i>et al.</i> (2014) (31).	Aceitável com ressalvas, pois os valores resultantes do EQ-5D derivam de mapeamentos do QLC-C30 referentes a dois cânceres não hematológicos com

		história natural distinta do HPN.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: medicamentos e assistência às complicações da HPN.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado
Método de modelagem	Markov	Adequado, no entanto, seria desejável incluir as probabilidades para os estados de saúde “remissão espontânea” e “morte”.
Pressupostos do modelo	A mortalidade dos pacientes que receberam inibidores do componente C5 do complemento (Eculizumabe/Ravulizumabe) foi considerada igual à mortalidade geral ajustada por idade e sexo. A quantidade de transfusões para ravulizumabe foi assumida igual à de eculizumabe.	Adequado (há estudos de não inferioridade entre ravulizumabe e eculizumabe).
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística e determinística	Adequado

Para simular os estados de transição de saúde (desfechos de efetividade) na história natural da doença em pacientes com HPN foi utilizado um modelo de Markov, sendo representado em uma estrutura com três situações: 1) transfusão evitada e  $Hb < 10,5$  g/dL; 2) transfusão evitada e  $Hb \geq 10,5$  g/dL e; 3) transfusão necessária. Foram adicionados estados de transição de “remissão espontânea” e “morte”. No entanto, estes não foram considerados em termos de probabilidade. O ponto de corte de hemoglobina igual a 10,5 g/d foi consistente com os critérios de inclusão do estudo PEGASUS, considerando-se que o objetivo do tratamento na HPN é evitar as transfusões. A estrutura do modelo pode ser vista na Figura 4.



**Figura 4.** Estrutura do modelo de Markov representando os estados de transição.

**Fonte:** Dossiê do demandante.

Pacientes que não receberam transfusão de sangue permanecem no estado de “transfusão evitada”, podendo permanecer no mesmo estado ou passar para o estado de “transfusão evitada com uma faixa de Hb diferente”. Logo, pacientes que necessitam de uma transfusão de sangue, passam para “transfusão necessária” e permanecem nesse estado por um ciclo. Posteriormente, podem voltar para um dos estados de saúde “transfusão evitada” ou permanecerem no estado “transfusão necessária”.

A média do número de transfusões para pacientes no estado de “transfusão necessária” foi estimada com base nos dados do estudo PEGASUS (22). Adicionalmente, um estado de saúde denominado “remissão espontânea”, foi programado no modelo, assim os pacientes podem fazer a transição para esse estado a qualquer momento após o período experimental. O demandante alega que no caso base tal estado não foi considerado, uma vez que há evidências sugerindo que as taxas de “remissão espontânea” serão diferentes de acordo com a opção de tratamento.

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram calculadas e divididas entre o primeiro ciclo de tratamento (semana 4) e os ciclos seguintes (semanas 8 a 16 e período aberto), baseando-se nas categorias das visitas durante o estudo PEGASUS (22). Uma análise adicional foi realizada para se obter a estabilização semanal, uma vez que diferentes efeitos nas probabilidades de transição poderiam ser esperados no início do tratamento e depois. Os valores estão apresentados na Tabela 2, a seguir.

**Tabela 2.** Probabilidades de transição para o primeiro ciclo e ciclos subsequentes.

Primeiro ciclo			
De	para		
Pegcetacoplana			
	TE Hb<10,5	TE Hb≥10,5	Transfusão necessária
TE Hb<10,5	23,24%	74,38%	2,38%
TE Hb≥10,5	1,19%	98,74%	0,07%
Transfusão necessária	12,08%	84,41%	3,51%
Eculizumabe/Ravulizumabe			

<b>TE Hb&lt;10,5</b>	26,35%	0,01%	73,64%
<b>TE Hb≥10,5</b>	39,73%	0,46%	59,81%
<b>Transfusão necessária</b>	11,20%	0,01%	88,79%

Ciclos subsequentes			
De	para		
	Pegcetacopiana		

	<b>TE Hb&lt;10,5</b>	<b>TE Hb≥10,5</b>	<b>Transfusão necessária</b>
<b>TE Hb&lt;10,5</b>	41,06%	56,01%	2,93%
<b>TE Hb≥10,5</b>	2,76%	97,14%	0,11%
<b>Transfusão necessária</b>	23,93%	71,23%	4,84%

Eculizumabe/Ravulizumabe *			
	<b>TE Hb&lt;10,5</b>	<b>TE Hb≥10,5</b>	<b>Transfusão necessária</b>
<b>TE Hb&lt;10,5</b>	65,20%	0,07%	34,74%
<b>TE Hb≥10,5</b>	76,16%	1,98%	21,86%
<b>Transfusão necessária</b>	39,78%	0,09%	60,13%

**Legenda:** TE: Transfusão evitada; Hb: Hemoglobina.

**Fonte:** Dossiê do demandante (como modificação no formato).

\*O demandante assumiu que as probabilidades para o ravulizumabe são as mesmas do eculizumabe.

Quanto às complicações associadas à HPN, o demandante considerou no modelo apenas probabilidades de hemólise de escape (0,199), trombose (0,0002) e sobrecarga de ferro (0,0065), para as demais complicações a probabilidade foi igual à zero. O risco (probabilidade) de morte foi estimado com base na mortalidade da população geral por idade e sexo obtida na Tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Considerando-se que não há algoritmo de mapeamento disponível para pacientes com HPN, o demandante apresentou os pesos de utilidade do EQ-5D para cada paciente em cada visita, com base em estimativas de mapeamento dos dados de Qualidade de Vida do EORTC QLQ-C30, segundo estudo de Longworth *et al.* (2014) (31), que mapeou um algoritmo para o EQQ-5D, com base em dados do EORTC QLQ-C30 de pacientes com mieloma múltiplo, câncer de mama e câncer de pulmão. As utilidades empregadas estão na Tabela 3, a seguir.

**Tabela 3.** Utilidades empregadas no modelo econômico da presente análise de custo-efetividade/utilidade.

<b>Estado de Saúde</b>	<b>Utilidade</b>
Transfusão evitada Hb <10,5	0,7381
Transfusão evitada Hb ≥10,5	0,8088
Transfusão necessária	0,6948

**Fonte:** Dossiê do demandante.

### 7.1.1 Custos

Segundo consta no dossiê, os custos dos inibidores do componente C5 do complemento (eculizumabe e ravulizumabe), foram estimados com base nos regimes posológicos de tratamento e no preço correspondente de cada medicamento, bem como, da consulta pública recente do relatório de recomendação nº 825. O preço proposto de pegcetacoplana é de R\$ 10.108,81 (Tabela 4) por unidade (54mg/mL x 20 mL). O valor proposto representa um desconto de 36,57% sobre o PMVG 18%.

**Tabela 4.** Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo da análise econômica.

Medicamento	Administração	mg/unidade	Custo unitário
Pegcetacoplana	0,823	1080	R\$ 10.108,81
Eculizumabe	0,790	300	R\$ 14.924,78
Ravulizumabe	0,736	300	R\$ 14.778,40

Fonte: Dossiê do demandante.

O modelo considera que não há custo para administração via subcutânea (SIGTAP 03.03.01.007-2) e considera o valor de R\$ 0,63 para administração via intravenosa (SIGTAP 03.01.10.001-2).

A posologia do pegcetacoplana varia no decorrer das semanas de tratamento, consequentemente o custo semanal por paciente, também sofre pequena variação conforme pode ser observado na tabela a seguir.

**Tabela 5.** Posologia e custo semanais de tratamento com pegcetacoplana.

Posologia	Semanas 4 a 7	Semanas 8 a 14	Semanas 15 a 16	Semanas 17 +
1.080 mg 2 vezes /semana	100%	97,6%	95,1%	95,1%
1.080 mg a cada 3 dias	0%	2,4%	4,9%	4,9%
<b>Custo/semana</b>	<b>R\$ 20.218,00</b>	<b>R\$ 20.300,00</b>	<b>R\$ 20.382,00</b>	<b>R\$ 20.382,00</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

O custo médio ponderado de tratamento com pegcetacoplana, por paciente/semana é de R\$ 20.280,71, sem considerar-se o custo com eculizumabe ou ravulizumabe administrado simultaneamente nas 4 primeiras semanas.

A seguir (Tabela 6) são apresentados os custos de tratamento com eculizumabe e ravulizumabe, de acordo com a posologia.

**Tabela 6.** Posologia e custo de tratamento com eculizumabe e ravulizumabe, administrados por via intravenosa (IV).

Eculizumabe			
Posologia	Proporção	Custo/dose	Custo/semana
900 mg a cada 2 semanas	70,0%	R\$ 44.774,00	R\$ 22.387,00
900 mg a cada 11 dias	1,3%	R\$ 44.774,00	R\$ 28.493,00
1.200 mg a cada 2 semanas	26,2%	R\$ 59.699,00	R\$ 29.850,00
1.500 mg a cada 2 semanas	2,5%	R\$ 74.624,00	R\$ 37.312,00
<b>Ponderado</b>			<b>R\$ 24.795,00</b>
Ravulizumabe			
Posologia (Dose inicial)	Proporção	Custo ponderado	
2.400 mg	17,47%	R\$ 20.659,00	
2.700 mg	72,86%	R\$ 96.914,00	
3.000 mg	9,66%	R\$ 14.278,00	
<b>Total</b>			<b>R\$ 131.851,00</b>
Posologia (Dose de manutenção)	Proporção	Custo ponderado	
3.000 mg	17,47%	R\$ 25.824,00	
3.300 mg	72,86%	R\$ 118.451,00	
3.600 mg	9,66%	R\$ 17.134,00	
<b>Total</b>			<b>R\$ 161.408,00</b>
Custo por ciclo			
<b>Ciclo 1</b>			<b>R\$ 131.851,00</b>
<b>Ciclo 2 +</b>			<b>R\$ 80.704,00</b>

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato).

Outro custo considerado foi relacionado à vacinação anti-meningocócica, baseando-se no PCDT de HPN, que preconiza o uso de vacina conjugada ACWY e reforço da dose a cada 5 anos, no valor de R\$ 66,61/dose. Além deste custo, o manejo das complicações mais comuns da doença como trombose (R\$ R\$ 1.160,32), lesão renal aguda (R\$ 4.925,00), doença renal crônica (R\$ 13.677,61), hipertensão pulmonar (R\$ 3.062,46) e sobrecarga de ferro (R\$ 201,75), foi adicionado, bem como o custo de acompanhamento dos pacientes, considerando-se a realização de hemograma e consulta com especialista a um custo unitário de R\$ 4,00 e R\$ 10,00 respectivamente.

O custo estimado por transfusão sanguínea foi de R\$ 564,75, considerando-se no modelo que os pacientes tratados com pegcetacoplan necessitam de uma transfusão, enquanto os pacientes tratados com eculizumabe e ravulizumabe necessitam de 1,36 transfusões.

### 7.1.2 Resultados

Os resultados (Tabela 7) demonstram que o pegcetacoplane é dominante quando comparado a eculizumabe e ravulizumabe para o tratamento de pacientes com HPN tratados previamente com inibidores do complemento, sugerindo incremento expressivo em AVAQ (1,280) e redução expressiva no custo total, sendo de R\$ 4.885.086 e R\$ 2.379.513 *versus* eculizumabe e ravulizumabe, respectivamente.

**Tabela 7.** Valores de RCU e RCUI, comparando pegcetacoplane com eculizumabe e ravulizumabe.

Tecnologia	Custo total	AVAQ total	dc	de	RCU	RCUI
<b>Pegcetacoplane</b>	R\$ 17.678.806,00	12,332	-	-	R\$ 1.433.571,68	-
<b>Eculizumabe</b>	R\$ 22.563.892,00	11,052	R\$ 4.885.086,00	-1,28	R\$ 2.041.611,65	- R\$ 3.816.473,44
<b>Ravulizumabe</b>	R\$ 20.058.319,00	11,052	R\$ 2.379.513,00	-1,28	R\$ 1.814.913,99	- R\$ 1.858.994,53

**Legenda:** dc = diferença de custo; de = diferença de efetividade; RCU = razão de custo-utilidade; RCUI = razão de custo-utilidade incremental.

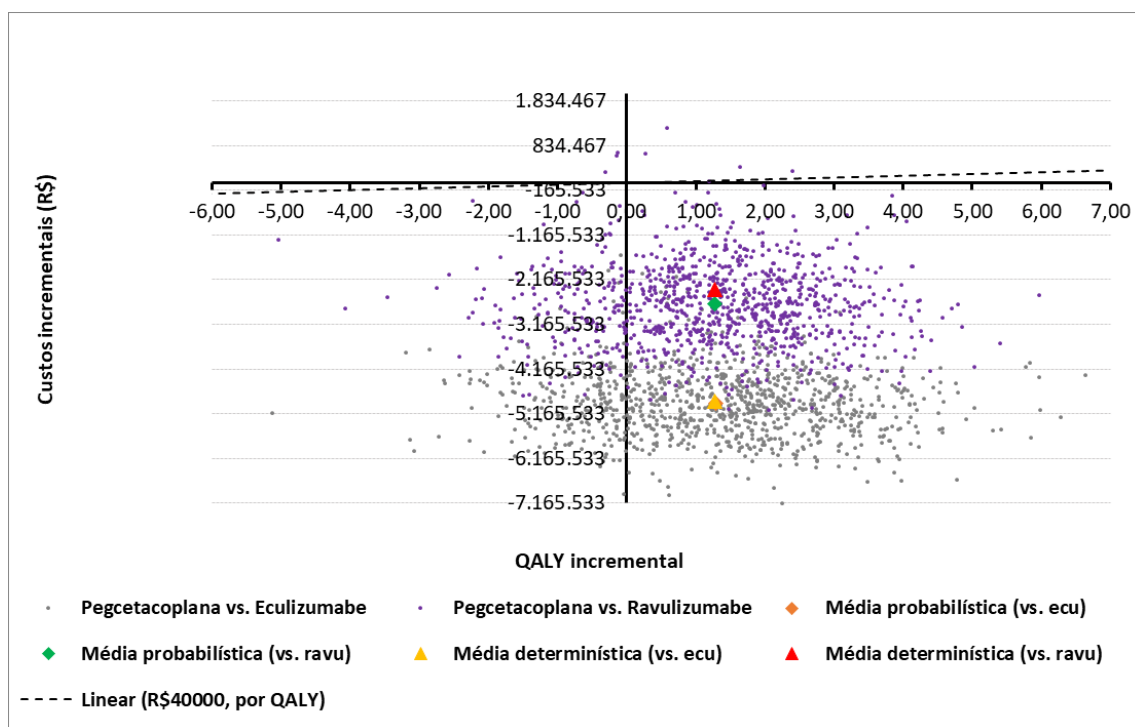
**Fonte:** Cálculo de RCUI realizado pelos revisores, com dados contidos no dossiê do demandante.

Observa-se que a RCUI da pegcetacoplane mostra-se dominante sobre o eculizumabe (- R\$ 3.816.473,44) e sobre ravulizumabe (- R\$ 1.858.994,53).

### 7.1.3 Análise de sensibilidade

Segundo constante no dossiê, na análise de sensibilidade univariada, o gráfico de tornado da RCEI não pode ser gerado devido a dominância do pegcetacoplane frente aos seus comparadores. Aparentemente, com base na planilha anexada pelo demandante, as variáveis que exerceriam maior efeito seria o preço do pegcetacoplane e dos comparadores, bem como a distribuição percentual de pacientes, com base no *market share*.

Na análise de sensibilidade probabilística, o pegcetacoplane se mostrou dominante em 77,80% das simulações quando comparado a eculizumabe e 81,00% quando comparado a ravulizumabe. O plano de custo-efetividade resultante da análise pode ser observado na Figura 5.



**Figura 5.** Diagrama de custo-efetividade, resultante da análise de sensibilidade probabilística.  
**Fonte:** Dossiê do demandante.

#### 7.1.4 Análise crítica da avaliação econômica

A avaliação econômica apresentada é adequada para a condição proposta, com modelo que captura a história natural da doença, no entanto algumas considerações são apontadas: 1) Na simulação de Markov, os estados de transição de saúde “remissão espontânea” e “morte”, apesar de apresentados, não foram devidamente calculados em probabilidades. No caso de “morte”, o demandante, considerou que a mortalidade dos pacientes que receberam inibidores do componente C5 do complemento (eculizumabe/ravulizumabe) seria igual à mortalidade geral ajustada por idade e sexo, mas não mencionou se seria aplicada também aos pacientes que fizerem uso de pegcetacoplana. Neste caso, não se sabe qual seria o resultado dos óbitos e seus impactos na avaliação econômica, considerando-se que não há estimativas probabilísticas do desfecho, além da empregada para a população em geral; 2) Nos cálculos de custos de tratamento da tecnologia em avaliação, não foram considerados o uso simultâneo de inibidor de C5 pelo menos nas quatro primeiras semanas de tratamento, pois, o pegcetacoplana necessita de seis a oito semanas até alcançar uma concentração terapêutica estável, sem risco para os pacientes. Assim, o custo seria maior no início, diminuindo a partir da quinta semana de tratamento. Estes dois pontos podem refletir na RCU, apesar de certamente influenciar muito pouco no resultado apresentado. 3) Importante destacar que os valores de utilidade para o EQ-5D foram derivados de mapeamento do instrumento QLC-C30 da EORTC, referentes a dois



cânceres não hematológicos e um hematológico, com história natural completamente distintos da doença em questão (HPN). Tal procedimento, aliado à premissa assumida pelo demandante de que a mortalidade por HPN seja igual à da população em geral, tanto para a intervenção, como para os comparadores, pode não representar os valores de AVAQ reais, resultando em **superestimativa** da RCUI.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma AIO, cujas características estão apresentadas na tabela a seguir.

**Tabela 8.** Dados e características da AIO.

População-alvo	Pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do componente C5 do complemento
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Pegcetacoplana
Comparadores	Eculizumabe e Ravulizumabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Modelo	Modelo estático em Excel
Análise de sensibilidade	Análise de cenários

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato).

### 7.2.1 Custos

Os custos utilizados na AIO são os mesmos custos descritos anteriormente na avaliação econômica. Foram considerados os custos por ano de tratamento e por medicamento, conforme descritos na Tabela 9.

**Tabela 9.** Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário.

Ano de tratamento	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.172.773,01	R\$ 1.281.441,61	1.184.958,57
Ano 2 +	R\$ 1.080.804,38	R\$ 1.281.441,61	R\$ 971.612,29

Fonte: Dossiê do demandante.

Para o cálculo de transfusões por pessoa por ano na população modelada foram empregadas, pelo demandante, as estimativas apresentadas no modelo de custo-efetividade, incluindo o valor de um concentrado de hemácias igual a R\$ 564,75.

Para recalcular o número de transfusões por pessoa por ano, foram feitas algumas suposições:

- As probabilidades de transição da Semana 4 foram incluídas para o primeiro ciclo, enquanto as probabilidades de transição da semana 8 até o final foram consideradas a partir do segundo ciclo, com base em dados do estudo PEGASUS (22).
- A mortalidade foi excluída da análise.

No modelo foi considerado que os pacientes em tratamento com pegcetacoplana realizariam 0,14 transfusões por ano, enquanto os pacientes em tratamento com eculizumabe realizariam 8,01 transfusões por ano, assumindo-se o mesmo valor para pacientes em uso de com ravulizumabe. O número médio de unidades de concentrado de hemácias por transfusão assumido, foi o mesmo (1,98) para todos os tratamentos, com base nos dados do estudo PEGASUS (22).

No cálculo da taxa de hemólise de escape/paciente/ano, o demandante também considerou os dados do ensaio PEGASUS (22), assumindo 48 semanas para o pegcetacoplana (taxa de 0,34) e 16 semanas para o eculizumabe/ravulizumabe (taxa de 0,76), extrapolando linearmente para 52 semanas com uma taxa constante.

### 7.2.2 População elegível

O demandante empregou dados epidemiológicos para a estimativa da população elegível, iniciando o cálculo com o número total de adultos (idade  $\geq 18$  anos) no Brasil (32), sendo posteriormente aplicada a prevalência de HPN em 15,9/100.000, e considerando-se somente os pacientes com alta atividade da doença, correspondendo a 30% (33). Assumiu-se que todos os pacientes elegíveis ao tratamento irão realizar o tratamento. A taxa anual de crescimento da população elegível nos próximos cinco anos aplicada pelo demandante foi de aproximadamente 7,0% (31). A população elegível/ano é apresentada na Tabela 10.

**Tabela 10.** População elegível por ano, para uso de pegcetacoplana.

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível	787	846	905	964	1.022

Fonte: Dossiê do demandante.

### 7.2.3 Market-share

Para o cenário atual, o demandante considerou que o eculizumabe e ravulizumabe, possuem 70% e 30% do mercado, respectivamente. Para o cenário projetado, assumiu-se que o pegcetacoplana possuiria 10% de participação do mercado no primeiro ano, ganhando 10% ao ano, sendo que no quinto ano, estaria com 50% do mercado. A Tabela 11 apresenta o *market-share* proposto para o cenário-base da análise.

**Tabela 11.** *Market-share* proposto para o Cenário base.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	10%	20%	30%	40%	50%
Eculizumabe	63%	56%	49%	42%	35%
Ravulizumabe	27%	24%	21%	18%	15%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação de formato).

Foi apresentada uma análise de cenário alternativo com o pegcetacoplana iniciando com maior participação de mercado, evoluindo anualmente com ganhos de mercado maiores, considerando-se ser dominante perante os comparadores disponíveis no SUS. Na Tabela 12 o *market-share* proposto para o cenário alternativo pode ser observado.

**Tabela 12.** *Market-share* proposto em Cenário alternativo.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	40%	55%	70%	85%	100%
Eculizumabe	42%	31,5%	21%	10,5%	0,00%
Ravulizumabe	18%	13,5%	9%	4,5%	0,00%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação de formato).

### 7.2.4 Resultados

#### Cenário-Base

Considerando-se a o cenário atual, o resultado para o impacto orçamentário para o cenário projetado (mais conservador) é apresentado na Tabela a seguir.

**Tabela 13.** Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário projetado em relação ao Cenário-Base.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
<b>Atual</b>	1.020.316.725,00	969.915.236,00	969.915.236,00	969.915.236,00	969.915.236,00	4.899.977.669,00
<b>Projetado</b>	1.011.475.242,00	948.607.780,00	937.954.053,00	927.300.325,00	916.646.597,00	4.741.983.997,00
<b>Incremental</b>	<b>-8.841.482,00</b>	<b>-21.307.456,00</b>	<b>-31.961.183,00</b>	<b>-42.614.911,00</b>	<b>-53.268.639,00</b>	<b>-157.993.671,00</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação de formato).

Como pode ser observado, os resultados demonstram que no cenário atual, os custos em cinco anos são de R\$ 4.899.977.669,00, enquanto no cenário projetado são de R\$ 4.741.983.997,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar em economia de recursos para o sistema, de R\$ 8,84 milhões no primeiro ano e de R\$ 53,26 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 157,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

### Cenário alternativo

Considerando-se a o cenário atual, o impacto orçamentário para o cenário alternativo (mais agressivo), é apresentado na Tabela a seguir.

**Tabela 14.** Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário alternativo em relação ao Cenário atual.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
<b>Atual</b>	1.020.316.725,00	969.915.236,00	969.915.236,00	969.915.236,00	969.915.236,00	4.899.977.669,00
<b>Alternativo</b>	975.591.747,00	911.319.733,00	895.339.142,00	879.358.550,00	863.377.958 (1.102.420.467,60	4.524.987.130,00
<b>Incremental</b>	<b>-44.724.978,00</b>	<b>-58.595.503,00</b>	<b>-74.576.094,00</b>	<b>-90.556.686,00</b>	<b>- 106.537.278,00</b>	<b>-374.990.539,00</b>

**Fonte:** Dossiê do demandante (com modificação de formato).

Observa-se que em cenário com *Market-share* mais agressivo, proposto pelo demandante, os resultados demonstram que no cenário atual, os custos em cinco anos são de R\$ 4.899.977.669,00, enquanto que no cenário alternativo são de R\$ 4.524.987.130,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplane poderia resultar, segundo o demandante, em economia de recursos para o sistema, de R\$ 44,74 milhões no primeiro ano e de R\$ 106,53 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 374,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

#### 7.2.5 Análise crítica da AIO

A despeito de uma AIO bem conduzida, é importante ressaltar que a população elegível foi calculada com base em dados epidemiológicos internacionais de morbidade (incidência) da HPN. Apesar de aceitável, o ideal seria a estimativa por meio de demanda aferida, considerando-se que há dois medicamentos incorporados no SUS para este tratamento, assim o uso dos dados de consumo do eculizumabe e ravulizumabe, traria cenários mais reais e previsíveis para a tomada de decisão para o Brasil.

Outro ponto a ser destacado é que o demandante não apresenta análises de sensibilidade para a AIO, prevendo variações nos principais parâmetros mínimos como preço da pegcetacoplane e de seus comparadores, população elegível, custo de vacinação e custo de hemotransfusão.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Nats realizou uma busca, no início de julho de 2024, sobre a recomendação da utilização de pegcetacoplane para o tratamento da HPN em outras agências de ATS, sendo elas: NICE, CDA-AMC, PBAC e SMC.

- NICE e SMC: incorporado para o tratamento de pacientes adultos com HPN que apresentem anemia após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5 (34,35).
- CDA-AMC e PBAC: incorporado para o tratamento de pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5 (36,37).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios *ClinicalTrials.gov* e do *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos para o tratamento de adultos com HPN, previamente tratados com inibidores do complemento. A busca foi realizada em 17 de junho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa - Ensaios Clínicos: Cid10 D595 / Fases dos estudos: 2,3,4 / Situação: finalizados, iniciados.
- ii. *ClinicalTrials*: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria PNH | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed; enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies.
- iii. *Cortellis™*: Current development status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical)).

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) (38), EMA (39) ou FDA (40). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes 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 (12).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas seis tecnologias para o tratamento de adultos com HPN, previamente tratados com inibidores do complemento (Quadro 9).

**Quadro 9.** Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com HPN.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (Agência (ano))	Avaliação por agência de ATS (Agência/situação)
Iptacopan	Antifator B	Oral	3	FDA (2023) EMA (2024)	Nice: em avaliação

Ruxoprubart	Antifator B	EV	2	-	-
Zaltenibart	Antifator D	EV ou SC	2	-	-
Pozelimabe + cemdisiran	Inibidor de C5 + <i>ribonucleic acid interference</i> (RNAi) de C5	EV + SC	3	-	-
Crovalimabe	Inibidor de C5	EV + SC	3	FDA e EMA (2024)	-
Nomacopan	Inibidor de C5	SC	2	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov).  
Atualizado em maio de 2024.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; EV – endovenosa; SC – subcutânea; Nice – *National Institute for Clinical Excellence*; CDA-AMC – *Canada's Drug Agency*; RNAi – *Ribonucleic acid interference*.

O iptacopan é inibidor do Fator B pela via alternativa do sistema Complemento. Essa inibição impede a ativação da C3 convertase e a subsequente formação de C5 convertase, minimizando assim a EVH mediada por C3 e a hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. A tecnologia é de uso oral, 200mg, duas vezes ao dia, para o tratamento de pessoas adultas com HPN com anemia hemolítica. Os ensaios clínicos realizados incluíram participantes com uso prévio de inibidor de C5 (NCT04558918, NCT03439839, NCT03896152) (41). Foi registrada na FDA, em 2023; na EMA, em 2024. Até o presente, não há registro da tecnologia na Anvisa. Parecer do NICE sobre iptacopan para HPN está em fase final para publicação (42).

Ruxoprubart é um antifator B, bloqueador da via alternativa, para uso endovenoso, em mono ou terapia combinada com eculizumabe. Estão registrados ensaios de fase 2 (NCT05731050, NCT05646563), ainda não recrutando, previstos para iniciar em 2025, envolvendo adultos com HPN e anemia hemolítica, a despeito do tratamento com o inibidor de C5. A empresa desenvolvedora da tecnologia informa a obtenção de designação de droga órfã pela FDA em 2023 (43). Até o momento não há registro sanitário do produto nas agências pesquisadas.

Zaltenibart (OMS-906) é um mAb humano direcionado à serina protease-3 associada à lectina de ligação a manana (MASP-3), proteína responsável pela conversão do pró-fator D em fator D ativo na via alternativa do Complemento (44). A tecnologia, para uso endovenoso ou subcutâneo, é avaliada em ensaio (NCT05972967), de fase 2, em recrutamento, com previsão de conclusão em 2026, envolvendo 12 participantes com resposta insatisfatória (níveis de hemoglobina < 10,5g/dL) no controle da HPN apesar do uso de ravulizumabe. O ensaio prevê o

uso de ravulizumabe concomitantemente à zaltenibart. Em 2022, a tecnologia recebeu designação órfã pela FDA (45) e não possui registro nas três agências pesquisadas.

Pozelimabe + cemdisiran, 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 (46). O medicamento, administrado por via venosa e/ou subcutânea, semanal ou quinzenalmente, foi avaliado em maiores de 18 anos, participantes dos ensaios de fases 2 e 3 (NCT04888507, NCT05744921, NCT05133531, NCT04811716) (41,46). Os estudos incluem pessoas que fizeram uso prévio de inibidor de C5 e comparam a combinação pozelimabe/cemdisiran: em diferentes doses; ao ravulizumabe ou eculizumabe; e à monoterapia com pozelimabe (41). Em 2020, a FDA concedeu a designação de droga órfã à combinação (47). Até a elaboração desta seção, não havia registro nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA para o medicamento associado (38,39,40,46).

Crovalimabe é um anticorpo humanizado com ação inibitória de C5 para uso endovenoso e/ou subcutâneo para potencial tratamento de pessoas com HPN. Está em avaliação em ensaios clínicos de fase 1/2 e 3 (NCT03157635 e NCT04432584), com previsão de conclusão a partir de 2029, envolvendo crianças e/ou adultos com mais de 40Kg (41,46). Os estudos incluíram participantes que fizeram uso prévio de inibidor de C5 e avaliam o crovalimabe com placebo ou eculizumabe (41). Há ensaios de fase 3 envolvendo centros de pesquisa no Brasil. Em junho de 2024, o medicamento obteve registro na FDA para maiores de 13 anos de idade; e na EMA obteve opinião positiva para concessão do registro para uso a partir de 12 anos. Até a revisão desta seção, não foi identificado registro sanitário na Anvisa (38).

Nomacopan é inibidor de C5 que está em fase 2 de desenvolvimento (NCT03427060) para o potencial tratamento de pessoas com HPN e resistência ao eculizumabe. O estudo é aberto, com participação de ao menos 6 indivíduos maiores de 18 anos de idade, inscritos no ensaio clínico por convite e possui previsão de conclusão em 2024 (41). O medicamento será administrado em doses diárias e subcutâneas, durante 6 meses (41). A FDA e EMA concederam a designação de droga órfã em 2016 (46). Não há registro para a tecnologia nas agências sanitárias pesquisadas.

Parecer do NICE sobre iptacopan para HPN está em fase final para publicação (42). Não há recomendação para as demais tecnologias identificadas no horizonte no NICE ou CDA-AMC.



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A formulação da PICOT e a estratégia de busca do demandante foram consideradas adequadas. Seis publicações foram selecionadas pelo Nats, nas quais a pegcetacopla demonstrou superioridade em relação ao eculizumabe nos níveis de hemoglobina, na redução da contagem de reticulócitos e na melhora da qualidade de vida. A pegcetacopla mostrou não inferioridade na mudança dos níveis de LDH. Em estudo de comparação indireta, a pegcetacopla apresentou resultados superiores ao ravulizumabe em desfechos hematológicos, clínicos e de qualidade de vida. O Nats, discordando do demandante, avaliou o risco de viés como "grave" para todos os desfechos devido ao caráter aberto do estudo pivotal (PEGASUS) (22). Assim, a qualidade da evidência pelo GRADE foi classificada pelo Nats como "moderada", para todos os desfechos.

As análises de custo-utilidade (R\$/AVAQ), sugerem que o tratamento com pegcetacopla mostra-se favorável (dominante) sobre o eculizumabe (- R\$ 3.816.473,44) e ravulizumabe (- R\$ 1.858.994,53). O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacopla no cenário atual (mais conservador) poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 157,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos. Em um cenário com *market-share* mais agressivo, iniciando com 40% e atingindo 100%, os custos em cinco anos são de R\$ 4.524.987.130,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacopla poderia resultar, segundo o demandante, em economia de recursos para o sistema, de R\$ 44,74 milhões no primeiro ano e de R\$ 106,53 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 374,99 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 133ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de setembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de pegcetacopla no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Foi pontuada incertezas referentes aos novos fármacos que estão em estudos para o tratamento da HPN, além da recente incorporação relacionada ao tratamento da HPN que ainda está em processo de implantação. A avaliação econômica também foi questionada na expectativa de receber contribuições na Consulta Pública.

## 12. CONSULTA PÚBLICA

### Análise qualitativa das contribuições

A Consulta Pública nº 67/2024 foi realizada entre os dias 07 a 29 de outubro de 2024, recebendo o total de 198 contribuições, das quais 194 (98%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, uma (0,5%) foi contrária à incorporação no SUS e três (1,5%) não têm opinião formada.

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

### Descrição de participantes

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (59,1%; n=117), pessoas identificadas como brancas (62,6%; n=124) e da região Sudeste (59,6%; n=118). No que se refere aos segmentos de participantes, familiares, amigos e cuidadores (41,9%; n=83) constituíram a maioria, seguidos por profissionais da saúde (24,8%; n=49), e pacientes (18,7%; n=37). Quanto à experiência com o uso da pegcetacoplana, 48 pessoas (24,3%) responderam já terem tido experiência com esse medicamento e 123 pessoas (62,1%) afirmaram ter experiência com outros medicamentos, produtos ou procedimentos para a doença. Das 198 contribuições, 194 (98%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, uma foi contrária à incorporação e três não tinham opinião formada.

**Tabela 15.** Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 67/2024 - Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. (n=198).

Variáveis	N	%
<b>Sexo</b>		
Homem cisgênero	79	39,9
Mulher cisgênero	117	59,1
Outros	2	1,0
<b>Cor ou Etnia</b>		
Amarelo	5	2,5

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Homem cisgênero	79	39,9
Mulher cisgênero	117	59,1
Outros	2	1,0
Branco	124	62,6
Pardo	52	26,3
Preto	17	8,6
<b>Região</b>		
Norte	4	2,0
Nordeste	26	13,1
Sul	28	14,1
Sudeste	118	59,6
Centro-Oeste	22	11,2
<b>Contribuição por segmento</b>		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	83	41,9
Paciente	37	18,7
Profissional de saúde	49	24,8
Interessado no tema	24	12,1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,5
Empresa	3	1,5
Organização da sociedade civil	1	0,5
<b>Opinião sobre a recomendação preliminar</b>		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	194	98,0
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	0,5
Não tenho opinião formada	3	1,5
<b>Experiência com a tecnologia avaliada</b>		
Não	150	75,7
Sim, como profissional de saúde	26	13,1
Sim, como paciente	10	5,1
Sim, como cuidador ou responsável	12	6,1
<b>Experiência com outra(s) tecnologia(s)</b>		
Não	75	37,9
Sim, como cuidador ou responsável	45	22,7

Variáveis	N	%
<b>Sexo</b>		
Homem cisgênero	79	39,9
Mulher cisgênero	117	59,1
Outros	2	1,0
Sim, como paciente	32	16,2
Sim, como profissional da saúde	46	23,2

Fonte: Consulta Pública nº 67/2024, Conitec.

## OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Das 198 contribuições analisadas, 194 foram favoráveis à incorporação do medicamento em avaliação, uma mostrou-se contrária à recomendação preliminar da Conitec e três não tinham opinião formada. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) Facilidade no manejo; b) Melhora da qualidade de vida e efetividade do medicamento; c) Alto custo; e d) Mais opções terapêuticas.

### Facilidade no manejo

Segundo os respondentes, o medicamento em avaliação é visto como uma tecnologia de fácil manejo, por ser de uso subcutâneo. Isso possibilitaria sua administração em domicílio, levando a ganho de tempo e de qualidade de vida, além da diminuição de custos e de internações.

Li sobre o Pegcetacoplane e ele é mais moderno e tira o paciente da necessidade de transfusão e sentimento de fadiga do que o Eculizumabe que tem no SUS. Pode ser usado em domicílio e evita as viagens desgastantes do paciente para fazer infusão. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Diminui custos. Evita viagens para infusões no centro de referência, diminui a hemólise, diminui transfusões. Aplicações em casa. Inibe C3, melhora a qualidade de vida, aumenta o nível de hemoglobina. (Paciente)

Pois a partir do momento que é incorporado outro método de tratamento contra Hemoglobinúria paroxística noturna, a pessoa que possui tal enfermidade terá um intervalo de tempo maior para fazer o uso de outra medicação pelas doses serem aplicadas em casa, ou apenas a cada 3 meses. A vida do paciente melhorará 100% por segurar mais tempo a medicação no organismo e a redução das Hemólises intravasculares serem maiores. (Paciente)

### Melhora da qualidade de vida e efetividade do medicamento

Os participantes mencionam o acesso à tecnologia em avaliação como um importante recurso para a melhora da qualidade de vida. Os argumentos levam em consideração os

resultados benéficos do medicamento no controle da doença e dos sintomas, a comodidade na aplicação e a redução de internações:

Sou Enfermeira e acompanho paciente com HPN e é possível perceber o quanto os pacientes diagnosticados com HPN são beneficiados com o uso de Pegcetacoplane. A incorporação de mais uma opção de tratamento traz a possibilidade do paciente manter a hemólise controlada mesmo quando é identificada a hemólise extra vascular. Com uso de inibidor de C3, os pacientes apresentam melhora na Hemólise intra e extravascular, além de melhorar parâmetros de LDH e HB, proporcionando melhor qualidade de vida. A forma de administração possibilita mais autonomia, conforto e segurança ao tratamento, diminuindo longos deslocamentos periódicos. (Profissional de saúde)

É importante a incorporação do medicamento no SUS para que pacientes, como eu, que não conseguem o efeito totalmente satisfatório com o uso dos outros inibidores de complemento, terem uma outra medicação que se mostra mais eficiente, gerando uma melhora na qualidade de vida do paciente, resultando em menos internações e exposição a outros agentes como infecções, trombozes e agravamento dos órgãos que são atingidos pela doença. (Paciente)

Acho que deve ser incorporado no SUS, pois é uma medicação que tem resposta muito boa nos níveis de hemoglobina, reticulócitos, LDH, bilirrubina, fazendo com que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida, voltando as suas atividades de trabalho e vida social. (...) (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

### Alto custo

O medicamento foi considerado de alto custo e de difícil acesso para utilização da população fora do sistema público, todavia, é tido como uma alternativa mais barata se comparada com drogas disponíveis no mercado, o que poderia contribuir para a redução de custos para o Estado.

Seria de grande ajuda para todos, pois o custo é muito alto do produto. Nunca tive a oportunidade de comprar. (Paciente)

Minha filha foi diagnosticada com HPN e não tenho condições de pagar por esse medicamento. Dependo do SUS para seu tratamento. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Esta é uma excelente droga! Tem um melhor resultado no controle da doença e ainda tem um custo mais baixo do que as drogas atuais. (Interessado no tema)

Pegcetacoplane é administrada de forma subcutânea, facilitando a adesão do paciente, não sendo necessário o paciente comparecer em um centro de infusão. Para o setor público, no decorrer de 05 cinco anos, pode trazer uma economia de R\$ 158 milhões aos cofres Públicos. (Profissional de saúde)

### Mais opções terapêuticas

Segundo os relatos, são necessárias novas opções farmacológicas para o controle da doença, especialmente em caso de falha terapêutica. Tais alternativas seriam importantes para

melhor contemplar as especificidades de cada caso e promover outros benefícios, como a menor utilização de transfusões de sangue.

Acredito que essa medicação deve ser incorporada no SUS sim, principalmente para os pacientes que não respondem bem às medicações que bloqueiam C5. Ter uma medicação que bloqueia C3 é uma ótima opção para os pacientes que seguem tendo hemólise de escape e precisando ficar fazendo transfusão com frequência. Além de ser uma ótima possibilidade para os pacientes que trabalham ou moram longe dos centros de aplicação do medicamento, ter essa possibilidade de fazer em casa é muito mais tranquilo. (Paciente).

Só temos uma opção e, se perder resposta, não temos mais o que fazer. Uma segunda opção é importante. (Profissional de saúde)

Acredito que devido à especificidade da doença, é necessário que exista mais uma terapia com outra forma de atuação para poder fazer frente a estas características e atender a todos os pacientes da forma mais efetiva possível. (Organização da Sociedade Civil).

Atualmente, não há tratamento aprovado pela CONITEC para pacientes com HPN em uso de inibidores de C5 que permanecem anêmicos devido à hemólise extravascular. A ausência de uma opção terapêutica para esses pacientes merece atenção da agência reguladora, visando oferecer alternativas que possam controlar esta condição, potencialmente fatal quando não tratada adequadamente. Nesse contexto, a Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), por meio do Comitê de Falências Medulares, apoia a incorporação do pegcetacoplan ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento de pacientes com HPN. (Empresa)

## EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Dos 48 (24,3%) participantes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação, a maioria era composta por profissionais de saúde (n=26). Dentre as facilidades e efeitos positivos apontados pelos respondentes, foi destacada a efetividade da tecnologia em avaliação.

A experiência com o pegcetacoplan revelou resultados positivos significativos, incluindo um aumento nos níveis de hemoglobina, que melhorou a oxigenação dos tecidos e reduziu os sintomas de fadiga. Além disso, a maioria dos pacientes não precisou mais de transfusões sanguíneas, representando um avanço importante na gestão da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). (Profissional de saúde)

Além da efetividade, profissionais de saúde enfatizaram que a incorporação da pegcetacoplan representaria economia de recursos para o sistema de saúde.

Pegcetacoplan, através de estudos de vida real e estudos clínicos (Pegasus e Prince), comprova a eficácia no tratamento do HPN. Ambos os estudos, vida real e clínicos, comprovam que a Pegcetacoplan aumenta os níveis de hemoglobina (estudo Pegasus 3,84 g/dl quando comparado ao Eculizumabe). Pegcetacoplan, reduz a necessidade de transfusões em 85% e melhora a qualidade de vida Facit-Fadiga (Confirmado através do estudo Pegasus). No cenário econômico, Pegcetacoplan demonstrou que a razão de custo-utilidade incremental da incorporação da pegcetacoplan, possibilitaria uma economia de R\$ 3.816.473,44 com relação ao eculizumabe e de 1.858.994,53

em comparação ao ravulizumabe. O impacto orçamentário estimou que a incorporação da pegcetacoplana pode resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 158 milhões, acumulados ao longo de 05 (cinco) anos. (Profissional de saúde)

De acordo com as contribuições recebidas, os pacientes com HPN que tem experiência no tratamento com pegcetacoplana tiveram facilidade na adesão ao tratamento por conta da comodidade posológica e da melhora na qualidade de vida proporcionadas pelo medicamento.

Medicação subcutânea, com dispositivo de infusão contínua, o que facilita a aderência ao tratamento, além de comodidade posológica. (Profissional de saúde)

Redução das transfusões, controle da hemólise extravascular, facilidade por serem infusões realizadas em casa, subcutâneas, relatos de redução da fadiga nas atividades do dia a dia. (Cuidador ou responsável)

Comodidade posológica sem necessidade de infusão intravenosa, melhora dos níveis de hemoglobina. (Profissional de saúde)

Em relação aos pontos negativos, os respondentes mencionaram o acesso e o custo como dificuldades na experiência de uso da tecnologia, uma vez que ela não está disponível no SUS.

O grande ponto negativo quanto à terapia analisada é o fato da dificuldade de acesso à mesma, uma vez que ainda não está disponível em nenhum sistema de saúde brasileiro, tanto público, quanto privado, o que dificulta o acesso ao tratamento em análise. (Cuidador ou responsável)

Acesso à medicação, ainda não disponível no SUS. (Profissional de saúde)

Alguns participantes ressaltaram, como efeitos negativos ou dificuldades, a necessidade de monitoramento laboratorial e de treinamento profissional e orientação dos usuários para uso da tecnologia, além de possíveis eventos adversos, como baixa de imunidade.

A necessidade de monitoramento regular dos níveis de hemoglobina e LDH exige um compromisso significativo por parte dos pacientes, o que pode ser desafiador para aqueles com limitações de acesso aos serviços de saúde. A avaliação da resposta ao tratamento também pode ser complexa, já que nem todos os pacientes apresentam os mesmos benefícios e a variação nas respostas individuais pode dificultar a otimização do regime terapêutico. Por fim, a introdução de um novo medicamento exige uma atualização constante da equipe de saúde, o que pode demandar tempo e recursos, além de necessitar de um investimento em treinamento para garantir que todos os profissionais estejam bem informados sobre o uso e a administração do pegcetacoplana. (Profissional de saúde)

O cuidado que tem com esses pacientes é a imunidade, tem que estar com a vacina em dia, além de ter que ir no hemocentro para fazer a infusão duas vezes na semana. (Profissional de saúde)

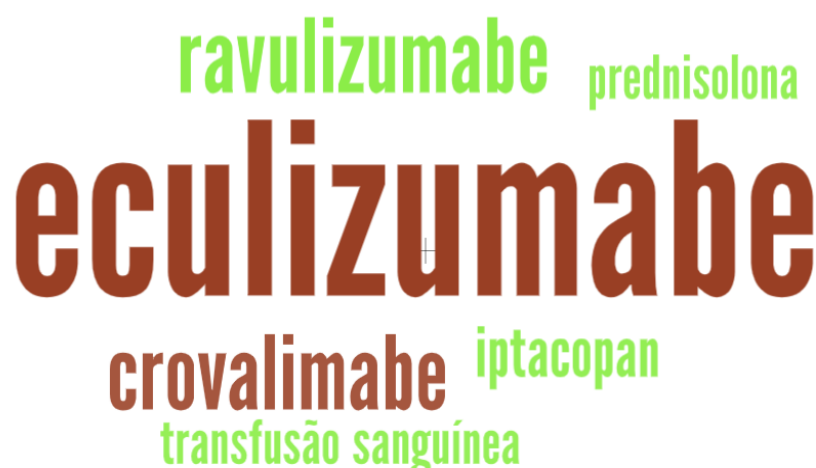
A curva de aprendizado para uso do produto exige que as primeiras infusões sejam monitoradas em regime hospitalar. (Profissional de saúde)

Houve participantes que relataram não ter nenhuma dificuldade ou efeitos negativos na experiência de uso da pegcetacoplana para o tratamento da HPN.

## EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Na Figura 6, estão destacadas as outras tecnologias mais mencionadas pelos participantes da CP nº 67/2024.

**Figura 6.** Tecnologias mais citadas na Consulta Pública nº 67/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 67/2024, Conitec.

Dos participantes que relataram experiência de uso de outras tecnologias (62,1%, n=123), a maioria era composta por cuidadores ou responsáveis de pacientes (n=45). Em termos de efeitos positivos, destacou-se a efetividade do tratamento.

Com os inibidores de C5, os pacientes conseguem se manter melhores da hemólise e da anemia. (Profissional de saúde com experiência de uso de eculizumabe, ravulizumabe e iptacopan).

Diminuição da hemólise, das dores no corpo, das dores estomacais e dos hematomas. Disposição a partir do aumento da hemoglobina. Enfim, é um medicamento fundamental para a minha vida. E assim espero com relação ao pegcetacoplane. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe e prednisolona).

Com o medicamento Soliris passei a viver novamente, sem os sintomas graves que me levaram a seguidas internações em UTI por mais de 01 ano. Com o Soliris, que iniciei em setembro de 2011, voltei a trabalhar como Delegado da Polícia Federal, foi suspenso meu processo de aposentadoria e minha saúde está estabilizada nesses 13 anos de medicamento. Não faço mais transfusões de sangue e plaquetas e tenho qualidade de vida, vida praticamente normal, exceto a questão das infusões a cada 12 ou 14 dias, que atrapalham minha rotina laboral, especialmente as viagens que tenho que cumprir, e já me impediram de frequentar cursos e cumprir missões no exterior. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe).



Foram ainda mencionados como aspectos positivos o acesso via SUS e os ganhos de qualidade de vida.

Após iniciar a infusão do medicamento Soliris a cada 15 dias, minha qualidade de vida melhorou significativamente. Como portador de HPN (Hemoglobinúria Paroxística Noturna), antes do tratamento, vivia em um estado constante de anemia, cansaço extremo e preocupações com o risco de trombose. Esses sintomas debilitantes afetavam não apenas meu bem-estar físico, mas também minha capacidade de realizar atividades diárias e de aproveitar momentos com minha família e amigos. Um dos aspectos mais impactantes foi a resolução dos episódios de urina com sangue, que geravam grande apreensão e desconforto. Com a infusão do Soliris, notei uma melhora notável em minha condição. A anemia foi sanada e o cansaço, que antes me acompanhava, diminuiu consideravelmente. Agora, consigo realizar tarefas que antes eram exaustivas e desfrutar de uma rotina mais ativa e plena. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe)

Melhora da qualidade de vida, menos episódios de hemólise, redução da dor, retomada parcial das atividades do dia-a-dia, aumento da sobrevida e diminuição do LDH (Cuidador ou responsável com experiência de uso de eculizumabe)

É um medicamento eficaz e que, por muito tempo, foi o único medicamento disponível para o tratamento e controle da HPN, salvou muitas vidas, porém hoje existem no mercado medicamentos mais eficientes, com menor custo e que proporcionam melhor qualidade de vida aos pacientes. (Cuidador ou responsável com experiência de uso de eculizumabe)

Quanto aos aspectos negativos vinculados a outras tecnologias, os participantes relataram a dificuldade de adesão por conta do modo de aplicação e da posologia do tratamento. Tais elementos também impactariam a qualidade de vida dos pacientes com HPN, especialmente quanto à funcionalidade, à rotina e ao dispêndio de tempo e recursos financeiros ligados aos frequentes deslocamentos.

Alguns pacientes não atingem níveis de hemoglobina suficientes para mitigar os sintomas de anemia e, eventualmente, podem manter algum grau de dependência transfusional (característica de resposta parcial). A necessidade de infusão a cada duas semanas incorre em perda regular de dias de trabalho para os pacientes em fase produtiva. Para os pacientes que moram distantes do centro infusional, o deslocamento por vários quilômetros atrapalha ou impede a manutenção de vida profissional, reduz a qualidade de vida e, por vezes, tem impacto também na vida do acompanhante, caso o mesmo seja necessário. Esse cenário pode ser exemplificado pela história de pacientes que moram no interior da Bahia, mas recebem tratamento no Distrito Federal a cada duas semanas, com deslocamentos regulares de pelo menos 1200km (Brasília - Barreiras, ida e volta). (Profissional de saúde com experiência de uso de eculizumabe)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a consulta pública, os participantes destacaram a facilidade no manejo e a efetividade da tecnologia avaliada, bem como a melhora da qualidade de vida e a importância de ter acesso a uma nova opção terapêutica. A principal dificuldade é referente ao alto custo.

Quanto à experiência de uso da tecnologia, foram ressaltadas a efetividade, a facilidade na adesão ao tratamento devido à comodidade posológica e a melhora na qualidade de vida. Como aspectos negativos, citaram alguns eventos adversos, o acesso e o alto custo, uma vez que o medicamento em avaliação não está disponível no SUS.

No que diz respeito a outras tecnologias indicadas para a condição de saúde em questão, o principal aspecto positivo mencionado foi a efetividade, a despeito de serem relatadas dificuldades de adesão por conta do modo de aplicação e da posologia do tratamento intravenoso disponível no SUS.

## CONTRIBUIÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Em relação às contribuições técnico-científicas que mencionaram as evidências clínicas, foram recebidos 28 relatos favoráveis à incorporação do medicamento. Desses, destacam-se 18 contribuições que afirmam que o medicamento apresenta resultados clínicos superiores aos dos tratamentos disponíveis atualmente. Além disso, 10 contribuições fizeram referência ao estudo Pegasus, publicado por Hillmen *et al.* (2021) (22), que está incluído como uma das fontes no relatório da CONITEC. Uma contribuição mencionou o estudo de Horneff *et al.*, *Three Years On: The Role of Pegcetacoplan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Since Its Initial Approval*, publicado em 2024, que oferece uma visão geral sobre o pegcetacoplane desde sua aprovação inicial, confirmando-o como uma importante opção de tratamento para adultos com HPN, com dados de ensaios clínicos de longo prazo e evidências do mundo real que comprovam sua forte eficácia e segurança em uma ampla população de pacientes. Além disso, uma contribuição destacou o uso do medicamento em outros sistemas públicos de saúde, como o do Reino Unido, para pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento com inibidores de C5, com base nos resultados de eficácia do estudo PEGASUS.

Em relação às contribuições técnico-científicas referentes ao impacto econômico, foram apresentados 20 relatos durante a Consulta Pública, dos quais oito destacam que a tecnologia tem um custo inferior ao do eculizumabe ou ravulizumabe, resultando em economia de recursos para o SUS. Essas contribuições apontam que, ao avaliar esse impacto, deve-se considerar a redução da necessidade de transfusões, das internações em hospitais de grande porte e unidades críticas, além da diminuição dos custos com o tratamento, uma vez que o paciente precisará se deslocar menos para as infusões. Uma contribuição citou o estudo de Fishman *et*

*al. (2023), The Cost-Effectiveness of Pegcetacoplan in Complement Treatment-Naïve Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the USA*, que avaliou a relação custo-efetividade do pegcetacoplana, em comparação com o eculizumabe e ravulizumabe, em adultos com HPN sem tratamento complementar, da perspectiva do pagador de assistência médica nos EUA. No entanto, esse estudo não pode ser utilizado nesta Consulta Pública, pois não atende à PICO (população de interesse)

Entre as contribuições acima apresentadas, nenhuma delas modifica o entendimento uma vez que não foram apresentadas novas evidências clínicas nem de impacto orçamentário.

As demais contribuições foram realizadas no formato de anexo (16 anexos foram recebidos). A Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), por meio do Comitê de Falências Medulares, apoia a incorporação do pegcetacoplana ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento de pacientes com HPN, justificando que não há tratamento aprovado pela CONITEC para pacientes com HPN em uso de inibidores de C5 que permanecem anêmicos devido à hemólise extravascular. A ausência de uma opção terapêutica para esses pacientes merece atenção da agência “avaliadora”, visando oferecer alternativas que possam controlar esta condição.

O Hemocentro de Campinas – Unicamp apresentou um anexo no qual relata que a incorporação do pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de complemento e que tenham critérios de resposta insatisfatória aos inibidores de C5 (resposta parcial ou menor) poderia trazer inestimáveis ganhos a este subgrupo de pacientes, sobretudo em relação à melhora da hemoglobina, da necessidade transfusional e da fadiga/qualidade de vida. Como contraponto às preocupações externadas no item acima, ressalta que os custos nos serviços de saúde precisam ser considerados nesta decisão, sobretudo tendo-se em vista a identificação no monitoramento do horizonte tecnológico de inibidores proximais do complemento de administração oral (anti-fator B e anti-fator D) já submetidos para aprovação na ANVISA.

Outro anexo recebido foi o estudo de Matteo *et al.*, (2024) – ‘Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinúria’, que realizou uma análise de custo-utilidade desenvolvida para comparar pegcetacoplana *versus* eculizumabe e ravulizumabe em pacientes com HPN que permanecem anêmicos após o tratamento com inibidores de C5 por pelo menos três meses, e empregou um modelo de Markov com um horizonte temporal de cinco anos. Pegcetacoplana demonstrou um aumento superior em AVAQ em comparação ao eculizumabe (aumento de 0,51) e ravulizumabe (aumento de 0,27). Além disso, pegcetacoplana mostrou uma redução nos custos de gerenciamento de complicações (€ 22.891 a menos em comparação com eculizumabe e € 22.611 a menos em comparação com ravulizumabe).

A empresa Pint Farma, demandante da tecnologia, enviou um anexo com a proposta de realizar a doação de oito frascos (doses) de pegcetacoplana, correspondentes às quatro primeiras semanas de tratamento, para pacientes previamente tratados com eculizumabe ou ravulizumabe (pacientes SWITCH). A medida tem como objetivo reduzir o risco de hemólise decorrente da descontinuação abrupta do tratamento anterior, acompanhada pela submissão de uma nova análise econômica e do impacto orçamentário.

O demandante ainda apresentou no anexo, uma nova AIO (dados a seguir), considerando a demanda aferida com base na demanda aferida de eculizumabe para tratamento de HPN.

### Avaliação econômica

#### Probabilidade de morte

O presente modelo realmente considera que a probabilidade de morte dos pacientes em uso de eculizumabe, ravulizumabe e pegcetacoplana seriam iguais entre si e iguais à probabilidade de morte da população geral. Esse pressuposto foi considerado com base no estudo de Kelly *et al.*, 2011 (48), onde a taxa de sobrevivência dos pacientes em uso de eculizumabe foi comparada a taxa de sobrevivência da população geral. O estudo estimou que a taxa de sobrevivência dos pacientes em uso de eculizumabe foi similar ao da população geral. Com isso, foi assumido que os pacientes em uso de ravulizumabe e pegcetacoplana não difeririam em termos de sobrevida, quando comparados aos pacientes em uso de eculizumabe.

#### Uso simultâneo de inibidor de C5 nas 4 primeiras semanas

Conforme demonstrado anteriormente a Pint Pharma se compromete em doar para os pacientes SWITCH, as doses referentes às quatro primeiras semanas para início de tratamento. Com isso, a inclusão dos custos referentes a essas 4 semanas não foi incluída no modelo.

#### Dados de utilidade

No estudo PRINCE, a qualidade de vida dos pacientes foi medida com base no questionário QLQC30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer. Para utilização no modelo, os pesos de utilidade do EQ-5D para cada paciente em cada visita foram estimados a partir dos dados obtidos no estudo PRINCE. Pelo fato de não haver algoritmo de mapeamento específico para HPN, o algoritmo de mapeamento de Longworth *et al.*, (2014) (31) foi utilizado. Vale pontuar que os valores de utilidade foram extrapolados nas análises de sensibilidade para avaliar as incertezas envolvendo os valores utilizados.

### Análise de Impacto orçamentário

### População elegível

Como sugerido durante análise crítica, a população elegível foi então estimada por demanda aferida, considerando o número de pacientes únicos em uso de eculizumabe. Os dados demonstraram 1 paciente para o ano de 2022 e 321 paciente em 2023. Para estimar o número de pacientes iniciando o tratamento para os próximos anos, o crescimento populacional foi utilizado. A Tabela 16 demonstra o número total de pacientes em tratamento e o número de novos pacientes ano a ano.

**Tabela 16.** Pacientes em tratamento.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes em tratamento	327	327	657	990	1.325
Novos pacientes	0	330	333	335	338
<b>Total de pacientes</b>	<b>327</b>	<b>657</b>	<b>990</b>	<b>1.325</b>	<b>1.663</b>

Fonte: Contribuição CP do demandante.

### Comparadores considerados na análise

Durante avaliação crítica, foi sugerido a construção de um cenário de pegcetacoplana *versus* cuidados usuais. Não concordamos com o cenário sugerido, uma vez que, atualmente já estão disponíveis como tratamento em primeira linha eculizumabe e ravulizumabe, dessa forma, o paciente que irá iniciar o tratamento seria direcionado ao uso dos medicamentos atualmente disponíveis e não aos cuidados usuais.

### Market-share

Os cenários de *market-share* foram mantidos os mesmos da submissão inicial, sendo um cenário com ganho de mercado mais sutil (cenário base) e um cenário mais agressivo (cenário alternativo).

### Resultados

Os resultados da AIO para o cenário base estão apresentados na Tabela 17.

**Tabela 17.** Resultados da AIO – cenário base (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual	423.689.434	809.215.191	1.219.365.356	1.631.978.885	2.048.287.461
Cenário projetado	420.017.983	791.438.053	1.179.184.154	1.560.275.058	1.935.793.626

<b>Total</b>	<b>-3.671.451</b>	<b>-17.777.138</b>	<b>-40.181.202</b>	<b>-71.703.828</b>	<b>-112.493.835</b>
--------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Os resultados demonstram que a incorporação de pegcetacoplana resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 3,6 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 245 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação. Os resultados da AIO para o cenário alternativo estão apresentados na Tabela 18.

**Tabela 18.** Resultados da AIO – cenário alternativo (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário atual</b>	423.689.434	809.215.191	1.219.365.356	1.631.978.885	2.048.287.461
<b>Cenário projetado</b>	405.117.260	760.328.062	1.125.609.219	1.479.608.251	1.823.299.791
<b>Total</b>	<b>-18.572.175</b>	<b>-48.887.129</b>	<b>-93.756.137</b>	<b>-152.370.634</b>	<b>-224.987.671</b>

Fonte: Contribuição CP do demandante.

Os resultados demonstram que a incorporação de pegcetacoplana resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 18,5 milhões no primeiro ano após a incorporação e de R\$538 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

## ANÁLISE CRÍTICA DAS CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ARGUMENTOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA E DA AIO APRESENTADA NA CONSULTA PÚBLICA

A análise crítica sobre a probabilidade de mortalidade ser igual à da população geral é mantida, a despeito do estudo (Kelly *et al.*, 2011 (48)), que “em tese” justificaria essa premissa e que o mesmo avaliou o desfecho com o uso do eculizumabe e, aparentemente o demandante extrapolou para ravulizumabe e pegcetacoplana, mesmo não havendo estudos avaliando isto, especialmente com o pegcetacoplana. Tal fato demonstra que o uso de inibidores de complemento, não diminuiria a mortalidade por HPN.

Em relação à AIO com uso de demanda aferida, os resultados confirmam que há uma provável economia de recursos em todos os anos avaliados, tanto em cenário de *market-share* conservador quanto agressivo. Não foram apresentadas análise de sensibilidade para a nova AIO.

### 13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de pegcetacoplane no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto aos custos envolvidos nas análises econômicas e impacto orçamentário, aliado às dificuldades operacionais envolvidas na implementação da tecnologia. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 951/2024.

## 14. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 13, DE 18 DE FEVEREIRO DE 2025

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento.

Ref.: 25000.054129/2024-44.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA



## 15. REFERÊNCIAS

1. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Dec 21;3(1):17028.
2. Shah N, Bhatt H. StatPearls [Internet]. 2021. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>.
3. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Dec;26(12-b Suppl):S3-8.
4. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, *et al.* The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood.* 2006 Nov 16;108(11):985-985.
5. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, *et al.* Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul;43(3):341-8.
6. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev.* 2023 Nov;101158.
7. Sogie G *et al.* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet.* 1996; 348(9027):573-7.
8. Parker CJ, *et al.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106(12):3699-709.
9. Mathieu D, *et al.* Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1995; 85(11):3283-8.
10. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1991; 325(14):991-6.
11. Besa EC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in eMedicine. 2007, WebMD.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 18, de 20 de novembro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 34 p., 2019. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/pcdt\\_\\_hpn.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2019/pcdt__hpn.pdf).
13. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers*, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819490/>.
14. Costa FF, Fertrin KY, Conran N. Síndrome Hemolítica. *Fisiopatologia e Clínica. Classificação.* Em: *Tratado de Hematologia*, ed. 1, São Paulo: Atheneu, pp.161-167, 2013.
15. DeZern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1–Clinical Utility. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 94(1):16-22, 2018.
16. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature Reviews | Disease Primers.* 2017, 18(3):17028. doi:10.1038/nrdp.2017.28.

17. Dezern AE, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015, 29(3):479-94. doi: 10.1016/j.hoc.2015.01.005.
18. Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Annals of Internal Medicine.* 2008a; 148 (8):587-95.
19. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. Soliris® - Bula do medicamento. 2024.
20. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda. Ultomiris® - Bula do medicamento. 2024.
21. Orphandc G Importação e Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda. Empaveli® - Bula do medicamento. 2024.
22. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37.
23. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S, *et al.* Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):1913-23.
24. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol.* 2022 Sep 23;101(9):1905-14.
25. Peffault de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2022 Sep;9(9):e648-59.
26. Panse J, Wilson K, Fishman J, Wojciechowski P, Wdowiak M, Horneff R, *et al.* Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur J Haematol.* 2023 Jul 19;111(1):72-83.
27. Sharma V, Koprivnikar J, Drago K, Savage J, Bachelor A. Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report. *Adv Ther.* 2023 Nov 14;40(11):5115-29.
28. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ, Szer J, de Castro C, Horneff R, Tan L, Yeh M, Panse J. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances* 2024 8:11 (2718-2725).
29. Posadzki P, Bajpai R. Is a new approach for rating the quality evidence of effect estimates derived from matched-adjusted indirect comparisons (MAIC) needed? Oral presentation: 2023 Cochrane Colloquium. London: Cochrane; 2023.
30. Higgins JPT, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928–d5928 (2011).
31. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, *et al.* Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision making:

systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess. 2014 Feb;18(9):1-224.

32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-dapopulacao.html?=&t=resultados>.

33. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, *et al*. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. Intern Med J. 2017 Sep 10;47(9):1026-34.

34. NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em 07 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.

35. SMC - Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em 07 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

36. CDA-AMC - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em 07 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.

37. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Acessado em 07 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac>.

38. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

39. Página Inicial da EMA - European Medicines Agency [Internet]. Acessado 19 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

40. Página Inicial do FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

41. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

42. NICE - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em 03 julho de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11132>


43. FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=627318>

44. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128104200000092>.

45. FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=830121>

46. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

47. FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível:



<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=760920>  
48. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786-92.

## ANEXO

**Figura 7.** Análise do risco de viés segundo o Rob 2.0.


<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>	
Blak <i>et al.</i> 2021	Pegcetacoplana	Ravulizumabe	Concentração de hemoglobina							Baixo risco
Blak <i>et al.</i> 2021	Pegcetacoplana	Ravulizumabe	Concentração de lactato desidrogenase							Algumas preocupações
Blak <i>et al.</i> 2021	Pegcetacoplana	Ravulizumabe	Transfusões evitadas							Alto risco
Blak <i>et al.</i> 2021	Pegcetacoplana	Ravulizumabe	FACIT-F							D1 Processo de randomização
Blak <i>et al.</i> 2021	Pegcetacoplana	Ravulizumabe	EORTC QLQ-C30							D2 Desvio das intervenções pretendidas
										D3 Dados faltantes do desfecho
										D4 Mensuração do desfecho
										D5 Seleção do resultado reportado
<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>	
Cella <i>et al.</i> 2022	Pegcetacoplana	Ecuzumabe	FACIT-F							Baixo risco
Cella <i>et al.</i> 2022	Pegcetacoplana	Ecuzumabe	EORTC QLQ-C30							Algumas preocupações
										Alto risco
										D1 Processo de randomização
										D2 Desvio das intervenções pretendidas







- D3 Dados faltantes do desfecho
- D4 Mensuração do desfecho
- D5 Seleção do resultado reportado




<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>	
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Pegcetacoplane	Eculizumabe	Concentração de hemoglobina	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div> Baixo risco
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Pegcetacoplane	Eculizumabe	Concentração de lactato desidrogenase	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>!</div> Algumas preocupações
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Pegcetacoplane	Eculizumabe	Transfusões evitadas	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div> Alto risco
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Pegcetacoplane	Eculizumabe	Concentração de reticulócitos	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	D1 Processo de randomização
Peffault de Latour <i>et al.</i> , 2022	Pegcetacoplane	Eculizumabe	FACIT-F	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	D2 Desvio das intervenções pretendidas
										D3 Dados faltantes do desfecho
										D4 Mensuração do desfecho
										D5 Seleção do resultado reportado

<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>	
Panse <i>et al.</i> , 2023	Pegcetacoplane	Eculizumabe	FACIT-F	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>-</div>	<div>+</div> Baixo risco
										<div>!</div> Algumas preocupações



-  Alto risco
- D1    Processo de randomização
- D2    Desvio das intervenções pretendidas
- D3    Dados faltantes do desfecho
- D4    Mensuração do desfecho
- D5    Seleção do resultado reportado

<u>Estudo avaliado</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés Geral</u>
Peffault de Latour et al., 2024	Pegcetacopiana	Eculizumabe	Segurança						

-  Baixo risco
-  Algumas preocupações
-  Alto risco
- D1    Processo de randomização
- D2    Desvio das intervenções pretendidas
- D3    Dados faltantes do desfecho
- D4    Mensuração do desfecho
- D5    Seleção do resultado reportado

Fonte: Elaborada pelos revisores.

## APÊNDICE

### 1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 01 de julho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["pegcetacoplan"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

#### 1. Busca patentária

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112013028816	Análogos de compstatina, composição que os compreende e uso dos mesmos	Apellis Pharmaceuticals, INC. (US)	11/05/2032
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
PI0619023	Composto que inibe a ativação do complemento	The Trustees of The University of Pennsylvania (US)	28/11/2026

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

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público,



seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

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

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 17 jul. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP) Acesso em 17 jul. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 17 jul. de 2024.

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 17 jul. de 2024.

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 17 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 17 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 17 jul. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 17 jul. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 17 jul. de 2024.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**