



Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

N.º 955

Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio

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@saud.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 de experiência e opinião da Consulta Pública

NISAM-QUALITEC

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 no Sistema Único de Saúde (Conitec).

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

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

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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 seleção de estudos de eficácia e segurança.....	23
Figura 2. Estrutura do modelo de Markov representando os estados de transição.	34
Figura 3. Representação esquemática do método de cálculos utilizado para as probabilidades dos estados de transição.....	35
Figura 4. Transição do estado Hb estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.....	42
Figura 5. Transição do estado de Hb NÃO estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.....	42
Figura 6. Transição do estado de Transfusão Necessária – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.....	43
Figura 7. Diagrama de tornado de custos incrementais - pegcetacoplana) vs. eculizumabe....	50
Figura 8. Diagrama de tornado QALY incremental - pegcetacoplana vs. eculizumabe.	51
Figura 9. Diagrama de tornado custos incrementais - pegcetacoplana vs. ravulizumabe.....	51
Figura 10. Diagrama de tornado por QALY incremental - pegcetacoplana vs. ravulizumabe. ...	52
Figura 11. Diagrama de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística entre pegcetacoplana e eculizumabe.	53
Figura 12. Diagrama de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística entre pegcetacoplana e ravulizumabe.....	53

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 2. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de desenho do estudo).	21
Quadro 3. Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.....	22
Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pelo Nats a partir da nova busca e seleção.....	24
Quadro 5. Perfil geral de evidências baseada no GRADE (Wong et al., 2023 ²⁹).	28
Quadro 6. Resumo das características da análise de econômica (custo-efetividade/utilidade).31	
Quadro 7. Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) sem tratamento prévio com inibidores do complemento.....	63

Tabelas

Tabela 1. Odds Ratio (OR) entre população não dependente de transfusão e população dependente de transfusão – estabilização de Hb (≥ 2 g/dL), braços agrupados.....	37
Tabela 2. Cálculo de probabilidades para grupo independente de transfusão – estabilização de hemoglobina (≥ 2 g/dL).	38
Tabela 3. Opções para probabilidades de transição para transfusões evitadas – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).	39
Tabela 4. Probabilidades de transição, para o pegcetacoplana – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL) – Caso-base.....	40
Tabela 5. Odds Ratios de eficácia para comparadores – estabilização ao evitar alterações de Hb ≥ 2 g/L.....	41
Tabela 6. Probabilidades de transição para pacientes em uso dos comparadores – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL).	41
Tabela 7. Dados de utilidade utilizados no modelo.	44
Tabela 8. Utilidades ajustadas por idade.	44
Tabela 9. Dosagem e preços dos medicamentos considerados no modelo da análise econômica.	45

Tabela 10. Posologia, dose por ciclo, proporção por dose e custo por ciclo, para pegcetacoplana e eculizumabe.	45
Tabela 11. Posologia, dose por ciclo, proporção por dose e custo por ciclo, para ravulizumabe.	46
Tabela 12. Utilização de recursos de saúde no manejo por estado de saúde.	47
Tabela 13. Resultados da Razão de Custo-Utilidade (RCUI) e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), comparando pegcetacoplana com eculizumabe e ravulizumabe.	48
Tabela 14. Valores de Razão de Custo-Utilidade (RCU) e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCUI), comparando pegcetacoplana com eculizumabe e ravulizumabe, para os desfechos QALY e número de tranfusões, respectivamente.	49
Tabela 15. Dados e características da análise de impacto orçamentário.	55
Tabela 16. Custos unitários utilizados na análise de impacto orçamentário.	56
Tabela 17. Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário.	56
Tabela 18. População elegível por ano, para uso de pegcetacoplana.	57
Tabela 19. Número total de pacientes em tratamento por ano.	57
Tabela 20. Market-share proposto para o Cenário-atual.	57
Tabela 21. Market-share proposto em Cenário alternativo.	58
Tabela 22. Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário projetado em relação ao Cenário-atual (R\$).	59
Tabela 23. Resultados do impacto orçamentário (em Reais – R\$) para o cenário alternativo em relação ao Cenário atual.	60
Tabela 24. Recomendações por agências de avaliação de ATS.	61

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	11
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
3.	RESUMO EXECUTIVO	12
4.	INTRODUÇÃO.....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
6.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	21
6.1	RESULTADOS DA BUSCA REALIZADA (EFICÁCIA E SEGURANÇA)	23
6.2	EVIDÊNCIA CLÍNICA	24
6.3	CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE).....	27
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	29
6.5	ANÁLISE CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
7.2	OBTENÇÃO DOS DADOS DE UTILIDADE	43
7.3	CUSTOS	45
7.4	EVENTOS ADVERSOS E MORTALIDADE	47
7.5	RESULTADOS.....	48
7.6	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA	49
7.7	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	52
7.8	ANÁLISE CRÍTICA DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	54
7.9	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	55
7.10	CUSTOS	56
7.11	POPULAÇÃO ELEGÍVEL	56
7.12	MARKET-SHARE	57
8.	RESULTADOS.....	59
8.1	CENÁRIO-ATUAL.....	59
8.2	CENÁRIO ALTERNATIVO.....	60
8.3	ANÁLISE CRÍTICA DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	61
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	61
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	62
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	66
13.	CONSULTA PÚBLICA	66
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	80
15.	DECISÃO	81

16. REFERÊNCIAS	82
17. ANEXO.....	85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio, demandada pela Pint Pharma. 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, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do pegcetacoplana no tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe, ao ravulizumabe e ao ravulizumabe e ao tratamento padrão.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pegcetacoplana

Indicação: hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Demandante: Pint Pharma

Introdução: A HPN se caracteriza por eventos de hemólise, citopenias associadas a insuficiência da medula óssea e trombose venosa profunda e/ou arterial. Essa última manifestação clínica é uma das principais complicações da doença e representa importante ameaça à vida dos pacientes. No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes podem ser tratados com corticoides, androgênios, transfusão sanguínea, imunossupressores e anticoagulantes (tratamento padrão), além de eculizumabe, restrito a pacientes com hemólise e com elevada atividade da doença. O ravulizumabe também foi incorporado para o tratamento da HPN, porém estes medicamentos são inibidores do complemento C5 e atuam nesse ponto da cascata, inibindo a hemólise intravascular e não a hemólise extravascular, resultando em anemia, fadiga e necessidade de transfusão em uma proporção dos pacientes. Há relatos que estes fármacos apresentam ocorrência de hemólise disruptiva. Nesse cenário, o Pegcetacoplana, um inibidor de complemento C3, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento no contexto do SUS.

Pergunta: Pegcetacoplana é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe, ao ravulizumabe e ao tratamento padrão?

Evidências clínicas: Um ECR (estudo PRINCE) e um estudo de comparação indireta (MAIC) foram selecionados. No estudo PRINCE foram incluídos 53 pacientes, sendo 35 no grupo pegcetacoplana e 18 no grupo de tratamento padrão. A proporção de pacientes que alcançou a estabilização da hemoglobina foi de 85,7% (N=30/35) no grupo pegcetacoplana versus 0% no grupo terapia padrão. É possível afirmar que o pegcetacoplana apresenta maior controle da hemólise do que a terapia padrão, pois a concentração de lactato desidrogenase com o uso desse fármaco foi significativamente menor. Observou-se que o uso de pegcetacoplana mostrou-se superior à terapia padrão com resultados significativamente melhores devido ao aumento de 1g/dL da hemoglobina, contagem absoluta de reticulócitos, proporção de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de hemoglobina a partir do baseline, número de unidades de sangue transfundidas, transfusões evitadas, alcance de valores normais de lactato desidrogenase e variação a partir do baseline até a semana 26 do escore EORTC QLQ-C30. Em termos de segurança, 76,1% e 66,7% dos pacientes dos grupos pegcetacoplana e terapia padrão, respectivamente, apresentaram algum evento adverso. As proporções de pacientes com EAs graves foram de 8,7% no grupo pegcetacoplana e de 16,7% no grupo terapia padrão. Dentre os EAs de interesse, não foram reportadas infecções graves, como infecções meningocócicas. Dois óbitos foram observados, sendo um em cada braço do estudo, mas nenhum dos óbitos foi relacionado ao tratamento farmacológico de ambos os grupos. Em adição, na análise do GRADE referente ao estudo PRINCE, observamos que ele não relata cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa, o que, na nossa opinião, reduz a qualidade do estudo para todos os desfechos avaliados, aumentando o risco de viés para grave.

No estudo MAIC foram observadas diferenças significativas, após as ponderações, da raça American Indian ou Alaska Native e média no nível lactato desidrogenase, maior em pacientes

que receberam pegcetacoplana, frente ao ravulizumabe e eculizumabe. Após a ponderação, pegcetacoplana também foi associado com melhor resultado para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao baseline quando comparado ao ravulizumabe e ao eculizumabe. Os resultados após ponderação indicaram menor proporção de pacientes tratados com pegcetacoplana com hemólise quando comparados com ravulizumabe ou eculizumabe. Não foi observada diferença significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacoplana versus ravulizumabe ou eculizumabe. A avaliação de qualidade de vida indicou que pegcetacoplana foi associado com maior aumento no escore do status geral de saúde EORTC QLQ-C30 em comparação com ravulizumabe e eculizumabe.

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade/utilidade, aplicou-se modelo de Markov com horizonte temporal *lifetime*, em que o tratamento com pegcetacoplana mostra-se favorável (dominante) em relação aos comparadores eculizumabe (RCUI de R\$ 8.164.479,67 por QALY) e ravulizumabe (RCUI de -R\$ 507.860,77 por QALY). Ao se considerar o número de transfusões sanguíneas, a RCEI é favorável (dominante) à pegcetacoplana em relação às transfusões evitadas frente ao eculizumabe (-R\$ 64.335,49) e ravulizumabe (-R\$ 4.865,28), ambos em função do menor custo da intervenção e do maior número de transfusões com o uso de ambos os comparadores, respectivamente +26,65 e +27,14.

Análise de impacto orçamentário: Foi apresentada uma AIO, na perspectiva do SUS considerando-se um horizonte temporal de cinco anos. O demandante apresentou dois cenários, sendo um conservador com *market-share* de pegcetacoplana iniciando com 10% do mercado e finalizando com 50%. Neste cenário os resultados demonstram que a incorporação de pegcetacoplana resultaria em economia de ordem de R\$ 910 mil no primeiro ano e de R\$ 4,77 milhões no 5º ano. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 14,1 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação. No cenário mais acelerado com *market-share* de pegcetacoplana iniciando com 40% e atingindo 100%, os resultados sugerem que os custos em cinco anos são de R\$ 1.050.070.399,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar, em economia de R\$ 3,64 milhões no primeiro ano e de R\$ 9,55 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 32,82 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

Experiências internacionais: Pegcetacoplana recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2022), Canadá (2023), da Escócia (2022) e do Reino Unido (2022). Entretanto tais indicações foram específicas para pacientes com tratamento prévio com inibidor de C5.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram identificadas 4 tecnologias a fim de compor o horizonte tecnológico do tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento. Inibidor do fator C5 do complemento: Crovalimabe, nomacopan e pozelimabe, sem registros na ANVISA, FDA e EMA e nenhuma das tecnologias possuem recomendação na NICE e Canada's Drugs Agency (CDA-AMC). Inibidor do fator B: iptacopan, registrado na EMA e FDA e possui parecer favorável na NICE e sem recomendação na CDA-AMC.

Considerações finais: Foram incluídos dois estudos, um ECR (estudo PRINCE) e um MAIC. O estudo PRINCE comparou pegcetacoplana com o tratamento padrão, definido pelos autores como transfusões, corticosteroides e suplementos (ferro, folato e vitamina B12). A MAIC comparou de forma indireta a pegcetacoplana, usando os dados do estudo PRINCE, com o eculizumabe e o ravulizumabe em uma população de pacientes sem tratamento prévio com inibidores de complemento. A avaliação da qualidade de evidência foi realizada apenas para o

estudo PRINCE, o que está adequado, porém este estudo não relata cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa (avaliadores e pacientes), o que reduz a qualidade do mesmo para todos os desfechos avaliados, e consequentemente, aumentando o risco de viés para grave, além disso o estudo PRINCE foi patrocinado pela Apellis Pharmaceutical Inc and Swedish Orphan Biovitrum. Considerando os dois estudos incluídos no documento elaborado pelo demandante observa-se que os resultados sugerem que a pegcetacoplana apresenta resultados clínicos (eficácia e segurança), hematológicos e desfechos de qualidade de vida estatisticamente superiores para o tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento, quando comparados ao ravulizumabe, eculizumabe e tratamento padrão.

As análises de custo-efetividade (Transfusões sanguíneas evitadas) e custo-utilidade (R\$/QALY) sugerem que o tratamento com pegcetacoplana mostra-se favorável (dominante) em relação aos comparadores eculizumabe e ravulizumabe. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana, em cenário mais conservador, poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 14,1 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação. No cenário mais acelerado com market-share de pegcetacoplana iniciando com 40% e atingindo 100%, os resultados sugerem que os custos em cinco anos são de R\$ 1.050.070.399,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar, em economia de R\$ 3,64 milhões no primeiro ano e de R\$ 9,55 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 32,82 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 sem tratamento prévio. Foi pontuada incerteza referente 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 66 foi realizada entre os dias 07 e 29 de outubro de 2024, recebendo o total de 134 contribuições, das quais 127 (95%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS. Em relação às contribuições técnico-científicas mencionando as evidências clínicas foram recebidos 22 relatos, sendo todos favoráveis à incorporação, sendo que 10 contribuições mencionaram o próprio relatório da Conitec mostrando que o medicamento apresenta resultados clínicos melhores que os medicamentos disponíveis atualmente, cinco contribuições destacaram o estudo Prince, publicado por Wong RSM et al. em 2023. Em duas oportunidades foi mencionado o estudo de Debureaux PE et al. publicado em 2021 em populações de vida real. Por duas vezes também foi mencionado o estudo publicado por Latour RP et al. em 2024. Além disso, duas contribuições mencionaram que o medicamento está incorporado no Canadá, Reino Unido e Austrália, justificando que o Brasil poderia adotar esta mesma conduta para o tratamento da HPN no país. Por fim, também foi relatado um caso de uma paciente tratada com pegcetacoplana no hospital da UFPR que apresentou aumento da hemoglobina, diminuindo sinais de hemólise e melhorando significativamente a qualidade de vida.

Em relação às contribuições técnico-científicas referentes ao impacto econômico foram realizadas 12 contribuições favoráveis, sendo que duas mencionam o relatório da Conitec mostrando economia de R\$ 32,82 milhões acumulados ao longo de cinco anos, outra contribuição cita que o impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana resultaria em economia de recursos para o sistema de R\$ 157,99 milhões, acumulados ao longo de cinco anos. Outro relato menciona que o tratamento com

pegcetacoplana trouxe economia de R\$ 8.164.479,67 em relação ao eculizumabe e de R\$ 507.860,77 em comparação ao ravulizumabe. A razão de custo efetividade incremental demonstra economia do pegcetacoplana em relação ao eculizumabe de R\$ 64.335,49; em relação ao ravulizumabe diminuição de R\$ 4.865,28. A incorporação resultaria em economia de R\$ 14,1 milhões em cinco anos. Duas contribuições relatam que o medicamento possui maior eficiência e reduz os gastos com internações, UTIs e transfusões durante o curso da doença. Também reduz custo social, pois controlando os sintomas é possível ter uma qualidade de vida melhor para executar a rotina diária. Duas contribuições relatam que a incorporação terá menores custos indiretos, pois na condição atual o paciente a cada 15 dias precisa ir aos centros de infusão, e isso acarreta falta no trabalho e mudança na rotina, que interfere na qualidade de vida e na organização da família. Duas contribuições relatam que a incorporação do medicamento terá impacto financeiro positivo reduzindo as ações judiciais para sua aquisição. Uma contribuição mencionou o estudo Prince e outra citou o estudo de Debureaux PE et al. em população de vida real. As contribuições encaminhadas na consulta pública não apresentaram novas evidências que permitissem alterações na decisão preliminar da Conitec.

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 sem tratamento prévio. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto às evidências científicas de superioridade da tecnologia, comparada aos tratamentos atuais. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 952/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pegcetacoplana para tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna para pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento, publicada no Diário Oficial da União número 23, Seção 1, página 59, em 03 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	Cenário-atual: R\$ 1.092.996,71 (1º ano) R\$ 1.333.560,78 (5º ano) Cenário alternativo: R\$ 1.135.028,06 (1º ano) R\$ 1.315.473,06 (5º ano)
RCEI final	RCUI: eculizumabe (- R\$ 8.164.479,67) ravulizumabe (- R\$ 507.860,77)
População estimada	65 no 1º ano e 263 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 1.068.790.688,00 (em 5 anos), com economia de – R\$ 14.109.001,00 (para um cenário conservador, atingindo 50% de incorporação ao final de 5 anos). R\$ 1.050.070.399,00 (em 5 anos), com economia de – R\$ 32.829.289,00 (para um cenário mais agressivo),

atingindo 100% de incorporação ao final de 5 anos).

4. INTRODUÇÃO

A HPN é uma doença clonal rara que acomete as células-tronco hematopoiéticas, sendo caracterizada por hemólise, insuficiência da medula óssea e trombose. É considerada adquirida, pois é causada por mutação genética adquirida e/ou somática no gene PIG-A localizado no braço curto do cromossomo X. Eventualmente, essa doença pode evoluir para falências mielodisplásicas (1,2).

Um dos principais sintomas da HPN é a fadiga causada pela anemia crônica imposta pela doença, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes (3). Em termos de prognóstico, uma análise que comparou pacientes com HPN e controle pareados da população geral, indicou que o risco de óbito daqueles com a doença foi 10,5 vezes maior quando comparados aos que não tinham a doença, principalmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico (4).

Guidelines e revisões da literatura indicam que a incidência de HPN varia entre 1 e 1,5 novos casos por 1.000.000 de indivíduos no mundo (1,5-7), enquanto sua prevalência é estimada em 15,9 casos por 1.000.000 de habitantes (2,8). O Sistema de Informação Hospitalar e do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS entre 2008 e 2018, identificou 675 pacientes com HPN no Brasil, com prevalência estimada de um caso a cada 237.000 brasileiros (9).

Na HPN, as células-tronco hematopoiéticas apresentam a mutação no gene PIG-A, que é uma mutação somática/adquirida ligada ao cromossomo X. Esse gene é necessário para que ocorra a síntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI), que é um complexo glicolipídico capaz de ancorar proteínas e glicoproteínas à membrana celular. Quando não ocorre essa síntese, várias proteínas não são expressas na membrana das células-tronco hematopoiéticas e nas linhagens celulares geradas a partir delas. Nesse cenário, observa-se a ausência de duas proteínas de superfície celular que regulam o complemento, a CD55 e a CD59. A ausência dessas proteínas torna as hemácias mais vulneráveis à ação do sistema complemento resultando em hemólise, pois o complemento reconhece a ausência de CD55 e CD59 como um elemento danoso mesmo em células saudáveis, as destruindo e levando à hemólise (2,10-12).

A hemólise é crônica na HPN. Entretanto, esse processo apresenta uma piora quando há situações de estresse, trauma, infecção ou outras condições que são amplificadoras do complemento. A hemólise pode ser intravascular (pela ausência de CD59) e extravascular (pela

ausência de CD55). No primeiro caso, ocorre a liberação de hemoglobina livre no sangue, gerando reações adversas como hipercoagulabilidade e alterações no tônus vascular pela redução do óxido nítrico circulante, podendo haver aumento em até dez vezes do nível sérico de lactato desidrogenase, além de causar danos aos rins. Já a hemólise extravascular ocorre fora do sistema circulatório e leva à destruição do retículo endotelial do fígado e do baço (2,10-13).

Pacientes com HPN também estão sujeitos a complicações fatais, principalmente relacionadas aos eventos trombóticos (responsável por 40% a 67% dos óbitos em pacientes com a doença) e hemorrágicos. A mortalidade em dez anos da HPN não tratada é de 29% (14-16). No passado, a literatura apontava que a sobrevida em dez anos era de cerca de 50%. (9,17)

Segundo o PCDT de HPN publicado em 2020, levando em conta a baixa incidência e apresentação clínica variável da doença, todos os pacientes com teste de Coombs negativo e anemia hemolítica crônica devem ser investigados quanto à presença de HPN, que não possui uma classificação bem definida e muito menos um sistema de classificação aceito e utilizado globalmente (10,18). Entretanto, um esquema de classificação proposto pela International PNH Interest Group (19) e PNH International Registry (13) tem ajudado a classificar a HPN em três tipos, considerando manifestações clínicas, gravidade e análises laboratoriais, e que são norteadores para a escolha do tratamento (10,18).

A Conitec emitiu recomendação final de incorporação de ravulizumabe para o tratamento de pacientes com HPN a partir de 14 anos de idade, virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe (20). Assim, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com HPN recém-diagnosticados podem receber terapia padrão, ravulizumabe e eculizumabe, sendo os dois últimos fármacos aqueles que atuam diretamente no sistema complemento, que está envolvido na via fisiopatológica da doença (5,20-23).

Eculizumabe e ravulizumabe são inibidores da cascata do complemento (inibidores de C5) e o desenvolvimento dessa classe terapêutica levou a um impacto importante na história natural do HPN. Entretanto, apesar disso, seu uso possui limitações em termos de eficácia, mantendo ainda necessidade de transfusão e a presença de anemia e fadiga. Isso ocorre pois os inibidores de C5 não são capazes de inibir a hemólise extravascular, apenas a hemólise intravascular (2,6,25-27).

Adicionalmente, os inibidores de C5 possuem limitações relacionadas à segurança, como o risco elevado de infecções meningocócicas, mesmo em pacientes vacinados. Portanto, o objetivo desta análise crítica é avaliar as evidências apresentadas para suportar a incorporação da pegcetacoplana como uma nova opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A pegcetacoplana se liga a proteína C3 do complemento e ao fragmento de ativação C3b. Com isso, há a regulação da quebra de C3 e a formação de efetores downstream da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular é facilitada pela opsonização de C3b, e a hemólise intravascular é mediada pelo complexo de ataque à membrana downstream. Assim, quando a pegcetacoplana se liga a proteína C3 do complemento e ao fragmento de ativação C3b, há um controle tanto da hemólise extravascular quanto da hemólise intravascular por meio dos mediadores citados (28)

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pegcetacoplana
Nome comercial	Empaveli®
Apresentação	Uma infusão 2 vezes por semana.
Detentor do registro	Orphandc G Importação e Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda Rua Serra de São Domingos no 352 Sala 01 Vila Carmosina – São Paulo/SP CNPJ: 22.566.515/0001-96
Fabricante	Cangene BioPharma LLC. 1111 South Paca Street Baltimore, MD 21230 Estados Unidos
Indicação aprovada na Anvisa	A pegcetacoplana é um inibidor do complemento, indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN, com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2023 (Tabela 2).
Indicação proposta	A pegcetacoplana é utilizado para tratar adultos com uma doença chamada HPN.
Posologia e forma de administração	A dose inicial recomendada para adultos com HPN é de 1.080 mg duas vezes por semana, junto com sua dose atual de inibidor de C5, conforme prescrito, durante 4 semanas. A dose ou intervalo de dosagem não deve ser alterado sem consultar seu médico. Seu médico pode ajustar sua dose para 1.080 mg a cada três dias, se apropriado. Se você acha que perdeu uma dose, fale com seu médico o mais rápido possível. A pegcetacoplana é dada por infusão sob a pele (subcutânea) em seu estômago (abdômen),

dorso do braço, quadril ou coxa usando uma bomba de infusão. A pegcetacoplana é administrada por uma infusão 2 vezes por semana. Se houver um aumento em seu LDH (lactato desidrogenase), uma enzima em seu sangue, seu médico pode orientá-lo a tomar pegcetacoplana a cada 3 dias.

Fonte: EMPAVELI [Bula]; 2023 (28).

Contraindicações: Hipersensibilidade ao pegcetacoplana ou a qualquer um dos componentes da fórmula. A terapêutica com pegcetacoplana não pode ser iniciada em pessoas com infecção não resolvida causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*; que não estejam atualmente vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação (28).

Cuidados e Precauções: Infecções graves causadas por bactérias encapsuladas: A utilização de pegcetacoplana pode predispor os indivíduos para infecções graves causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Para reduzir o risco de infecção, todos os pacientes têm de ser vacinados contra estas bactérias, de acordo com as diretrizes locais aplicáveis, pelo menos, 2 semanas antes de receberem o pegcetacoplana, a menos que o risco de adiar a terapêutica supere o risco de desenvolver uma infecção. Pacientes com antecedentes conhecidos de vacinação: Antes do tratamento com pegcetacoplana, em pacientes com antecedentes conhecidos de vacinação, deve ser assegurado que os pacientes receberam vacinas contra bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* dos tipos A, C, W, Y e B e *Haemophilus influenzae* do tipo B nos 2 anos anteriores ao início do tratamento com pegcetacoplana. Pacientes sem antecedentes conhecidos de vacinação: Nesses pacientes sem antecedentes conhecidos de vacinação, as vacinas necessárias devem ser administradas, pelo menos, 2 semanas antes de receberem a primeira dose de pegcetacoplana. No caso de indicação de terapêutica imediata, as vacinas necessárias devem ser administradas logo que possível e o doente tratado com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Monitorização dos pacientes referente a infecções graves: A vacinação poderá não ser suficiente para prevenir infecções graves. Devem ser consideradas as orientações oficiais relativas à utilização apropriada de agentes antibacterianos. Todos os pacientes devem ser monitorizados relativamente a sinais precoces de infecções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, devendo ser imediatamente avaliados caso se suspeite de infecção e tratados com antibióticos apropriados,

se necessário. Os pacientes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas, e sobre as medidas a tomar para procurar assistência médica imediata. Os médicos devem discutir os riscos e benefícios da terapêutica com pegcetacoplana com os pacientes. Hipersensibilidade: Foram notificadas reações de hipersensibilidade. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo anafilaxia), a perfusão com pegcetacoplana tem de ser imediatamente descontinuada e ser instituído tratamento apropriado. Reações no local de injeção: Foram notificadas reações no local de injeção com a utilização de pegcetacoplana por via subcutânea. Os pacientes devem ser formados adequadamente em técnicas de injeção apropriadas. Monitorização laboratorial da HPN: Os pacientes com HPN a receberem pegcetacoplana devem ser monitorizados regularmente relativamente a sinais e sintomas de hemólise, incluindo a medição dos níveis de LDH, podendo necessitar de um ajuste da dose dentro do regime posológico recomendado. Efeitos em análises laboratoriais: Pode ocorrer interferência entre os reagentes de sílica dos painéis de coagulação e pegcetacoplana, que resulta num tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) artificialmente prolongado; por conseguinte, a utilização de reagentes de sílica nos painéis de coagulação deve ser evitada. Descontinuação do tratamento da HPN: Se os pacientes com HPN descontinuarem o tratamento com pegcetacoplana, devem ser atentamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise intravascular grave é identificada por níveis elevados de LDH juntamente com uma diminuição brusca do tamanho do clone HPN ou da hemoglobina, ou pelo reaparecimento de sintomas tais como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, acontecimento vascular adverso grave (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se a descontinuação deste medicamento for necessária, deve ser considerada terapêutica alternativa. Caso ocorra hemólise grave após a descontinuação, devem ser considerados os seguintes procedimentos/tratamentos: transfusão de sangue (concentrado de eritrócitos), transfusão-permuta, anticoagulação e corticosteroides. Os pacientes devem ser atentamente monitorizados durante, pelo menos, 8 semanas a partir da última dose, representando mais de 5 meias vidas deste medicamento, para permitir a eliminação do medicamento, a fim de se detectar hemólise grave e outras reações. Além disso, deve considerar-se um desmame lento. Contracepção em mulheres com potencial para engravidar: Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes para evitar uma gravidez durante o tratamento com pegcetacoplana e durante, pelo menos, 8 semanas após a última dose de pegcetacoplana (28).

Eventos adversos: Muito comum (pode afetar mais de 1 a cada 10 pessoas): eritema no local da injeção, diarreia. Comum (pode afetar até 1 a cada 10 pessoas): reações no local da injeção, tais como prurido, dor, edema, hematoma e rigidez (28).

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança de pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de desenho do estudo).

População	Pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento.
Intervenção	Pegcetacoplana
Comparador	Eculizumabe, ravulizumabe e tratamento padrão.
Desfechos (Outcomes)	Estabilização de hemoglobina, nível de lactato desidrogenase, resposta da hemoglobina, 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.

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação no formato).

Pergunta: Pegcetacoplana é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio quando comparado ao eculizumabe, ravulizumabe e ao tratamento padrão?

Para responder à pergunta estruturada no Quadro 3 e com base nos critérios estabelecidos no PICOT, realizou-se uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas e selecionadas se encontram no Quadro 3.

A busca foi realizada em 01/07/2024 e não foram utilizados filtros para idioma e datas de publicação. A estratégia de busca foi formulada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. Adicionalmente, buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*, buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Quadro 3. Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed	("pegcetacoplan" [Supplementary Concept] OR "pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	172
Embase	'pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'bis [[cyclo [n acetylsoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha aspartyltryptophylglycalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'empaveli' OR 'o, o` bis [[s(2), s (12) cyclo [n acetylsoleucylcysteinylvalyl 1 methyltryptophylglutaminyl alpha aspartyltryptophylglycalanylhistidylarginylcysteinylthreonyl 2 [2 (2 aminoethoxy) ethoxy] acetyllysinamide]] n [6.15] carbonyl] polyethylene glycol' OR 'pegcetacoplan'	644
Cochrane Library	("pegcetacoplan" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	1
Lilacs	("pegcetacoplan" OR "pegcetacoplana" OR "APL-2 peptide" OR "Empaveli")	0
	TOTAL	817

Fonte: Dossiê do demandante (como modificação no formato e número de resultados encontrados).

Como resultado das buscas realizadas nas bases de dados selecionadas, foram encontradas 817 citações, incluindo-se duplicatas. Dois revisores, aplicando-se os critérios de elegibilidade, selecionaram inicialmente 05 citações para leitura na íntegra e destas 02 foram selecionadas e incluídas nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

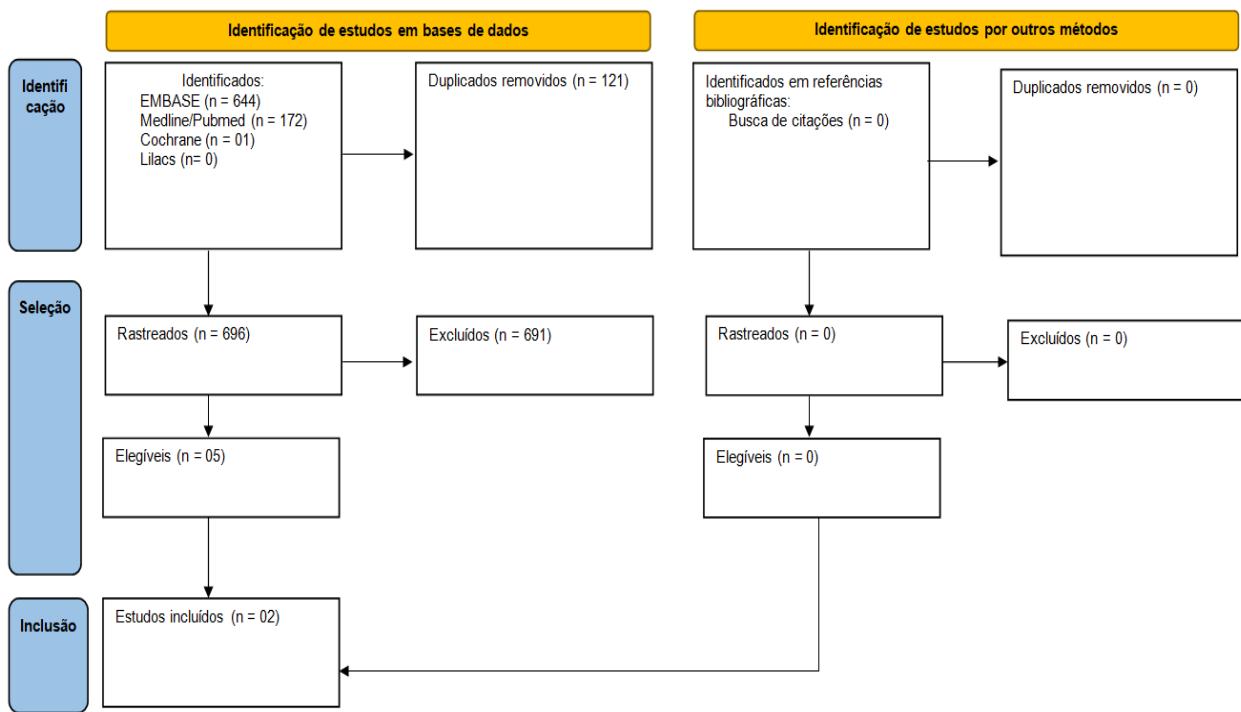


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Fonte: Autoria própria.

6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Foram incluídos dois estudos, um ECR (estudo PRINCE) e um MAIC. O estudo PRINCE comparou peggacetacoplana com o tratamento padrão, definido pelos autores como transfusões, corticosteroides e suplementos (ferro, folato e vitamina B12). A MAIC comparou de forma indireta a peggacetacoplana, usando os dados do estudo PRINCE, com o eculizumabe e o ravulizumabe em uma população de pacientes sem tratamento prévio com inibidores de complemento. As principais características dos estudos estão descritas a seguir no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante e os incluídos pelo Nats a partir da nova busca e seleção.

Estudos selecionados pelo demandante		
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Wong <i>et al.</i> , 2023 (29)	X	
Wong <i>et al.</i> , 2023 (30)	X	
Estudo incluído pelo Nats		
Schwartz <i>et al.</i> , 2024 (31)		X - Não atende a PICO (população)
Mulherin <i>et al.</i> , 2024 (32)		X - Não atende a PICO (população)
J Lee, H Lee <i>et al.</i> , 2023 (33)		X - Não atende a PICO (população)

Fonte: Elaborada pelos revisores.

6.2 Evidência clínica

Estudo PRINCE

Wong *et al.*, 2023 (29), conduziram um ECR aberto com duração de 26 semanas que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento. Esse estudo incluiu adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de HPN com lactato desidrogenase $\geq 1,5$ vezes acima do limite normal superior na triagem, nível de hemoglobina abaixo do limite normal inferior na triagem, vacinados contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (tipos A, C, W, Y, e B), e *Haemophilus influenzae* (tipo B).

Foram excluídos pacientes que receberam tratamento com qualquer inibidor do complemento (ou seja, eculizumabe, ravulizumabe) nos 3 meses anteriores à triagem, histórico de transplante de medula óssea, uso concomitante de alguns medicamentos, como eritropoetina ou imunossupressores por pelo menos oito semanas, corticosteroides sistêmicos, agonistas de vitamina K, suplementos de ferro, vitamina B12 e ácido fólico e heparina de baixo peso molecular por pelo menos quatro semanas.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2:1 para receberem pegcetacoplana em dose de 1.080 mg duas vezes por semanas por via subcutânea, podendo ser ajustada para a dose de 1.080 mg a cada três dias, ou terapia padrão (excluindo inibidores de complemento). Se o paciente no grupo com tratamento padrão apresentasse nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL abaixo do valor de baseline ou apresentasse evento tromboembólico secundário à doença, esse poderia utilizar pegcetacoplana.

Os desfechos primários foram a estabilização da hemoglobina (redução >1 g/dL nas concentrações de hemoglobina a partir do baseline até a semana 26 em ausência de transfusão) e redução do nível de lactato desidrogenase a partir do baseline até a semana 26 também em ausência de transfusão. Os desfechos secundários foram aumento da hemoglobina de 1g/dL, variação absoluta de reticulócitos do baseline até a semana 26, proporção de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de hemoglobina a partir do baseline, número de unidades de sangue transfundidas, transfusões evitadas, alcance de valores normais de lactato desidrogenase, variação do escore FACIT-F, do EORTC QLQ-C30, do nível de hemoglobina, do nível de lactato desidrogenase, normalização da contagem absoluta de reticulócitos do baseline até a semana 26.

Foram incluídos 53 pacientes, sendo 35 no grupo pegcetacoplana e 18 no grupo de tratamento padrão. A proporção de pacientes que alcançaram a estabilização da hemoglobina foi de 85,7% (N=30/35) no grupo pegcetacoplana *versus* 0% no grupo terapia padrão. A diferença ajustada entre os grupos foi de 73,1% (intervalo de confiança [IC] 95%: 57,2 a 89,0; p-valor<0,001), o que indicou superioridade da pegcetacoplana frente ao grupo comparador para esse desfecho.

A variação de lactato desidrogenase desde o baseline até a semana 26 indicou superioridade de pegcetacoplana frente ao grupo comparador para esse desfecho. É possível afirmar, por meio desse resultado, que o pegcetacoplana apresenta maior controle da hemólise do que a terapia padrão, uma vez que a concentração de lactato desidrogenase com o uso desse fármaco foi significativamente menor. Além disso, destaca-se que o efeito de pegcetacoplana na redução da concentração de lactato desidrogenase foi observado a partir da segunda semana de tratamento.

Dentre os desfechos secundários, observou-se que o uso de pegcetacoplana mostrou-se superior à terapia padrão com resultados significativamente melhores para os desfechos secundários (aumento de 1g/dL da hemoglobina, contagem absoluta de reticulócitos, proporção de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de hemoglobina a partir do baseline, número de unidades de sangue transfundidas, transfusões evitadas, alcance de valores normais de lactato desidrogenase e variação a partir do baseline até a semana 26 do escore EORTC QLQ-C30), quando comparado com a terapia padrão, exceto para o escore FACIT-F. Nesse escore, apesar de não haver diferenças significativas, os pacientes do grupo pegcetacoplana apresentaram resultados numericamente superiores com melhora clinicamente significativa (aumento 3 pontos) nos escores FACIT-F em 26 semanas (60,0%) *versus* pacientes tratados com terapia padrão. É possível também justificar a ausência de diferenças significativas entre os grupos pelo pequeno tamanho amostral e grande variabilidade

do grupo terapia padrão após mais da metade dos pacientes (61,1%) migrarem para o grupo pegcetacoplana. Além disso, o grupo pegcetacoplana apresentou escores FACIT-F normais, equivalentes a adultos saudáveis.

Em termos de segurança, 76,1% e 66,7% dos pacientes dos grupos pegcetacoplana e terapia padrão, respectivamente, apresentaram algum evento adverso (EA). Desses, a maioria foi considerada leve. As proporções de pacientes com EAs graves foram de 8,7% no grupo pegcetacoplana e de 16,7% no grupo terapia padrão. Dentre os EAs de interesse, não foram reportadas infecções graves, como infecções meningocócicas. Também não foram reportadas sepse relacionada ao tratamento ou eventos hemolíticos e trombose relevantes.

Dois óbitos foram observados, sendo um em cada braço do estudo. Nenhum dos óbitos foi relacionado ao tratamento farmacológico de ambos os grupos. Portanto, conclui-se que o uso de pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento levou à uma proporção significativamente maior de pacientes com estabilização da hemoglobina, além de melhorar o controle do lactato desidrogenase e reticulócitos, e reduzir a carga de transfusão nesses pacientes quando comparado à terapia padrão. Em relação à segurança, a pegcetacoplana apresentou resultados condizentes com estudos anteriores.

Comparação indireta

Wong *et al.*, 2023 (30) publicaram uma comparação indireta utilizando dados individuais dos pacientes do braço pegcetacoplana do estudo PRINCE (n=34) e dados agregados de ravulizumabe (n=125) e eculizumabe (n=121) do estudo ALXN1210-PNH-301.

Os desfechos avaliados foram considerados similares entre os estudos e incluíram variação absoluta e percentual no nível de lactato desidrogenase, proporção de pacientes com normalização de lactato desidrogenase, tempo até a primeira ocorrência de normalização da lactato desidrogenase; variação absoluta e percentual no nível de hemoglobina e proporção de pacientes com estabilização de hemoglobina; proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; proporção de pacientes que fizeram hemólise inesperada; EAs vasculares maiores (MAVEs) e qualidade de vida.

De acordo com os resultados, dos 35 pacientes do braço pegcetacoplana do estudo PRINCE, 34 foram incluídos na análise, sendo que 24 e 22 pacientes de pegcetacoplana foram pareados com 125 e 121 pacientes de ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente. Foram observadas diferenças significativas entre pegcetacoplana e ravulizumabe para as seguintes características, quando comparadas ao baseline, raça caucasiana, raça American Indian ou Alaska Native, média no nível lactato desidrogenase e escore global de saúde EORTC QLQ-C30.

Exceto para escore global de saúde EORTC QLQ-C30, estas características diferiram entre os braços pegcetacoplana e eculizumabe no baseline. Após as análises ajustadas no braço pegcetacoplana, as características que diferiram significativamente entre os tratamentos foram: raça American Indian ou Alaska Native e média no nível lactato desidrogenase (maior em pacientes que receberam pegcetacoplana).

Após a análise ajustada, os pacientes do grupo pegcetacoplana apresentaram melhora significativa nos níveis de lactato desidrogenase em relação ao baseline (redução absoluta e percentual) frente ao ravulizumabe (-764,05 U/L e -11,89%, respectivamente, ambos p-valor<0,0001) e eculizumabe (-886,85 U/L e -12,42%, respectivamente, ambos p-valor<0,0001).

Os demais desfechos referentes à lactato desidrogenase também foram significativamente melhores para pegcetacoplana. Após a análise ajustada, pegcetacoplana também foi associada com melhor resultado para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao baseline quando comparado ao ravulizumabe (1,58 g/dl, p-valor=0,0193 e 16,84%, p-valor=0,0223, respectivamente) e ao eculizumabe (1,78 g/dl, p-valor=0,0289 e 19,49%, p-valor=0,0291), respectivamente.

Nenhum paciente no braço pegcetacoplana apresentou hemólise inesperada ou MAVEs. Os resultados após análise ajustada indicaram que uma menor proporção de pacientes apresentou hemólise quando tratados com pegcetacoplana versus pacientes tratados com ravulizumabe (-4%; p-valor =0,0225) ou eculizumabe (-10,70%; p-valor=0,0001). Não foi observada diferença significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacoplana versus ravulizumabe (p-valor=0,1540) ou eculizumabe (p-valor=0,3152).

A avaliação de qualidade de vida indicou que pegcetacoplana foi associado com maior aumento no escore do status geral de saúde EORTC QLQ-C30 em relação ao baseline na comparação com ravulizumabe (12,91; p-valor=0,0087) e eculizumabe (12,52; p-valor=0,0133). Para os outros desfechos de qualidade de vida (FACIT-F, escore de função física EORTC QLQ-C30 e escore de sintomas de fadiga EORTC QLQ-C30) não foram observadas diferenças significativas entre pegcetacoplana e os comparadores.

Os resultados apresentados sugerem que pegcetacoplana fornece um significativo benefício clínico como tratamento para pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidor de complemento, com melhores resultados clínicos, hematológicos e de desfechos de qualidade de vida.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A tabela 1 do documento encaminhado pelo demandante apresenta a classificação da qualidade da evidência do estudo por desfechos de forma isolada. Segundo a análise do GRADE realizada pelo demandante, observa-se que a qualidade da evidência variou de moderada a alta de acordo com o desfecho avaliado. O demandante ainda relatou que o principal motivo para rebaixar a qualidade da evidência no desfecho segurança está relacionado ao estudo ser aberto, o que pode ter ocorrido risco de viés em desfechos mais subjetivos como esse.

No documento apresentado pelo demandante a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo PRINCE (29), uma vez que esse estudo também foi incluído na MAIC, publicada por Wong *et al.*, 2023 (30). Em publicação de evento científico da Cochrane, foi apontado que há um gap na literatura sobre como avaliar a qualidade de MAICs de forma a determinar a certeza da evidência apresentada por esse tipo de publicação (34). Além disso, em relatórios de recomendação recentes da CONITEC, as MAICs não foram consideradas na avaliação do GRADE, sendo considerados apenas os estudos pivotais (35,36).

Considerando a documentação apresentada pelo demandante, concordamos com a justificativa de avaliar o nível de evidência (GRADE) apenas do estudo PRINCE, que foi publicado por Wong *et al.*, 2023, sendo assim o GRADE apresenta a avaliação deste único estudo (Quadro 5). Ainda avaliando o documento encaminhado, observamos que o anexo 6 não contemplava na avaliação da qualidade da evidência os seguintes desfechos: fadiga, qualidade de vida e contagem de reticulócitos. Sendo assim, considerando principalmente os outcomes da pergunta PICO a inclusão destes desfechos seria importante para a avaliação do estudo.

Em adição, na análise do GRADE referente ao estudo PRINCE, observamos que o mesmo não relata cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa (avaliadores e pacientes), o que, na nossa opinião, reduz a qualidade do estudo para todos os desfechos avaliados, aumentando o risco de viés para grave.

Além disso, também observamos que o estudo foi patrocinado pela Apellis Pharmaceutical Inc and Swedish Orphan Biovitrum, este fato sugere que seja reduzida a qualidade da evidência devido ao viés de publicação. Dessa forma, a classificação final do nível de evidência do estudo, em todos os seus desfechos, se for considerada esta condição, seria reduzida para BAIXA. Entretanto, se não considerarmos que o patrocínio da indústria farmacêutica para a realização do estudo interfira no viés de publicação, poderemos considerar que a qualidade da evidência seja MODERADA, resultado divergente do apresentado pelo demandante (Quadro 5).

Quadro 5. Perfil geral de evidências baseada no GRADE (Wong *et al.*, 2023²⁹).

Avaliação da qualidade da evidência							Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Concentração de hemoglobina (%): 85,7 peg versus 0,0 controle; 73,1 (57,2 a 89,0; p<0,0001) ^c							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Concentração de lactato desidrogenase (U/L): -1870,5 peg versus -400,1 controle; -1470,4 (-2113,4 a -827,3; p<0,0001) ^c							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Resposta da hemoglobina (%): 71,4 peg versus 5,6 controle; 54,1 (33,9 a 89,0; p<0,0001)							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Contagem de reticulócitos ($\times 10^9$ cel/L): -123,3 peg versus -19,4 controle; -103,8 (-158,9 a -48,7; p<0,0002) ^c							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Transfusões evitadas (%): 91,4 peg versus 5,6 controle; 72,4 (55,8 a 89,0; p<0,0001)							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
FACIT-F: 7,8 peg versus 3,3 controle; 4,5 (-0,2 a 9,2; p<0,0610) ^c							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança (eventos adversos): 71,7% peg versus 66,7% controle							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de Vida: 18,9 peg versus -2,9 controle; 21,8 (9,4 a 34,2; p<0,0006) ^c							
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma ^b	⊕⊕⊕○ Moderada

^a Ausência de cegamento.

^b Qualidade **Moderada** se não for considerado o patrocínio da indústria farmacêutica, caso seja considerado este viés a qualidade será reduzida para **Baixa**. ^c Imprecisão não considerada por tratar-se de doença ultrarrara

Fonte: Elaborada pelos revisores.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Entre os efeitos desejáveis destaca-se que no estudo PRINCE 85,7% dos pacientes tratados com pegcetacoplana alcançaram a estabilização da hemoglobina versus 0% de pacientes tratados com terapia padrão. A variação de lactato desidrogenase também indicou superioridade do pegcetacoplana frente ao grupo comparador, mostrando que a pegcetacoplana teve maior controle da hemólise do que a terapia padrão.

O pegcetacoplana mostrou-se superior à terapia padrão, promovendo aumento de 1g/dL da hemoglobina, aumento na contagem absoluta de reticulócitos, redução na proporção de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de

hemoglobina, redução no número de unidades de sangue transfundidas, no número de transfusões evitadas e melhora no escore EORTC QLQ-C30.

Em termos de segurança, 76,1% e 66,7% dos pacientes dos grupos pegcetacoplana e terapia padrão, respectivamente, apresentaram algum evento adverso (EA). Desses, a maioria foi considerada leve. As proporções de pacientes com EAs graves foram de 8,7% no grupo pegcetacoplana e de 16,7% no grupo terapia padrão. Dentre os EAs de interesse, não foram reportadas infecções graves, como infecções meningocócicas. Também não foram reportadas sepsis relacionada ao tratamento ou eventos hemolíticos e trombose relevantes.

Dois óbitos foram observados, sendo um em cada braço do estudo. Nenhum dos óbitos foi relacionado ao tratamento farmacológico de ambos os grupos. Portanto, conclui-se que o uso de pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento levou à uma proporção significativamente maior de pacientes com estabilização da hemoglobina, além de melhorar o controle do lactato desidrogenase e reticulócitos, e reduzir a carga de transfusão nesses pacientes quando comparado à terapia padrão. Em relação à segurança, a pegcetacoplana apresentou resultados condizentes com estudos anteriores.

Em adição, na comparação indireta observou-se que os pacientes que utilizaram o pegcetacoplana apresentaram melhora significativa nos níveis de lactato desidrogenase em relação ao baseline (redução absoluta e percentual) frente ao ravulizumabe e o eculizumabe. A pegcetacoplana também foi associada ao melhor resultado para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao baseline quando comparado ao ravulizumabe e ao eculizumabe. Após análise ajustada observou-se menor proporção de pacientes com hemólise tratados com pegcetacoplana versus pacientes tratados com ravulizumabe ou eculizumabe, porém não foi observada diferença estatisticamente significativa para essa variável.

Os resultados sugerem que pegcetacoplana apresenta resultados clínicos, hematológicos e desfechos de qualidade de vida para o tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento melhores quando comparados ao ravulizumabe e ao eculizumabe.

6.5 Análise crítica das evidências científicas

No documento apresentado pelo demandante a qualidade da evidência considerou apenas os achados do estudo PRINCE (29), uma vez que esse estudo também foi incluído na MAIC, publicada por Wong *et al.*, 2023 (30). Considerando a documentação apresentada pelo demandante, concordamos com a justificativa de avaliar o nível de evidência apenas do estudo

PRINCE, entretanto observamos que o documento apresentado não contemplava a avaliação da qualidade da evidência dos desfechos fadiga, qualidade de vida e contagem de reticulócitos.

Em adição, na análise do GRADE referente ao estudo PRINCE, observamos que o mesmo não relata cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa (avaliadores e pacientes), o que, na nossa opinião, reduz a qualidade do estudo para todos os desfechos avaliados, aumentando o risco de viés para grave.

Além disso, também observamos que o estudo foi patrocinado pela Apellis Pharmaceutical Inc and Swedish Orphan Biovitrum, este fato sugere que seja reduzida a qualidade da evidência devido ao viés de publicação. Dessa forma, a classificação final do nível de evidência do estudo, em todos os seus desfechos, se for considerada esta condição, seria reduzida para BAIXA. Entretanto, se não considerarmos que o patrocínio da indústria farmacêutica para a realização do estudo interfira no viés de publicação, poderemos considerar que a qualidade da evidência seja MODERADA, resultado divergente do apresentado pelo demandante, que classificou os desfechos entre ALTA e MODERADA (apenas para segurança).

Considerando os dois estudos incluídos no documento elaborado pelo demandante observa-se que os resultados sugerem que a pegcetacoplana apresenta resultados clínicos (eficácia e segurança), hematológicos e desfechos de qualidade de vida estatisticamente superiores para o tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento, quando comparados ao ravulizumabe, eculizumabe e tratamento padrão.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Apresentou-se um estudo de custo-efetividade quanto ao uso de pegcetacoplana, na perspectiva do SUS, considerando-se taxa de desconto de 5% e horizonte temporal *lifetime* (com ciclos de 6 meses [26 semanas]), em pacientes adultos com HPN sem uso prévio de inibidores do complemento C5, baseando-se no estudo PRINCE (29). Os desfechos considerados foram os custos (em Reais) e a efetividade, obtida por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e transfusões evitadas. No Quadro 6, são apresentadas as características/informações da análise econômica apresentada pelo demandante.

Quadro 6. Resumo das características da análise de econômica (custo-efetividade/utilidade).

Parâmetro	Especificação	Comentários
-----------	---------------	-------------

Tipo de estudo	Custo-efetividade/utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Pegcetacopiana Comparador: Eculizumabe (comparação direta) e Ravulizumabe (comparação indireta)	Parcialmente adequado. Seria desejável que o comparador principal fosse o tratamento padrão, considerando-se que a população em estudo são os pacientes <u>sem tratamento</u> <u>prévio</u> , com inibidores de complemento C5 (eculizumabe ou ravulizumabe), ou seja, a pegcetacopiana como indicação em primeira linha. Se considerar a comparação com eculizumabe ou ravulizumabe como opções de primeira linha, e tais tecnologias como comparadoras, o raciocínio está adequado, no entanto, isso não fica claro na avaliação econômica.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com HPN sem uso prévio de inibidores do complemento C5 (Eculizumabe e Ravulizumabe)	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY - AVAQ). Transfusões evitadas	Adequado
Horizonte temporal	Lifetime (55,5 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequada.
Medidas da efetividade	QALY (AVAQ) a partir do instrumento QLQ-C30 Número de transfusões sanguíneas (transfusões evitadas)	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Assumi-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 et al. (2014).	Aceitável <u>com ressalvas</u> , pois os valores resultantes do EQ- 5D derivam de mapeamentos do QLC-C30 referentes a dois cânceres não hematológicos e com história natural completamente distintos da doença em questão (HPN).
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: medicamentos e assistência às complicações da HPN.	Adequado.
Unidade monetária	Real (R\$).	Adequado.

utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)		
Método de modelagem	Markov	Adequado, no entanto, seria desejável incluir as probabilidades para os estados de saúde “remissão espontânea” – apesar de raríssimo e “morte”.
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none"> - A média das probabilidades de transição de “Hemoglobina Estabilizada” e “Hemoglobina NÃO Estabilizada” é igual à probabilidade de transição do grupo “independente de transfusão”. - A probabilidade de transição da “Hemoglobina Estabilizada” para a “Transfusão Necessária” não deve ser superior à probabilidade de transição da “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para a “Transfusão Necessária”. - A probabilidade de transição do estado “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para o estado de “Transfusão Necessária” não deve ser superior à probabilidade de permanecer no estado de saúde “Transfusão Necessária”. - A probabilidade de transição para “Hemoglobina Estabilizada” não deve ser maior de “Hemoglobina NÃO Estabilizada” do que de “Hemoglobina Estabilizada”. - A probabilidade de transição para “Hemoglobina Estabilizada” não poderia ser maior do estado de “necessidade de transfusão” do que de “Hemoglobina NÃO Estabilizada”. - Nenhuma das probabilidades de transição pode ser superior a 100% ou inferior a 0%. - As probabilidades de transição de um estado de saúde devem somar 100%. - As probabilidades de transição para o estado de “Hemoglobina NÃO Estabilizada” foram complementares às outras duas transições, totalizando 100%. - No caso base as probabilidades de 	<p>Algumas premissas aparentemente “empíricas” e contraditórias em alguns aspectos.</p> <p>Por exemplo, não permitir que a probabilidade do estado de transição ““Hemoglobina Estabilizada” não deva ser maior que da “Hemoglobina NÃO Estabilizada”.</p> <p>- Considerar que os estados de transição de saúde são constantes com o tempo, não seria admitir que o tratamento não tem interferência na história natural da doença?</p>

	<p>transição do estado “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para outros estados, são iguais às probabilidades médias de transição dos estados “Hemoglobina Estabilizada” e “Transfusão Necessária”.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os estados de transição de saúde são constantes com o tempo. - Pacientes tratados com pegcetacoplana, eculizumabe ou ravulizumabe, terão a mesma probabilidade de mortalidade da população geral. 	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística e determinística	Adequado.

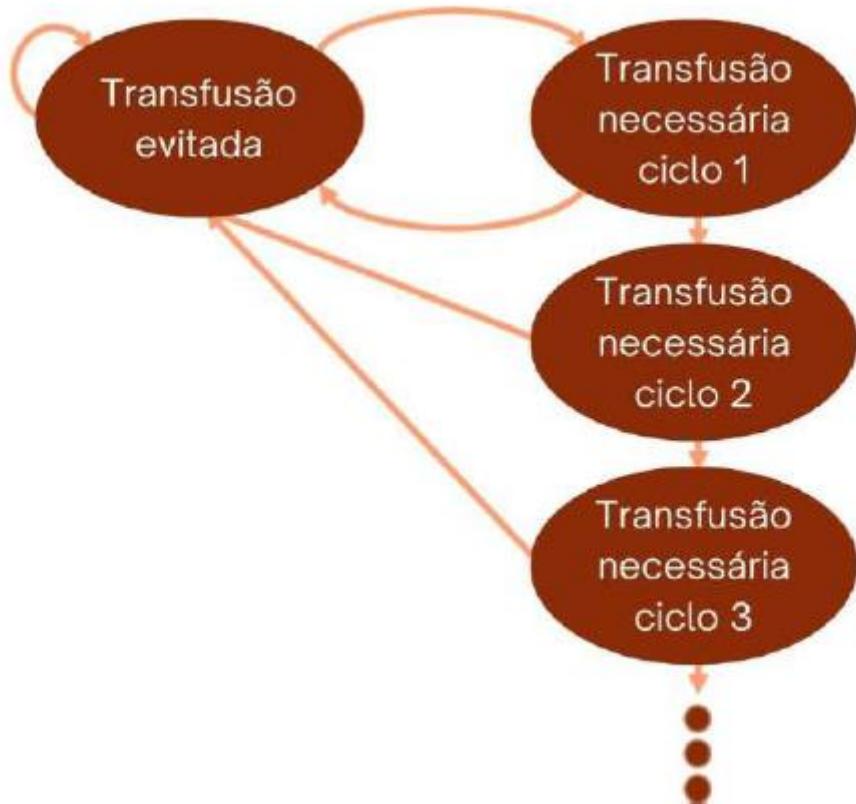
Fonte: Elaborado pelos revisores.

Para simular os estados de transição de saúde (desfechos de efetividade) na história natural da doença em pacientes com HPN, um modelo de Markov foi utilizado, sendo representado em uma estrutura com duas situações de estados de saúde: 1) Transfusões Evitadas e 2) Transfusões Necessárias. Estes estados de transição são subclassificados, dependendo do nível de hemoglobina (Hb). Os estados de saúde de pacientes que evitam transfusões são avaliados pelos níveis de Hb, com duas opções possíveis de inclusão no modelo:

Estabilização da Hb – considera-se que é atingida quando o nível de Hb não caia mais que 2g/dL. Os dados do estudo PRINCE foram utilizados para estimar o número de pacientes neste estado. Se a estabilização da Hb for almejada, os seguintes estados de saúde são incluídos: Hemoglobina Estabilizada, Hemoglobina NÃO Estabilizada, Transfusão Necessária e Morte.

Normalização da Hb – definida como o nível de Hb ≥ 12 g/dL com base no desfecho secundário de eficácia do estudo PRINCE. Se a normalização da Hb for de interesse, o modelo inclui estados de saúde: Hemoglobina normalizada, Hemoglobina NÃO Normalizada, Transfusão Necessária e Morte. A estrutura do modelo pode ser vista na Figura 2.

Figura 2. Estrutura do modelo de Markov representando os estados de transição.

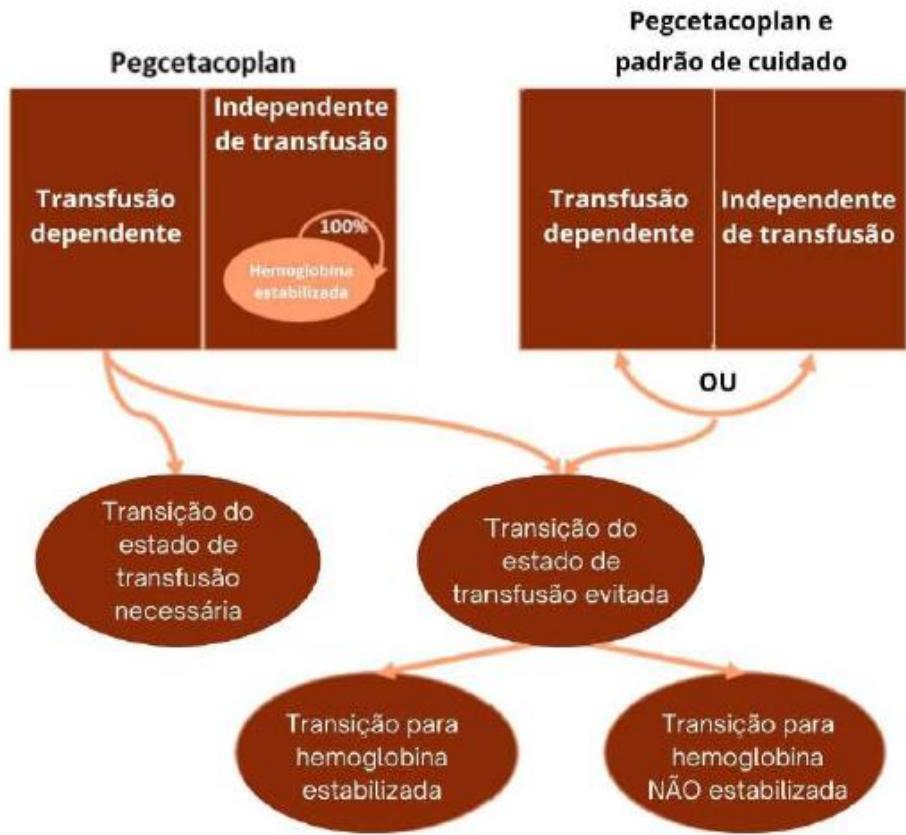


Fonte: Dossiê do demandante.

Nota dos revisores: Figura encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

As probabilidades de transição para o pegcetacopla foram calculadas com base nos dados dos pacientes do estudo PRINCE (29). O método de cálculos utilizado é apresentado na figura a seguir.

Figura 3. Representação esquemática do método de cálculos utilizado para as probabilidades dos estados de transição.



Fonte: Dossiê do demandante.

Nota dos revisores: Figura encontrada no arquivo suplementar do artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

Na obtenção das probabilidades de transição, considerou-se a população do estudo PRINCE (29), dividida em dois grupos: 1) Primeiro grupo - pacientes que receberam pelo menos uma transfusão nas últimas 13 semanas antes da randomização, denominados “dependentes de transfusão”, que foram analisados separadamente e utilizados para informar as probabilidades de transição para o estado de saúde “Transfusão Necessária”; 2) Segundo grupo – pacientes que não receberam transfusão nas últimas 13 semanas anteriores à randomização, “independentes de transfusão”. Assim, com base nos dados das transições deste grupo, foram calculadas as transições para pacientes que tiveram transfusões evitadas.

Embora as probabilidades de transição para pacientes no estado “dependentes de transfusão”, tenham sido estimadas diretamente para o grupo do pegcetacoplana, todos os pacientes no estado “independentes de transfusão”, alcançaram a estabilização da hemoglobina nas 26 semanas de duração do ensaio clínico. Segundo o demandante, isso sugere que os pacientes que transitam para estados de saúde com hemoglobina estabilizada ou hemoglobina NÃO estabilizada não necessitarão de transfusão. No entanto, considerando o pequeno

tamanho da amostra deste grupo (10 pacientes), esse achado sugere não confiável. Por tal motivação, ajustes foram feitos para estimar as probabilidades de esses pacientes necessitarem de transfusões.

O método de ajuste empregado é descrito a seguir: Odds Ratio (OR) entre os grupos independentes e dependentes de transfusão foram calculados com base em dados agrupados, sendo os resultados iniciais a Transfusão Evitada e Transfusão Necessária, conforme a seguinte equação,

$$OR = \frac{Prob_{indep} * (1 - Prob_{dep})}{Prob_{dep} * (1 - Prob_{indep})}$$

Nota dos revisores: Equação encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

Onde, $Prob_{dep}$ e $Prob_{indep}$ são as probabilidades de ocorrência do evento para os pacientes dependentes de transfusão e independentes de transfusão, respectivamente. Os resultados dos cálculos foram apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Odds Ratio (OR) entre população não dependente de transfusão e população dependente de transfusão – estabilização de Hb (≥ 2 g/dL), braços agrupados.

De	Para (após 26 semanas)		
Grupo	Transfusão dependente	Transfusão não dependente	OR (transfusão independente vs. dependente)
Transfusão evitada	62,86% (A)	78,57% (B)	2,17
Transfusão necessária	37,14% (C)	21,43% (D)	0,46

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

Nota dos revisores: Resultado (Tabela) encontrada no arquivo suplementar do artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

O cálculo realizado na Tabela anterior pode ser simplificado pela razão de Odds de transfusão evitada no grupo de transfusão não dependente (B/D) pela divisão de Odds de transfusão no grupo de transfusão dependente (A/C).

Os OR calculados (ou seja, 2,17 e 0,46) foram então aplicados às probabilidades do pegcetacoplana. Essas probabilidades foram estimadas para os grupos “Transfusão Evitada” e

“Transfusão Necessária”. Como o grupo Transfusão Evitada inclui estados de “Hemoglobina Estabilizada” e “Hemoglobina NÃO Estabilizada”, foram necessários cálculos adicionais para estimar as probabilidades de mudança para cada um desses estados separadamente. Presumiu-se que a proporção de pacientes que se mudam para esses estados será a mesma dos pacientes dependentes de transfusão, ou seja, para “Hemoglobina Estabilizada” $(83,33\%)/(83,33\%+8,33\%)$ e para “Hemoglobina NÃO Estabilizada” $(8,33\%)/(83,33\%+8,33\%)$ (com base nos insumos). Essas proporções foram então aplicadas à probabilidade de “Transfusão Evitada” para o grupo “Independente de transfusão”. Os resultados dos cálculos são apresentados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Cálculo de probabilidades para grupo independente de transfusão – estabilização de hemoglobina ($\geq 2 \text{ g/dL}$).

Probabilidade após 26 semanas		Independente de transfusão	
Transfusão evitada	Hb estabilizada	95,97%	91,61%
	Hb não estabilizada	95,97%	4,36%
Transfusão necessária		4,03%	4,03%

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

Nota dos revisores: Resultado (Tabela) encontrada no arquivo suplementar do artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

Os resultados da Tabela acima demonstram que 91,61% dos pacientes “Independentes de transfusão” transitarão para “Hemoglobina Estabilizada” após 26 semanas, 4,36% transitarão para “Hemoglobina NÃO Estabilizada” e 4,03% necessitarão de transfusão. Como o grupo “Independente de transfusão” é formado por pacientes que poderiam ou não ter estabilização de Hb no início do estudo, considerando que esses pacientes não foram rastreados separadamente, a estratificação adicional com as probabilidades 95,97%, 95,97% e 4,03, respectivamente para os mesmos estados de transição citados anteriormente, foi necessária.

O demandante assumiu os seguintes pressupostos para estimativas das probabilidades de transição dos estados “Hemoglobina Estabilizada” e “Hemoglobina NÃO Estabilizada”, com base no grupo “independente de transfusão”:

- ✓ A média das probabilidades de transição de “Hemoglobina Estabilizada” e “Hemoglobina NÃO Estabilizada” é igual à probabilidade de transição do grupo “independente de transfusão”.
- ✓ A probabilidade de transição da “Hemoglobina Estabilizada” para a “Transfusão Necessária” não deve ser superior à probabilidade de transição da “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para a “Transfusão Necessária”.

- ✓ Da mesma forma, a probabilidade de transição do estado “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para o estado de “Transfusão Necessária” não deve ser superior à probabilidade de permanecer no estado de saúde “Transfusão Necessária”.
- ✓ A probabilidade de transição para “Hemoglobina Estabilizada” não deve ser maior de “Hemoglobina NÃO Estabilizada” do que de “Hemoglobina Estabilizada”.
- ✓ Da mesma forma, a probabilidade de transição para “Hemoglobina Estabilizada” não poderia ser maior do estado de “necessidade de transfusão” do que de “Hemoglobina NÃO Estabilizada”.
- ✓ Nenhuma das probabilidades de transição pode ser superior a 100% ou inferior a 0%.
- ✓ As probabilidades de transição de um estado de saúde devem somar 100%.
- ✓ As probabilidades de transição para o estado de “Hemoglobina NÃO Estabilizada” foram complementares às outras duas transições, totalizando 100%.

Considerando-se os pressupostos acima, a probabilidade de permanecer no estado de saúde “Hemoglobina Estabilizada” foi estimada no intervalo:

$$[ProbTI, ProbTI + ProbTI - ProbTD],$$

Nota dos revisores: Equação encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

Onde, *ProbTI*: probabilidades de passar para o estado de “Hemoglobina Estabilizada” após “transfusão independente”. *ProbTD*: probabilidades de passar para o estado de “Hemoglobina Estabilizada” a partir de “dependência de transfusão”.

Da mesma forma, a probabilidade de transição do estado de “Hemoglobina Estabilizada” para o estado de “necessidade de transfusão” foi estimada no intervalo:

$$[ProbTI, ProbTI + ProbTI - ProbTD], \text{ onde}$$

ProbTI: probabilidade de passar para o estado de “Transfusão Necessária” a partir de “independente de transfusão”. *ProbTD*: probabilidade de passar para o estado de Transfusão Necessária de dependente de transfusão.

Os intervalos calculados são apresentados na Tabela 3, a seguir.

Tabela 3. Opções para probabilidades de transição para transfusões evitadas – estabilização da hemoglobina ($\geq 2 \text{ g/dL}$).

De/para	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão necessária
Hb estabilizada	91,61% - 95,72%	4,36% - 4,28%	4,03% - 0%

Hb não estabilizada	91,61% - 87,50%	4,36% - 4,45%	4,03% - 8,05%
Transfusão necessária	87,50%	4,17%	8,33%

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

Nota dos revisores: Parte do resultado (Tabela) encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

No caso base, o demandante assumiu que as probabilidades de transição do estado “Hemoglobina NÃO Estabilizada” para outros estados, são iguais às probabilidades médias de transição dos estados “Hemoglobina Estabilizada” e “Transfusão Necessária”, respectivamente, uma vez que a “Hemoglobina NÃO Estabilizada” foi considerada como um estado intermediário (mais benéfico do que “Transfusão Necessária”, e pior que “Hemoglobina estabilizada”), como pode ser observado na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4. Probabilidades de transição, para o pegcetacoplana – estabilização da hemoglobina (≥ 2 g/dL) – Caso-base.

De/para	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão necessária
Hb estabilizada	92,98%	4,43%	2,59%
Hb não estabilizada	90,24%	4,30%	5,46%
Transfusão necessária	87,50%	4,17%	8,33%

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

As probabilidades de transição para comparadores foram calculadas com base nas probabilidades de transição para pegcetacoplana e respectivo OR entre comparador e pegcetacoplana. As OR para eculizumabe e ravulizumabe foram calculadas com base nos dados de uma MAIC utilizando a seguinte equação:

$$OR = \frac{Prob_{comp} * (1 - Prob_{peg})}{Prob_{peg} * (1 - Prob_{comp})}$$

Nota dos revisores: Equação encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

Onde, $Prob_{peg}$ e $Prob_{comp}$ são probabilidades de transição para pegcetacoplana e comparador, respectivamente. Os resultados dos cálculos de OR foram apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. OR de eficácia para comparadores: estabilização ao evitar alterações de Hb $\geq 2\text{g/L}$.

	Probabilidade		
Desfechos	Pegcetacoplana	Comparador	Odds ratio (OR) (comparador vs. pegcetacoplana)
Comparação com eculizumabe			
Hb estabilizada	92,23% (A)	64,50% (B)	0,15
Transfusão Necessária	7,77% (C)	33,90% (D)	6,09
Total	100%	98,4%	
Comparação com ravulizumabe			
Hb estabilizada	94,35% (A)	68% (B)	0,13
Transfusão Necessária	5,65% (C)	26,40% (D)	5,99
Total	100%	94,4%	

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

Nota dos revisores: OR = 0,15 – mais precisamente 0,16 (resulta de Odds de Hb estabilizada no grupo eculizumabe (B/D), dividido pelo Odds de Hb estabilizada no grupo Pegcetacoplana (A/C). OR = 6,09 (IC95%: 2,58 a 13,62) – [resulta de 1/0,16, precisamente = 6,25]. Se fosse calculado RR o resultado = 0.11 (IC 95%: 0.05 a 0.22); e RR = 9,09 (IC95%: 4,55 a 20), respectivamente.

As probabilidades de transição para comparadores calculados com base nas probabilidades de transição para pegcetacoplana e ORs entre comparadores e pegcetacoplana são apresentadas na Tabela 6, a seguir.

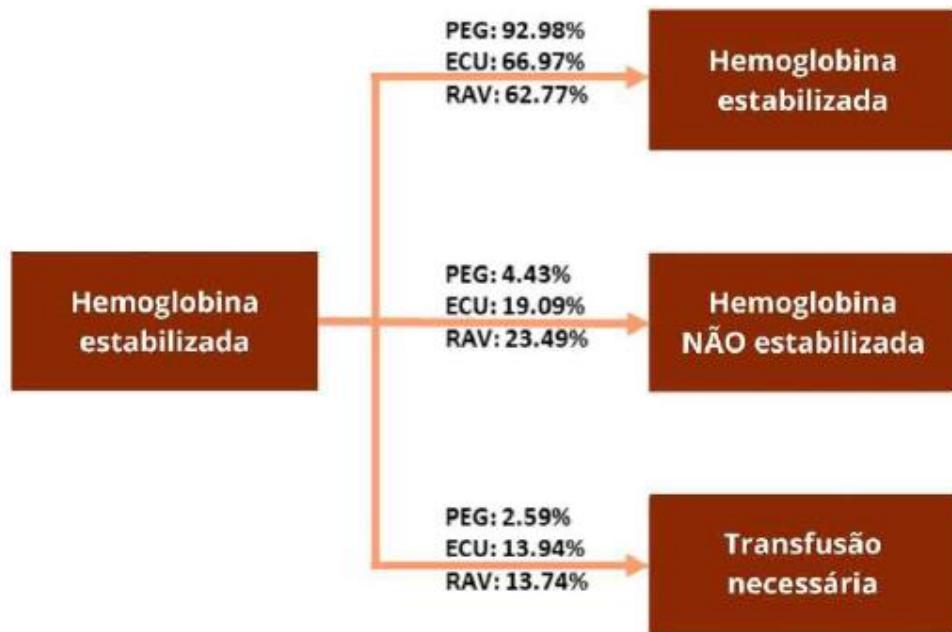
Tabela 6. Probabilidades de transição para pacientes em uso dos comparadores – estabilização da hemoglobina ($\geq 2\text{g/dL}$).

	Para		
De	Hb estabilizada	Transfusão não estabilizada	Transfusão necessária
Eculizumabe			
Hb estabilizada	66,97%	19,09%	13,94%
Transfusão não estabilizada	58,60%	15,38%	26,02%
Transfusão necessária	51,72%	12,65%	35,63%
Ravulizumabe			
Hb estabilizada	62,77%	23,49%	13,74%
Transfusão não estabilizada	54,06%	20,23%	25,71%
Transfusão necessária	47,11%	17,63%	35,26%

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

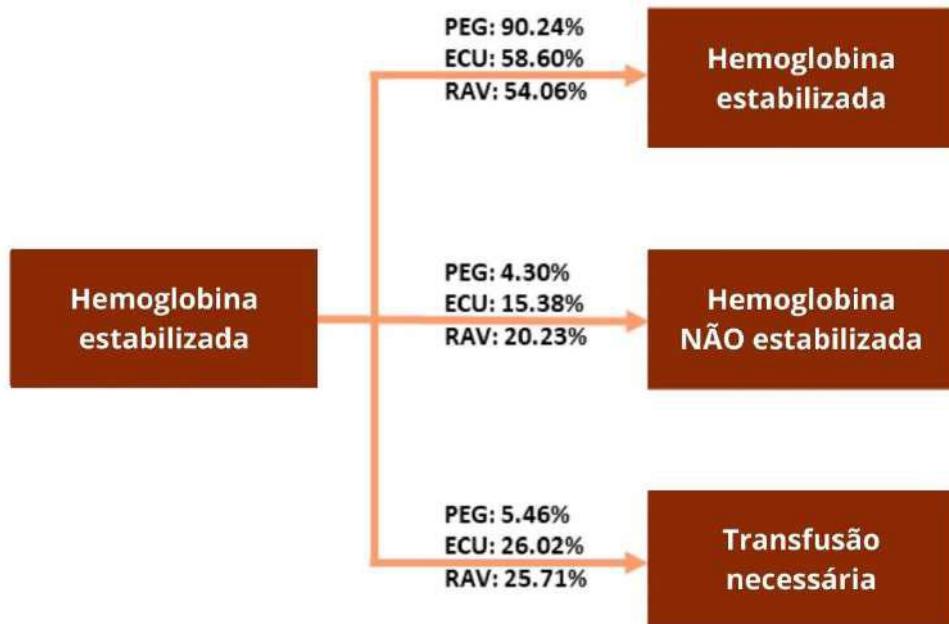
Nas figuras 4-6 seguintes, o demandante apresenta vários diagramas de probabilidades, de acordo com os estados de transição de saúde para o pegcetacoplana e respectivos comparadores, em cada ciclo de 6 meses, sendo as transições são constantes com o tempo.

Figura 4. Transição do estado Hb estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



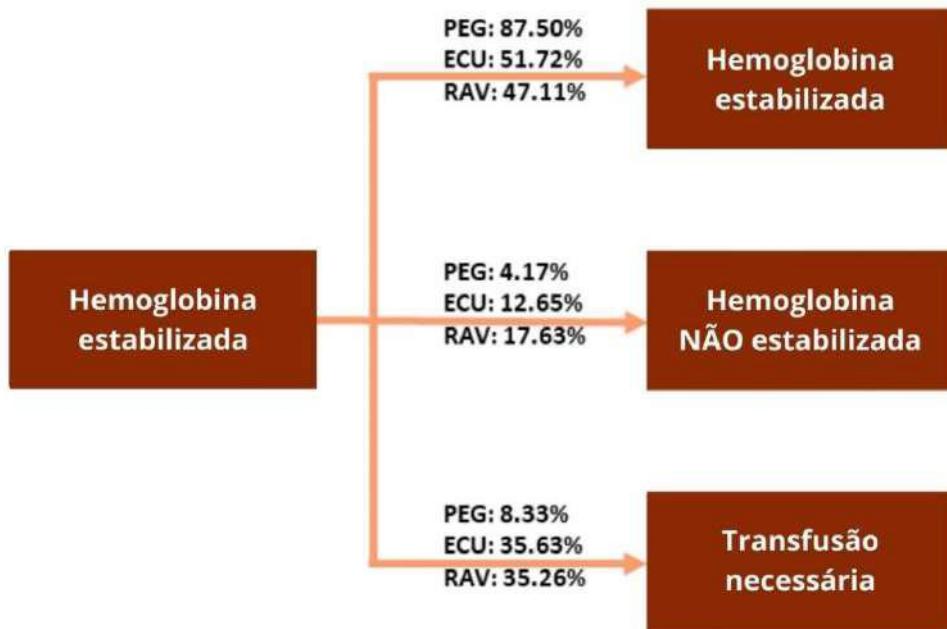
Fonte: Dossiê do demandante

Figura 5. Transição do estado de Hb NÃO estabilizada – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



Fonte: Dossiê do demandante

Figura 6. Transição do estado de Transfusão Necessária – Estabilização como prevenção de uma redução ≥ 2 g/dL no nível de Hb na ausência de transfusões.



Fonte: Dossiê do demandante

7.2 Obtenção dos dados de utilidade

No estudo PRINCE, a qualidade de vida (QV) dos pacientes foi medida com base no questionário QLQ-C30 da EORTC. Os pesos de utilidade do EQ-5D para cada paciente em cada visita foram estimados pelo mapeamento dos dados de QV do EORTC QLQ-C30. Não há algoritmo de mapeamento disponível para pacientes com HPN. O seguinte algoritmo de mapeamento derivado de pacientes com câncer foi usado para mapear os dados de QV dos pacientes para o peso utilitário EQ-5D:

Longworth et al. (2014)(37): algoritmo de mapeamento (baseado em regressão logística multinomial) foi desenvolvido com base nos seguintes conjuntos de dados de pacientes com mieloma múltiplo, câncer de mama e câncer de pulmão.

Os coeficientes da regressão de Longworth (37) foram utilizados para calcular as probabilidades de estar em diferentes estados de cada domínio do questionário EQ-5D. As utilidades do EQ-5D foram então calculadas para cada paciente em cada visita, substituindo a probabilidade de estar em cada nível de resposta pela seguinte fórmula:

$$EQ5D = 1 - 0.146 * PRMOB2 - 0.558 * PRMOB3 - 0.175 * PRSC2 - 0.471 * PRSC3$$

$$\begin{aligned}
& - 0.140 * PRUA2 - 0.374 * PRUA3 - 0.173 * PRPAIN2 - 0.537 \\
& * PRPAIN3 - 0.156 * PRAD2 - 0.450 * PRAD3 + 0.140 * D1 - 0.011 * I2 \\
& * I2 + 0.122 * I3 + 0.015 * I3 * I3
\end{aligned}$$

Onde,

$$\begin{aligned}
D1 &= PRMOB2 + PRMOB3 + PRSC2 + PRSC3 + PRUA2 + PRUA3 + PRPAIN2 \\
&+ PRPAIN3 + PRAD2 + PRAD3 - 1,
\end{aligned}$$

$$I3 = PRMOB3 + PRSC3 + PRUA3 + PRPAIN3 + PRAD3 - 1,$$

$$I2 = PRMOB2 + PRSC2 + PRUA2 + PRPAIN2 + PRAD2 - 1,$$

$D1$ é uma variável ordinal que representa o movimento para longe da saúde plena além do primeiro nível, $I2$ e $I3$ são variáveis ordinais que representam números de dimensões EQ-5D no nível 2 ou 3, respectivamente, além do primeiro nível. PR representa a probabilidade de nível 2 ou 3 em dimensão específica descrita por código de letras: MOB – mobilidade, SC – autocuidado, UA – atividades habituais, $PAIN$ – dor/desconforto, AD – ansiedade/depressão. Em seguida, as utilidades relacionadas à saúde para os estados de saúde considerados no modelo de custo-efetividade foram calculadas como uma média para cada estado de saúde. Os valores de utilidade empregados no modelo, podem ser conferidos na tabela 7.

Tabela 7. Dados de utilidade utilizados no modelo.

Estados de saúde	Utilidade
Hb estabilizada	0,854
Hb não estabilizada	0,774
Transfusão necessária	0,818

Fonte: Dossiê do demandante

Buscando incluir a variabilidade da utilidade do estado de saúde no tempo devido à idade dos pacientes, foram realizados ajustes usando dados de utilidades da população geral baseado no estudo de Sullivan 2006(38), onde os valores de utilidade foram estimados para 38.678 pessoas com condições crônicas usando o questionário EQ-5D-3L.

Os valores ajustados de utilidade, por idade, foram calculados com base na seguinte equação:

$$RedByYear = \frac{Utility_{n+1} - Utility_n}{NumberOfYears_n}$$

Onde, $Utility_n$ representa o valor de utilidade em determinada faixa etária e $NumberOfYears_n$ é o número de anos de uma determinada faixa etária. Os valores de ajuste são apresentados na Tabela 8 a seguir.

Tabela 8. Utilidades ajustadas por idade.

Faixa etária	Utilidade
18 – 29	0,922
30 – 39	0,901
40 – 49	0,871
50 – 59	0,842
60 – 69	0,823
70 – 79	0,790
80 +	0,736

Fonte: Dossiê do demandante

Nota dos revisores: Parte do resultado (Tabela) encontrada no artigo de Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055. **Não citado pelo demandante.**

7.3 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 (Ver Tabela 9) por unidade (54mg/ml x 20 ml). O valor proposto representa um desconto de 36,57% sobre o PMVG 18%.

Tabela 9. 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

As doses de ravulizumabe baseiam-se no peso dos pacientes, a proporção de pacientes em cada grupo de peso foi estimada utilizando a distribuição natural com base na média e nos erros padrão (recalculados para o desvio padrão) dos dados das estatísticas vitais e de saúde do IBGE, obtidos na VIGITEL 2023(39). Para o pegcetacoplana e o eculizumabe foi assumida a dose padrão (mais baixa). Os níveis de dosagem para cada medicamento estão listados nas Tabelas 10 e 11, a seguir.

Tabela 10. Posologia, dose por ciclo, proporção por dose e custo por ciclo, para pegcetacoplana e eculizumabe.

Posologia	Dose por ciclo	Proporção com dose	Custo por ciclo
Pegcetacoplana			
1.080mg 2 x por semana	52	100%	R\$ 525.658,30
Eculizumabe			
Dose inicial: 600mg/semana por 4 semanas 900mg a cada duas semanas	4 (só no 1º ciclo) 13	100%	R\$ 119.398,24 R\$ 582.066,42

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

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).

Tabela 11. Posologia, dose por ciclo, proporção por dose e custo por ciclo, para ravulizumabe.

Peso	Dose inicial	Posologia	Ciclos/dose inicial	Dose/ciclo subsequente	Proporção com dose	Custo/ciclo inicial	Custo subsequente
40 – 60 kg	2.400mg 1x	3.000 a cada 8 semanas	1	3,25	7,06%	R\$ 561.579,20	R\$ 480.298,00
60 – 100 Kg	2.700mg 1x	3.300 a cada 8 semanas	1	3,25	90,7&	R\$ 620.692,80	R\$ 528.327,80
100+ kg	3.000mg 1x	3.600 a cada 8 semanas	1	3,25	2,24%	R\$ 679.806,40	R\$ 576.357,60

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação do 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 modelo presumiu que os pacientes no estado de saúde de “Transfusão Necessária” foram submetidos a um número de transfusões correspondente ao tratamento recebido, estimado com base nos dados de nível dos pacientes do estudo PRINCE. Como houve grande discrepância entre o número médio e máximo de transfusões em um ciclo, presumiu-se que o

estado do paciente piorava quando não tratado. Foi então assumido que a cada ciclo do paciente no estado “Transfusão Necessária”, o número de transfusões sofre um aumento de 0,2. Assim sendo, considerou-se que o número inicial de transfusões necessária é de 2,65, podendo ter um incremento de 0,2/ciclo, chegando ao máximo de 8,17 transfusões/ciclo, com custo estimado por transfusão de R\$ 564,75.

Além dos custos mencionados anteriormente, espera-se que o uso de outros recursos de saúde, como consulta ao médico e exames de sangue, difira de acordo com o estado de saúde. Para o estado de saúde Hb estabilizada, são necessárias 2 consultas por ciclo (1 consulta a cada 3 meses), para o estado de saúde de Hb não estabilizada, são necessárias 6 consultados por ciclo (1 consulta por mês) e, para o estado de saúde de Transfusão Necessária, são necessárias 13 consultas por ciclo, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12. Utilização de recursos de saúde no manejo por estado de saúde.

Parâmetro	Hb estabilizada	Hb não estabilizada	Transfusão necessária	Custo unitário (R\$)
Consulta com hematologista	2	6	13	R\$ 10,00
Hemograma	2	6	13	R\$ 4,11
LDH	2	6	13	R\$ 3,68
Contagem de reticulócitos	2	6	13	R\$ 2,73
Ureia	2	6	13	R\$ 1,85
Creatinina	2	6	13	R\$ 1,85
Exame de urina	2	6	13	R\$ 3,70
Ecocardiograma	2	6	13	R\$ 67,86
NT-proBNP	2	6	13	R\$ 27,00

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação do formato)

7.4 Eventos adversos e mortalidade

O demandante incluiu no modelo dois eventos adversos: a hemólise de escape (BTH) e Eventos Adversos Maiores (MAVE), empregando dados do estudo PRINCE. A probabilidade de ocorrência de BTH em pacientes com pegcetacoplana foi de dois eventos entre 35 pacientes (5,7%) durante uma média de 244,8 dias de acompanhamento. Para informar o valor de entrada do modelo, o valor foi ajustado à duração do ciclo (26 semanas). A probabilidade de BTH para eculizumabe e ravulizumabe foi obtida da MAIC.

A BTH é mais frequentemente tratada com o aumento da dose do medicamento, portanto, aumentando o custo do tratamento desta condição, foi assumido que uma dose adicional do medicamento seria usada. O valor considerado no modelo para o manejo de MAVE

foi de R\$ 17.419,59. A perda de QALY para BTH e MAVE foi calculada com base na desutilidade e na duração do evento. A duração e a desutilidade (0,00060) da BTH foram obtidas na publicação O'Connell *et al.* 2020. (40) A duração do MAVE foi baseada na duração média do evento de trombose venosa profunda da publicação Dasta *et al.* 2015 (41), enquanto a desutilidade (0,00062) foi obtida da publicação de Sullivan de 2006 (39) para trombose venosa. Não houve eventos MAVE entre os pacientes em uso de pegcetacopiana.

Com base no estudo de Kelly *et al.* 2011 (42), o demandante considerou que a taxa de sobrevivência dos pacientes em uso de eculizumabe foi semelhante à da população em geral, presumindo que os pacientes tratados com esses inibidores de C5 não diferirão dos pacientes com pegcetacopiana. Dessa forma, foi considerado no modelo que os pacientes tratados terão a mesma probabilidade de mortalidade da população geral.

7.5 Resultados

Os resultados (Tabela 13) demonstram que o pegcetacopiana é dominante quando comparado a eculizumabe e ravulizumabe, para o tratamento de pacientes com HPN não tratados previamente com inibidores do complemento C5.

Tabela 13. Resultados da Razão de Custo-Utilidade (RCUI) e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), comparando pegcetacopiana com eculizumabe e ravulizumabe.

Parâmetro	Pegcetacopiana	Eculizumabe	Ravulizumabe
Custo total	R\$ 15.215.113,89	R\$ 16.929.654,62	R\$ 15.347.157,69
Custo de tratamento	R\$ 15.191.305,55	R\$ 16.851.274,46	R\$ 15.293.261,39
Custo de administração	R\$ 0,00	R\$ 237,95	R\$ 59,64
Custo com vacinação	R\$ 66,61	R\$ 66,61	R\$ 66,61
Custo de manejo Hb Estabilizada	R\$ 6.480,48	R\$ 4.358,05	R\$ 4.024,90
Custo de manejo Hb não Estabilizada	R\$ 956,89	R\$ 3.594,54	R\$ 4.525,12
Custo de manejo Transfusão Necessária	R\$ 1.931,38	R\$ 10.012,28	R\$ 10.161,48
Custo com transfusão Sanguínea	R\$ 1.826,55	R\$ 9.781,13	R\$ 9.920,26
Manejo de eventos adversos	R\$ 12.546,42	R\$ 50.329,61	R\$ 25.138,29
QALY	11,84	11,63	11,58
Eventos de BTH	2,35	5,85	2,19

Transfusões	5,22	31,87	32,36
RCUI (R\$/QALY)	-	Dominante	Dominante
RCEI (R\$/Transfusões evitadas)	-	Dominante	Dominante

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

Na tabela 14 a seguir, ao se calcular os valores de RCUI, verifica-se que o tratamento com pegcetacoplana mostra-se favorável (dominante) em relação aos comparadores eculizumabe (- R\$ 8.164.479,67) e ravulizumabe (- R\$ 507.860,77).

Tabela 14. Valores de Razão de Custo-Utilidade (RCU) e Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCUI), comparando pegcetacoplana com eculizumabe e ravulizumabe, para os desfechos QALY e número de transfusões, respectivamente.

QALY						
Tecnologia	Custo total	QALY total	dc	de	RCU	RCUI
Pegcetacoplana	R\$ 15.215.113,89	11,84	-	-	R\$ 1.285.060,30	-
Eculizumabe	R\$ 16.929.654,62	11,63	- R\$ 1.714.540,73	0,21	R\$ 1.455.688,27	- R\$ 8.164.479,67
Ravulizumabe	R\$ 15.347.157,69	11,58	- R\$ 132.043,80	0,26	R\$ 1.325.315,86	- R\$ 507.860,77
Tranfusões						
Tecnologia	Custo total	Nº transfusões	dc	de	RCE	RCEI
Pegcetacoplana	R\$ 15.215.113,89	5,22	-		R\$ 2.914.772,78	
Eculizumabe	R\$ 16.929.654,62	31,87	- R\$ 1.714.540,73	26,65	R\$ 531.209,75	- R\$ 64.335,49
Ravulizumabe	R\$ 15.347.157,69	32,36	- R\$ 132.043,80	27,14	R\$ 474.263,22	- R\$ 4.865,28

dc = diferença de custo; de = diferença de efetividade. **Fonte:** Cálculo de RCEI realizado pelos revisores, com dados contidos no dossiê do demandante.

Ao se considerar o número de transfusões, a RCEI é favorável (dominate) ao pegcetacoplana em relação ao eculizumabe (- R\$ 64.335,49) e ravulizumabe (- R\$ 4.865,28), ambos em função do menor custo da intervenção e maior número de transfusões com o uso de ambos os comparadores, respectivamente + 26,65 e + 27,14.

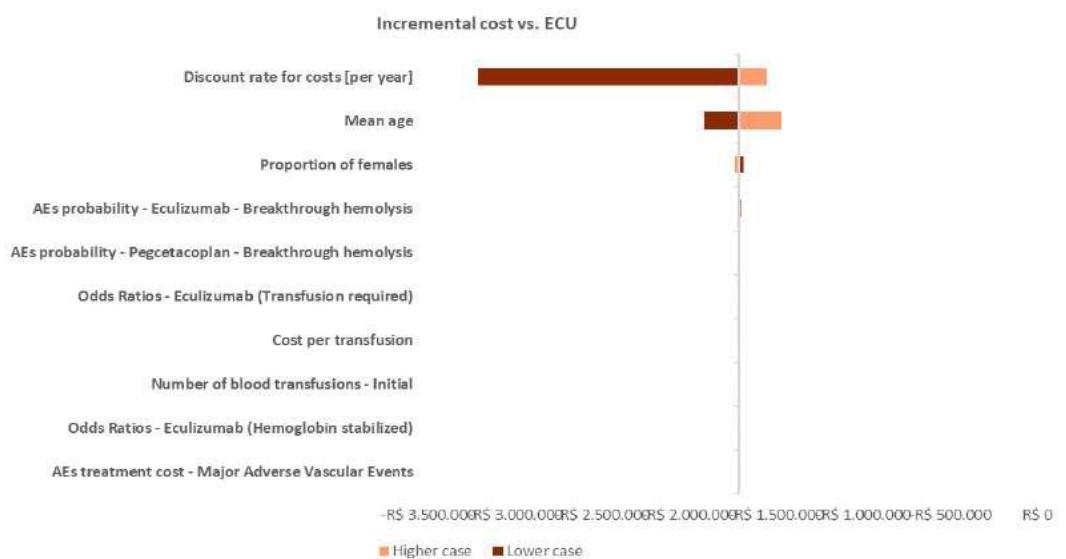
7.6 Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade determinística (DSA) foi realizada avaliando a variabilidade dos resultados de acordo com alterações prédefinidas nos parâmetros. Os limites inferiores e

superiores foram baseados em IC 95%, sempre que disponíveis, ou foi assumida uma diferença arbitrária de 20% (ou 10% para utilidade) em relação ao valor do caso base. Os resultados da DSA foram apresentados em tabelas com valores de ICER (por QALY ganho) e gráficos de tornados.

Como o pegcetacoplana se mostrou dominante tanto versus eculizumabe quanto ao ravulizumabe, os gráficos de tornado desenvolvidos são referentes ao custo incremental apresentado entre as tecnologias. Para a comparação versus eculizumabe, o parâmetro que se mostrou mais sensível foi a taxa de desconto anual aplicada para os custos do modelo, seguido pela idade média utilizada (Figura 7). Os demais parâmetros mostraram uma sensibilidade bastante inferior aos dois parâmetros anteriormente citados.

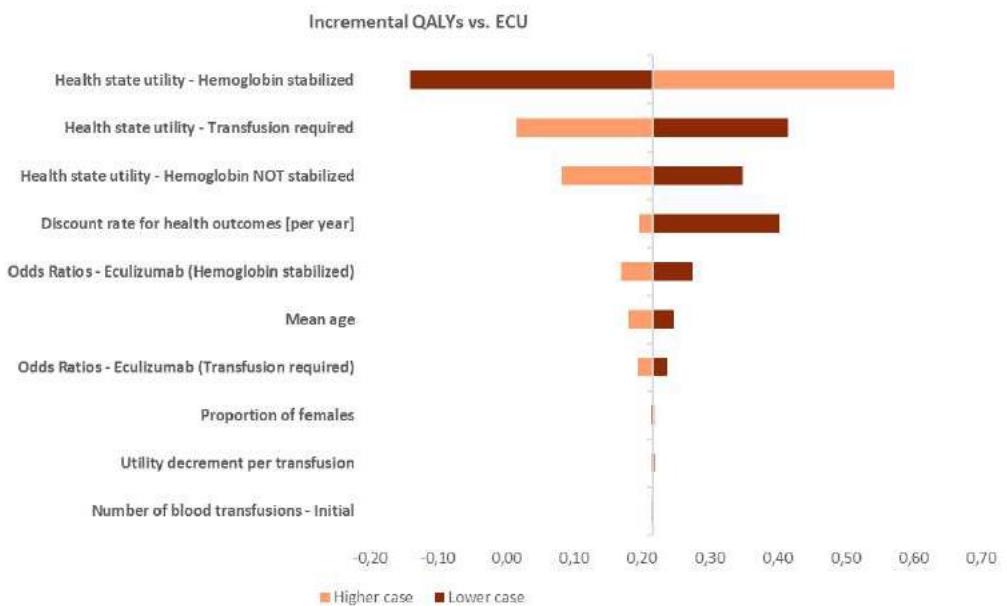
Figura 7. Diagrama de tornado de custos incrementais - pegcetacoplana) vs. eculizumabe.



Fonte: Dossiê do demandante.

Os dados relacionados à utilidade foram os que se apresentaram mais sensíveis em relação ao resultado de QALY, seguido dos parâmetros de taxa de desconto anual para desfechos, o OR entre eculizambe vs. pegcetacoplana e a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado por QALY incremental está apresentado na Figura 8.

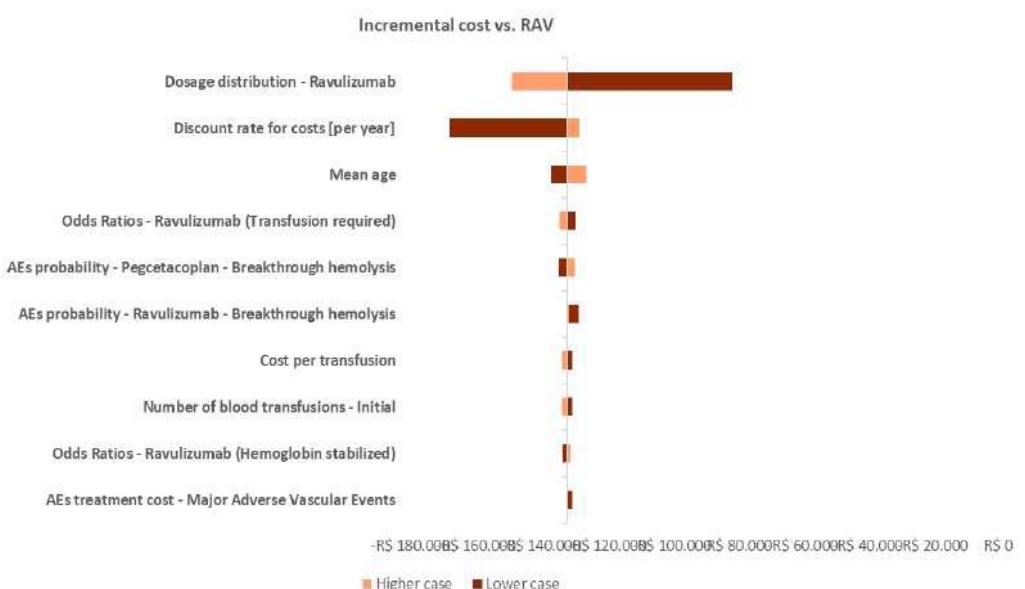
Figura 8. Diagrama de tornado QALY incremental - pegcetacoplana vs. eculizumabe.



Fonte: Dossiê do demandante.

Na comparação do pegcetacoplana versus ravulizumabe, o parâmetro que se mostrou mais sensível foi a distribuição de pacientes por posologia seguido pela taxa de desconto anual para os custos e a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado está apresentado na Figura 9.

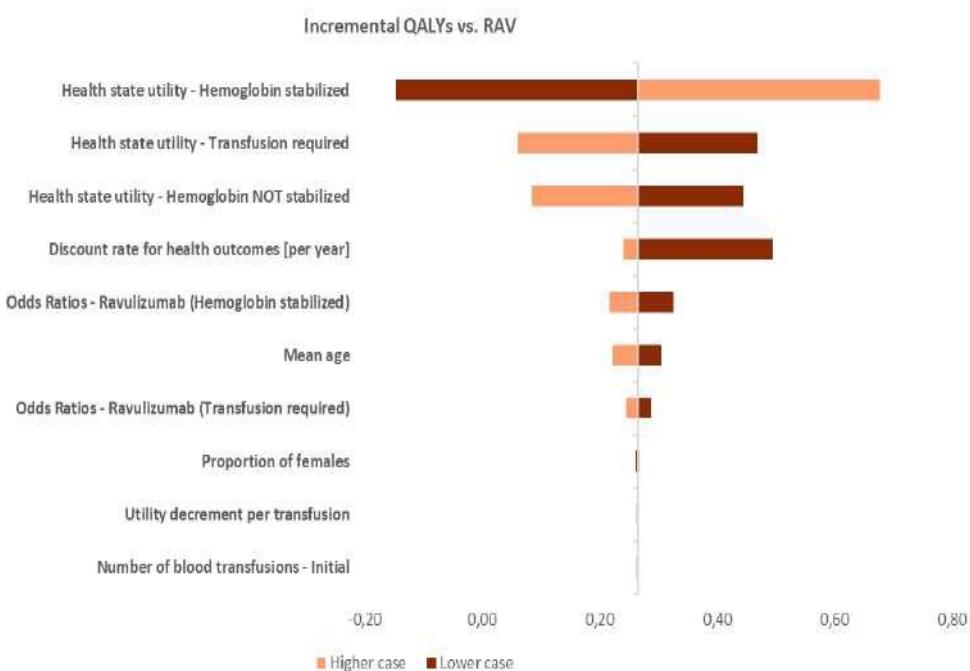
Figura 9. Diagrama de tornado custos incrementais - pegcetacoplana vs. ravulizumabe.



Fonte: Dossiê do demandante

Comparando os dados relacionados à utilidade, os que se apresentaram mais sensíveis foram em relação ao resultado de QALY (estados de saúde), seguido dos parâmetros de taxa de desconto anual para desfechos, o OR entre eculizambe e pegcetacoplana e a idade média utilizada no modelo. O diagrama de tornado por QALY incremental está apresentado na Figura 10.

Figura 10. Diagrama de tornado por QALY incremental - pegcetacoplana vs. ravulizumabe.

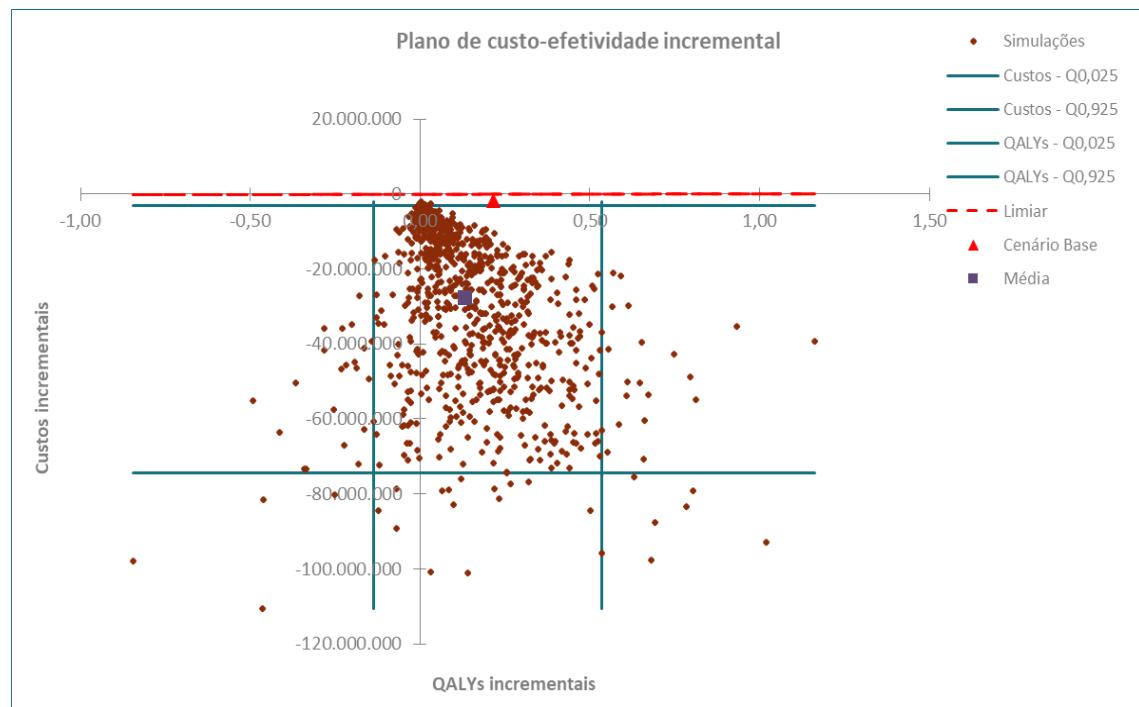


Fonte: Dossiê do demandante

7.7 Análise de sensibilidade probabilística

O pegcetacoplana dominou o eculizumabe em 85,90% das simulações e se mostrou custo-efetivo em 100%, assumindo um limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000/QALY. O plano de custo-efetividade dessa comparação esta apresentado na Figura 11.

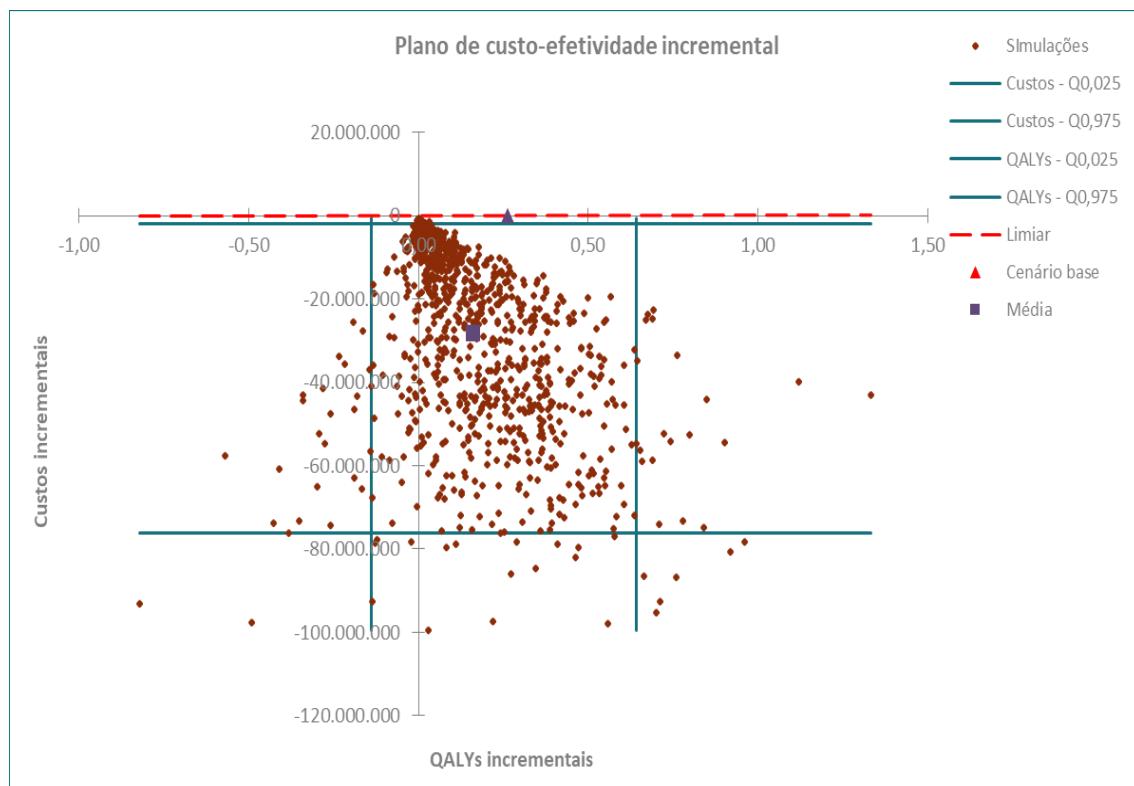
Figura 11. Diagrama de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística entre pegcetacoplana e eculizumabe.



Fonte: Dossiê do demandante

Na comparação com ravulizumabe, o pegcetacoplana se mostrou dominante em 87,70% e custo-efetivo em 100% dos resultados, considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000/QALY. O plano de custo-efetividade incremental dessa comparação esta apresentado na Figura 12.

Figura 12. Diagrama de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística entre pegcetacoplana e ravulizumabe.



Fonte: Dossiê do demandante.

7.8 Análise crítica da avaliação econômica

A avaliação econômica apresentada é parcialmente 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, o estado de transição de saúde “morte”, apesar de citado, não foi calculado, sendo sua probabilidade considerada (como pressuposto do modelo), a mesma da população em geral, ou seja, o demandante considerou que a mortalidade dos pacientes que receberam eculizumabe, ravulizumabe, ou pegcetacoplana, seria a mesma; **2)** Seria desejável também a comparação do pegcetacoplana com cuidados usuais para a HPN, considerando-se que a população alvo é formada por pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento C5, isto é, a intervenção é aqui proposta como tratamento em primeira linha, isso traria um cenário que demonstrasse a RCUI e RCEI, caso se optasse por iniciar o manejo da doença com o pegcetacoplana; **3)** Nos ajustes de probabilidades do estado de transição “transfusão necessária”, o demandante empregou o estimador de associação *Odds Ratio (OR)*, de maneira pontual, entre grupos independentes de transfusão vs. dependentes de transfusão, no entanto, não citou a fonte que valida tal ajuste, além de não demonstrar como o mesmo foi realizado. Considerando que o OR deva vir acompanhado de Intervalo de Confiança (IC), usualmente a 95% na área da saúde, espera-se que as probabilidades resultantes do

referido ajuste, variem na amplitude do IC, resultando em imprecisão, pois o número de eventos, como citado, foi pequeno; 4) 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 QALY reais, resultando em **superestimativa** da RCUI.

5) A análise econômica traz várias figuras e tabelas e equações (fórmulas) encontradas na publicação de “Fishman J, et al. The cost-effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. J Comp Eff Res. 2023 Oct;12(10):e230055. doi: 10.57264/cer-2023-0055”. O referido estudo não foi citado pelo demandante no Dossiê. É importante que se esclareça tal situação, pois, passa-se a impressão que o estudo econômico aqui apresentado, tenha sido uma cópia, com ajustes apenas de custos e outros parâmetros, da publicação acima apontada.

7.9 Análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO), cujas características estão apresentadas na tabela 15 a seguir.

Tabela 15. Dados e características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Pacientes com HPN que nunca foram tratados com inibidores do complemento (pacientes sem tratamento prévio)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Pegcetacopiana
Comparadores	Eculizumabe 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)

7.10 Custos

Na Tabela 16 são apresentados os custos unitários de cada medicamento utilizados na AIO. Os custos referentes a eculizumabe e ravulizumabe são os custos apresentados após consulta pública no Relatório de Recomendação nº 825. Já para o pegcetacoplana, o preço proposto corresponde ao PMVG 18% com desconto de 36,57%.

Tabela 16. Custos unitários utilizados na análise de impacto orçamentário.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário
Pegcetacoplana	54mg/ml x 20ml	R\$ 10.108,81
Eculizumabe	10mg/ml x 30ml	R\$ 14.924,78
Ravulizumabe	100mg/ml x 3ml	R\$ 14.778,40

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato)

Partindo dos custos unitários o demandante calculou os custos de tratamento por ano para cada medicamento (Tabela 17). Para o pegcetacoplana foram consideradas 104 doses de 1.080 mg ao ano, totalizando um custo por ano de tratamento de R\$ 1.051.316,60. Para eculizumabe, foi considerado que no primeiro ano de tratamento, seriam realizadas 4 doses de 600mg seguidas de 24 doses de 900mg. A partir do segundo ano de tratamento, foram consideradas 26 doses de 900mg por ano. Com isso, o custo de tratamento para eculizumabe considerado no modelo foi de R\$ 1.193.982,40 e R\$ 1.164.132,84, para o primeiro ano de tratamento e demais anos de tratamento, respectivamente.

Segundo consta no dossiê, para o ravulizumabe foi considerado que no primeiro ano de tratamento o paciente receberia uma dose de 2.700 mg, seguida de 6,375 doses de 3.300mg, enquanto nos anos subsequentes o paciente receberia 6,5 doses de 3.300mg, resultando em um custo de tratamento/ano de R\$ 1.169.340,90 e R\$ 1.056.655,60 para o primeiro ano de tratamento, respectivamente.

Tabela 17. Custos de tratamento anual considerados no impacto orçamentário.

Ano de tratamento	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Ravulizumabe
Ano 1	R\$ 1.051.316,60	R\$ 1.193.982,40	R\$ 1.056.655,60
Ano 2 +	R\$ 1.051.316,60	R\$ 1.164.132,84	R\$ 1.169.340,90*

Fonte: Transcrito pelos revisores de acordo com descrição do dossiê. * Custo médio

7.11 População elegível

O demandante empregou dados epidemiológicos para a estimativa da população elegível, iniciando o cálculo com o número total de adultos (idade ≥ 18 anos) no Brasil (43), sendo posteriormente aplicada a prevalência de HPN em 0,00013% (8) e por fim, considerados somente os pacientes com alta atividade da doença, o que corresponde a 30% (45). Foi aplicada a taxa de crescimento populacional para estimar a população elegível para os próximos cinco anos (43). A população elegível para cada ano está apresentada na Tabela 18.

Tabela 18. População elegível por ano, para uso de pegcetacoplana.

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População elegível	65	66	66	67	67

Fonte: Dossiê do demandante

Na tabela 19, a seguir é demonstrado o número total de pacientes em tratamento e o número de novos pacientes ano a ano.

Tabela 19. Número total de pacientes em tratamento por ano.

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes em tratamento	65	65	131	197	263
Novos pacientes	0	66	66	67	67

Fonte: Dossiê do demandante

7.12 Market-share

O demandante considerou que no cenário atual o eculizumabe possui 90% de participação do mercado e o ravulizumabe 10%. Para o cenário projetado, assumiu-se que o pegcetacoplana possuiria 10% de participação do mercado no primeiro ano, ganhando 10% de participação ao ano, sendo que no quinto ano, possuiria 50%. A Tabela 20 demonstra o *market-share* proposto para o cenário-base da análise.

Tabela 20. *Market-share* proposto para o Cenário-atual.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Eculizumabe	81,0%	72,0%	63,0%	54,0%	45,0%
Ravulizumabe	9,0%	8,0%	7,0%	6,0%	5,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato)

Foi apresentada uma análise de cenário alternativo com o pegcetacoplana iniciando com maior participação de mercado e os ganhos de mercado ano a ano fossem maiores (40% a 100%), uma vez que se demonstra uma tecnologia dominante perante as atualmente disponíveis. A Tabela 21 demonstra o *market-share* proposto para o cenário alternativo.

Tabela 21. *Market-share* proposto em Cenário alternativo.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Pegcetacoplana	40,0%	55,0%	70,0%	85,0%	100,0%
Eculizumabe	54,0%	40,5%	27,0%	13,5%	0,0%
Ravulizumabe	6,0%	4,5%	3,0%	1,5%	0,0%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato)

8. Resultados

8.1 Cenário-Atual

Considerando-se o cenário atual, o impacto orçamentário para o cenário projetado (mais conservador), o resultado é apresentado na Tabela 22 a seguir.

Tabela 22. Resultados do impacto orçamentário (em Reais) para o cenário projetado em relação ao Cenário-Atual (R\$).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Atual	77.420.752,00	146.441.284,00	216.034.308,00	286.168.140,00	356.835.205,00	1.082.899.689,00
Projetado	76.509.770,00	144.596.499,00	213.233.631,00	282.390.741,00	352.060.047,00	1.068.790.688,00
Total Incremental	-910.982,00	-1.844.785,00	-2.800.677,00	-3.777.399,00	-4.775.158,00	-14.109.001,00

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação de formato)

Os resultados demonstram que a incorporação de pegcetacoplana resultaria em economia de recursos para o sistema, sendo de R\$ 910 mil no primeiro ano e de R\$ 4,77 milhões no 5º ano. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 14,1 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação.

8.2 Cenário alternativo

Considerando-se o cenário atual, o impacto orçamentário para o cenário alternativo (mais agressivo no *market-share*), o resultado é apresentado na Tabela 23.

Tabela 23. Resultados do impacto orçamentário (em Reais – R\$) para o cenário alternativo em relação ao cenário atual.

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Atual	77.420.752,00	146.441.284,00	216.034.308,00	286.168.140,00	356.835.205,00	1.082.899.689,00
Alternativo	73.776.824,00	141.368.125,00	209.499.394,00	278.141.167,00	347.284.889,00	1.050.070.399,00
Incremental	-3.643.928,00	-5.073.159,00	-6.534.913,00	-8.026.973,00	-9.550.316,00	-32.829.289,00

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\$ 1.082.899.689,00, enquanto que no cenário alternativo são de R\$ 1.050.070.399,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar, segundo o demandante, em economia de recursos para o sistema, de R\$ 3,64 milhões no primeiro ano e de R\$ 9,55 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 32,82 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

8.3 Análise crítica da avaliação de impacto orçamentário

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

Destaca-se ainda que seria adequado um cenário de impacto orçamentário, comparando o pegcetacoplana com os cuidados usuais (sem inibidores de complemento), considerando-se que a atual proposta visa incorporar a intervenção em primeira linha de tratamento.

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

Salienta-se ainda que os protocolos de ensaios clínicos com pegcetacoplana exigem vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B e *Haemophilus influenzae* tipo B, antes do início do tratamento e caso o pegcetacoplana tivesse que ser administrado antes da vacinação, exige-se o uso profilático de antibióticos (46).

Na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário, os custos com a vacina contra *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, foram considerados, no entanto, custos com as outras vacinas ou com antibioticoprofilaxia, não foram imputados.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O pegcetacoplana recebeu pareceres positivos para incorporação pelas agências da Austrália (2022), Canadá (2023), da Escócia (2022) e do Reino Unido (2022). Entretanto tais indicações foram específicas para pacientes com tratamento prévio com inibidor de C5, conforme descrito na tabela 24.

Tabela 24. Recomendações por agências de avaliação de ATS.

País	Status da avaliação	Ano da avaliação	Indicação
------	---------------------	------------------	-----------

Austrália (46)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5.
Canadá (47)	Incorporado	2023	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5.
Escócia (48)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que permanecem anêmicos após pelo menos três meses de tratamento com inibidor de C5
Reino Unido (49)	Incorporado	2022	Pacientes adultos com HPN que apresentam resposta inadequada ou são intolerantes a um inibidor de C5.

Fonte: dossier do demandante. HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento. A busca foi realizada em 19 de junho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D595, fases de estudo 2, 3 e 4, situação do estudo: autorizado, cancelado, finalizado, iniciado, não autorizado e suspenso. (1)
- ii. ClinicalTrials: *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria PNH | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Terminated, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion from 01/01/2019 to 06/17/2024* (2)
- iii. Cortellis: *Current Development Status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched) Date (BETWEEN 01-Jan-2019 AND 17-Jun-2024)* (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Assim como as tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA)(5) ou U.S. Food and Drug

Administration (FDA)(6). Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na ANVISA, EMA ou FDA não foram considerados. Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (7) e do Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (8). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da HPN (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18 - 20/11/2019) (4). Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 4 tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento. (Quadro 7).

Quadro 7. Tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio com inibidores do complemento.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação por agência de ATS (Agência/situação)
Iptacopan (Fabhalta®)	Inibidor do fator B	Oral	Fase 3	FDA: 2023 EMA: 2024 ANVISA: sem registro para a indicação	NICE: recomendação favorável CDA-AMC: sem recomendação
Crovalimabe	Inibidor do fator C5 do complemento	Intravenosa/ subcutânea	Fase 3	Anvisa, FDA e EMA: sem registro para a indicação	NICE: recomendação em andamento CDA-AMC: sem recomendação
Nomacopan	Inibidor do fator C5 do complemento	subcutânea	Fase 3	Anvisa FDA e EMA: sem registro para a indicação	NICE e CDA-AMC: sem recomendação
Pozelimabe	Inibidor do fator C5 do complemento	Intravenosa/ subcutânea	Fase 2	EMA: sem registro para a indicação	NICE e CDA-AMC: sem recomendação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; <https://www.nice.org.uk> e <https://www.cda-amc.ca/>. Atualizado em 19/06/2024.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; NICE- National Institute for Clinical Excellence; CDA-AMC - Canada's Drug Agency.

Iptacopan é um inibidor de protease que se liga ao Fator B do Complemento e inibe as convertases C3 e C5 da via alternativa. Um potencial medicamento oral, administrado duas vezes ao dia, na dose de 200 mg, para o tratamento da HPN. Há um ensaio de fase 3 (NCT03896152), envolvendo maiores de 18 anos de idade sem tratamento prévio da doença. (2) Até a última atualização desta seção, não havia registro na Anvisa (1) para iptacopan e no CDA-AMC não há recomendação(8).

Crovalimabe é um anticorpo humanizado com ação inibitória de C5 em desenvolvimento em ensaios randomizados, multicêntricos, de fase 2 (NCT03157635) e 3 (NCT04434092, NCT04654468), envolvendo crianças e/ou adultos. O medicamento está em fase de pré-registro na EMA e FDA desde junho de 2023 (2,3). Na NICE está em andamento, porém será para pessoas sem e com tratamento (7). Até a última atualização desta seção, não havia registro na Anvisa, porém há um estudo em fase 3 para avaliar a eficácia e a segurança de crovalimabe versus eculizumabe em participantes adultos e adolescentes com não tratados anteriormente com inibidores do complemento (1).

Pozelimabe (REGN3918) é inibidor do fator C5 do complemento que está em fase 2 (NCT03946748) e se trata de um estudo aberto de braço único para avaliar a eficácia e segurança de REGN3918 em pacientes com HPN que são virgens de inibidor de complemento ou que não receberam recentemente terapia com inibidor de complemento (2,3). Até a última atualização desta seção, não havia registro na FDA, EMA, Anvisa e não há recomendações no CDA-AMC e NICE.

Nomacopan (rVA576) é inibidor de proteína C5 que está em fase 3 (NCT03588026) para o potencial tratamento da HPN. O estudo é aberto, com participação de pacientes de maiores de 18 anos de idade e que não recebeu nenhum inibidor do complemento (2). Nenhuma agência aprovou ou recomendou o uso para a indicação.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre os efeitos desejáveis destaca-se que no estudo PRINCE 85,7% dos pacientes tratados com pegcetacoplana alcançaram a estabilização da hemoglobina versus 0% de pacientes tratados com terapia padrão. A variação de lactato desidrogenase também indicou superioridade do pegcetacoplana frente ao grupo comparador, mostrando que a pegcetacoplana teve maior controle da hemólise do que a terapia padrão.

O pegcetacoplana mostrou-se superior à terapia padrão, promovendo aumento de 1g/dL da hemoglobina, aumento na contagem absoluta de reticulócitos, redução na proporção

de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL no nível de hemoglobina, redução no número de unidades de sangue transfundidas, no número de transfusões evitadas e melhora no escore EORTC QLQ-C30.

Em termos de segurança, 76,1% e 66,7% dos pacientes dos grupos pegcetacoplana e terapia padrão, respectivamente, apresentaram algum evento adverso (EA). Desses, a maioria foi considerada leve. As proporções de pacientes com EAs graves foram de 8,7% no grupo pegcetacoplana e de 16,7% no grupo terapia padrão. Dentre os EAs de interesse, não foram reportadas infecções graves, como infecções meningocócicas. Também não foram reportadas sepse relacionada ao tratamento ou eventos hemolíticos e trombose relevantes.

Dois óbitos foram observados, sendo um em cada braço do estudo. Nenhum dos óbitos foi relacionado ao tratamento farmacológico de ambos os grupos. Portanto, conclui-se que o uso de pegcetacoplana em pacientes com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento levou à uma proporção significativamente maior de pacientes com estabilização da hemoglobina, além de melhorar o controle do lactato desidrogenase e reticulócitos, e reduzir a carga de transfusão nesses pacientes quando comparado à terapia padrão. Em relação à segurança, a pegcetacoplana apresentou resultados condizentes com estudos anteriores.

Em adição, na comparação indireta observou-se que os pacientes que utilizaram o pegcetacoplana apresentaram melhora significativa nos níveis de lactato desidrogenase em relação ao baseline (redução absoluta e percentual) frente ao ravulizumabe e o eculizumabe. A pegcetacoplana também foi associada ao melhor resultado para aumento absoluto e percentual no nível de hemoglobina em relação ao baseline quando comparado ao ravulizumabe e ao eculizumabe. Após análise ajustada observou-se menor proporção de pacientes com hemólise tratados com pegcetacoplana versus pacientes tratados com ravulizumabe ou eculizumabe, porém não foi observada diferença estatisticamente significativa para essa variável.

Os resultados sugerem que pegcetacoplana apresenta resultados clínicos, hematológicos e desfechos de qualidade de vida para o tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento melhores quando comparados ao ravulizumabe e ao eculizumabe.

Na análise do GRADE referente ao estudo PRINCE, observamos que ele não relata cegamento e/ou mascaramento dos sujeitos envolvidos na pesquisa (avaliadores e pacientes), o que, na nossa opinião, reduz a qualidade do estudo para todos os desfechos avaliados, aumentando o risco de viés para grave.

Além disso, também observamos que o estudo foi patrocinado pela Apellis Pharmaceutical Inc and Swedish Orphan Biovitrum, este fato sugere que seja reduzida a qualidade da evidência devido ao viés de publicação. Dessa forma, a classificação final do nível

de evidência do estudo, em todos os seus desfechos, se for considerada esta condição, seria reduzida para BAIXA. Entretanto, se não considerarmos que o patrocínio da indústria farmacêutica para a realização do estudo interfira no viés de publicação, poderemos considerar que a qualidade da evidência seja MODERADA, resultado divergente do apresentado pelo demandante, que classificou os desfechos entre ALTA e MODERADA (apenas para segurança).

Considerando os dois estudos incluídos no documento elaborado pelo demandante observa-se que os resultados sugerem que a pegcetacoplana apresenta resultados clínicos (eficácia e segurança), hematológicos e desfechos de qualidade de vida estatisticamente superiores para o tratamento da HPN em pacientes sem tratamento prévio com inibidor de complemento, quando comparados ao ravulizumabe, eculizumabe e tratamento padrão.

As análises de custo-efetividade (Transfusões sanguíneas evitadas) e custo-utilidade (R\$/QALY) sugerem que o tratamento com pegcetacoplana mostra-se favorável (dominante) em relação aos comparadores eculizumabe e ravulizumabe. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana, em cenário mais conservador, poderia resultar em economia de recursos para o sistema de R\$ 14,1 milhões acumulados ao longo de 5 anos após incorporação. No cenário mais acelerado com *market-share* de pegcetacoplana iniciando com 40% e atingindo 100%, os resultados sugerem que os custos em cinco anos são de R\$ 1.050.070.399,00. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do pegcetacoplana poderia resultar, em economia de R\$ 3,64 milhões no primeiro ano e de R\$ 9,55 milhões no 5º após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 32,82 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

12. 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 sem tratamento prévio. Foi pontuada incerteza referente 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.

13. CONSULTA PÚBLICA

ANÁLISE QUALITATIVA DAS CONTRIBUIÇÕES

A Consulta Pública nº 66 foi realizada entre os dias 07 a 29 de outubro de 2024, recebendo o total de 129 contribuições, das quais 122 (94,6%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS, enquanto quatro (3,1%) não concordam com a incorporação e três (2,3%) 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 (61,2%; n = 79), pessoas identificadas como brancas (59,7%; n = 77) e da região Sudeste (59,7%; n = 77). No que se refere aos segmentos de participantes, familiares, amigos ou cuidadores de paciente (38%; n = 49) constituíram a maioria, seguidos por profissionais de saúde (25,6%; n = 33) e pacientes (22,5%; n = 29).

Quanto à experiência com o pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN sem tratamento prévio, 38 pessoas (29,5%) responderam terem tido experiência com esse medicamento e 75 pessoas (58,1%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

Tabela 1 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 66/2024 – Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio (n = 129).

Variáveis	N	%
Sexo		
Homem cisgênero	48	37,2
Mulher cisgênero	79	61,2
Outros	2	1,6
Cor ou Etnia		

Variáveis	N	%
Amarelo	4	3,1
Branco	77	59,7
Pardo	35	27,1
Preto	13	10,1
Região		
Norte	3	2,3
Nordeste	20	15,5
Sul	22	17,1
Sudeste	77	59,7
Centro-oeste	7	5,4
Contribuição por segmento		
Paciente	29	22,5
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	49	38,0
Profissional de saúde	33	25,6
Interessado no tema	15	11,6
Empresa	1	0,8
Organização da Sociedade Civil	2	1,5
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	122	94,6
Não acho que deve ser incorporado no SUS	4	3,1
Não tenho opinião formada	3	2,3
Experiência com a tecnologia avaliada		
Não	91	70,5
Sim, como profissional de saúde	21	16,3
Sim, como paciente	9	7,0
Sim, como cuidador ou responsável	8	6,2
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	54	41,9
Sim, como profissional de saúde	30	23,2
Sim, como paciente	23	17,8
Sim, como cuidador ou responsável	22	17,1

Fonte: Consulta Pública nº 66/2024, Conitec.

OPINIÕES SOBRE A INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Das 129 contribuições analisadas, 122 (94,6%) foram favoráveis à incorporação do medicamento em avaliação, quatro (3,1%) não concordam com a incorporação da tecnologia e

três (2,3%) não têm opinião formada. Os argumentos apresentados nos comentários foram categorizados nos seguintes temas: a) Melhora da qualidade de vida; b) Efetividade do medicamento c) Facilidade no manejo; d) Alto custo; e e) Mais opções terapêuticas.

Melhora na qualidade de vida

O medicamento foi considerado pelos respondentes como importante, pois proporciona melhores desfechos clínicos, diminuição da taxa de mortalidade, de custos financeiros com outros tratamentos e da necessidade de deslocamento para realizar as infusões. Com isso, haveria melhora na adesão ao tratamento e redução de riscos de acidentes no trajeto, favorecendo a economia para a família e o retorno ao trabalho.

Melhora dos desfechos clínicos e qualidade de vida dos pacientes.
Diminuição da taxa de mortalidade. (Profissional de saúde)

A incorporação desta nova medicação é importante para diminuir os casos de hemólise causada pelo C3 em pacientes com HPN, além de trazer melhor qualidade de vida para estes pacientes. (Paciente)

Sou portadora de HPN e acho que, quanto mais opções de tratamento disponíveis, maiores chances os pacientes encontrarem aquele que melhor produzirá efeitos em seu organismo. Sobre este medicamento específico, aplicado em domicílio, vejam como um grande avanço de qualidade de vida para pacientes que residem em locais distantes dos hospitais que hoje aplicam os tratamentos disponíveis pra hpn e fazem longas viagens para recebê-lo. Este deslocamento, além de ser cansativo e arriscado, ainda impede a pessoa de manter seu emprego, muitas vezes. (Paciente)

A maioria dos pacientes do SUS em tratamento para HPN enfrentam longos deslocamentos para infusão da medicação, dependendo de transporte intermunicipal para os centros de referência. Muitas vezes, atrasam dose por falta de transporte o que impacta em resultados e qualidade de vida. Com o desenvolvimento de hemólise extravascular e persistência de anemia, os pacientes perdem em qualidade de vida. Esse medicamento mostra melhores resultados em níveis de hemoglobina. (Profissional de saúde)

Efetividade do medicamento

A tecnologia avaliada, segundo opinião de pacientes, familiares, profissionais e interessados no tema, mostrou-se efetiva, com baixo custo de manutenção, redução de sintomas comuns na doença, incrementando a qualidade de vida. Ademais, a incorporação da tecnologia avaliada no SUS pode acarretar maior regularidade de acesso e de continuidade do tratamento.

O medicamento em avaliação é um avanço no tratamento da HPN, mais eficaz e completo, com menor custo de manutenção, proporciona

melhor qualidade de vida aos pacientes, mais eficiente na redução de outros sintomas como a anemia e fadiga. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente).

Os estudos publicados por Raymond Siu Ming Wong na Blood em junho de 2023 mostram clara superioridade do pegcetacopan no tratamento dos pacientes com HPN em comparação ao uso de eculizumabe, melhorando, especialmente, níveis de hemoglobina e hemólise de escape. (Profissional de saúde)

A medicação pegcetacopan é muito importante para todos os pacientes que têm a HPN, pois a medicação será muito melhor no SUS do que na parte judicial, porque, na parte judicial, é muita burocracia e demora a medicação chegar! E, para darmos a continuidade do tratamento, a medicação pegcetacopan não pode faltar e nem atrasar! Pois a evolução do meu quadro da saúde, por pouco tempo de uso, está dando um bom resultado. (Paciente)

Há profissionais de saúde que não concordam com a incorporação da tecnologia para pacientes não previamente tratados, pelo fato de a tecnologia em discussão não ter evidências científicas de sua efetividade e segurança, mas, também, porque o tratamento medicamentoso atual inserido no SUS contempla a necessidade terapêutica destes pacientes.

Acreditamos que a incorporação da Pegcetacopana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna não previamente tratados com inibidores do complemento, embora possa se mostrar uma terapia promissora no futuro, ainda carece de dados de segurança de vida real e de dados em relação à adesão ao tratamento no contexto brasileiro. Nosso entendimento é de que a terapia de primeira linha, atualmente disponibilizada no SUS (Eculizumabe e Ravulizumabe), contemplará o tratamento eficiente de grande parte dos pacientes, podendo os inibidores proximais, como a Pegcetacopana, serem reservados àqueles pacientes com resposta insatisfatória aos primeiros. A longo prazo, com dados de vida real e com dados de custo-efetividade em nosso sistema público de saúde, esta percepção poderá ser revista. (Profissional de saúde)

Facilidade no manejo

Os participantes avaliaram o pegcetacopana como sendo de fácil manejo, pois é administrado por via subcutânea e poder ser usado em domicílio.

O Peg bloqueia C3, portanto promove valores de hemoglobina mais elevados que o Eculizumabe que bloqueia C5. Aplicação subcutânea, o que indiscutivelmente é um conforto para o paciente. O Peg é superior ao Eculizumab em reduzir a hemólise extra vascular. (Profissional de saúde)

A HPN é uma doença ultrarrara, na qual o controle inadequado da atividade da doença pode levar a repercussões graves para a saúde dos pacientes acometidos. O medicamento atualmente disponível no contexto do SUS é capaz de controlar parte da fisiopatologia, porém é incapaz de controlar o sistema complemento proximal o que implica em persistência de anemia,

ou necessidade transfusional em até um terço dos pacientes tratados. Além disso, devido à necessidade de infusão endovenosa a cada 15 dias, necessita-se de uma alternativa de tratamento com via de administração que permita expandir o tratamento da doença para pacientes com dificuldade de acesso ou deslocamento. Dessa forma, a pegcetacoplana tem o potencial de melhorar a adesão dos pacientes, diminuir os custos do tratamento para o SUS além de possibilitar uma nova via de administração do medicamento. (Profissional de saúde)

É um medicamento mais completo do que o SOLIRIS, inibindo também a C3 e não apenas a C5. Me parece que pode normalizar a constituição de sangue novo, reticulócitos, reduzindo o risco de termos AA e suas derivações que tanto anotem o SUS e causam mortes que podem ser evitadas. Desse modo, melhora muito a vida dos pacientes com HPN, além de reduzir a presença de pacientes nos ambientes hospitalares, e os riscos de contágio. Estou muito esperançoso. Obrigado. (Paciente)

Alto custo

Um medicamento avaliado como seguro, efetivo, porém de alto custo, o que impossibilitaria o acesso das pessoas ao seu tratamento.

Deveria ser incorporado já que é uma medicação com um custo elevado e seria ótimo para todos nós que temos HPN. (Paciente)

Deveria ser incorporado no SUS por causa do alto custo, pois têm muitos pacientes que necessitam desse medicamento por não ter condição financeira para poder comprar; por isso seria muito bom que ficaria disponível pelo SUS para esses pacientes terem uma qualidade de vida melhor. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Mais opções terapêuticas

Grande parte dos respondentes considera importante ampliar as opções terapêuticas, o poderia contribuir para um melhor desfecho clínico e para atender pacientes que não conseguem bons resultados com os tratamentos já disponíveis.

Quanto mais opções de tratamento houver para essa doença, mais pessoas terão chance, uma vez que nem todo mundo responde bem a um medicamento apenas. Além disso, a medicina evolui e novos tratamentos trazem mais conforto, eficiência, qualidade para vida do paciente. (Paciente)

Hoje não há terapias de tratamento apenas transplante, dessa forma seria uma maneira de oferecer possibilidades de melhora na qualidade de vida para muitos outros pacientes. (Interessado no tema)

EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Dos participantes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação (20,9%, n=28), a maioria era composta por profissionais de saúde (n=16). Entre os efeitos positivos e

facilidades, foi destacada a efetividade do medicamento avaliado no controle dos parâmetros hematológicos e dos sintomas da doença.

Foi observado, em uma semana de uso do pegcetacoplana, um aumento de 7,0 para 13,0 nos níveis de hemoglobina, melhora da bilirrubina e LDH com melhora clínica aparente. Redução importante da fadiga e dor. (Profissional de saúde)

Avaliando as evidências na comparação da Pegcetacoplana e tratamento padrão (transfusões, corticosteroides e suplementos de ferro, folato e vitamina B12) e comparação entre pegcetacoplana com eculizumabe e ravulizumabe em uma população de pacientes sem tratamento prévio com inibidores de complemento. Assim, foi demonstrado que a proporção de pacientes que alcançou a estabilização dos níveis de hemoglobina foi de 85,7% entre os que usaram pegcetacoplana e 0% entre os que fizeram o tratamento padrão. Além disso, é possível afirmar que a Pegcetacoplana apresenta maior controle da hemólise do que o tratamento padrão, pois a concentração de lactato desidrogenase com o uso desse medicamento foi significativamente menor. A Pegcetacoplana está associada com melhores resultados para o aumento absoluto e percentual dos níveis de hemoglobina em relação ao inibidor de C5 (Eculizumabe). (Profissional de saúde)

Foram destacadas, também, a facilidade posológica e a melhora da qualidade de vida proporcionadas:

Melhoria na qualidade de vida, melhoria na hemólise. Facilidade e rapidez na aplicação da medicação. (Paciente)

Eu sou responsável pelo cuidado de uma jovem paciente portadora de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). Esta paciente apresentava alta atividade hemolítica da doença, tendo sido diagnosticada com HPN no contexto de insuficiência renal aguda secundária a uma crise de hemólise. Passou a utilizar o inibidor de complemento terminal, eculizumabe, em 2022 com controle dos parâmetros de hemólise intravascular e melhora da função renal. No entanto, após o início de eculizumabe, manteve quadro de anemia persistente com níveis de hemoglobina menores do que 8,0 g/dL. Além disso, necessitava de transfusão de unidades de concentrados de hemácias mensalmente e demonstrava impacto considerável da doença na sua qualidade de vida. Foi realizada a prescrição de pegcetacoplana em agosto de 2023, tendo iniciado o uso da medicação em junho de 2024. Com o uso da medicação, a paciente passou a apresentar melhora significativa dos níveis de hemoglobina mantendo-os acima de 13 g/dL. Além disso, a paciente atingiu independência transfusional e melhora significativa da queixa de fraqueza e ganho considerável em qualidade de vida. Houve ainda a melhora da posologia, permitindo que a paciente realizasse a aplicação da medicação no domicílio. (Profissional de saúde)

Em relação aos pontos negativos, os respondentes da consulta pública e ressaltaram a falta de acesso, uma vez que a pegcetacoplana ainda não está disponível no SUS.

A única dificuldade foi o fato de o medicamento ainda não ser disponibilizado pelo SUS. (Profissional de saúde)

Não tive resultados negativos e não houve dificuldades com o uso da medicação. A única dificuldade foi a obtenção do medicamento. (Profissional de saúde)

Além disso, alguns respondentes mencionaram dificuldades de adesão para alguns pacientes que não dominam a técnica de infusão subcutânea. Por isso, há necessidade de supervisão no uso das primeiras doses e de atenção ao modo de armazenamento do medicamento. Também referiram possíveis eventos adversos relacionados à imunidade, além de risco de vida, em caso de ausência de doses de tratamento.

Embora Pegcetacoplana tenha demonstrado eficácia no tratamento da Hemoglobínuria Paroxística Noturna (HPN), alguns desafios podem surgir. A administração subcutânea duas vezes por semana, embora prática, pode representar um incômodo para certos pacientes, especialmente aqueles que enfrentam dificuldades em realizar o procedimento em casa, ou que não contam com o apoio de um cuidador. Esses fatores podem impactar a adesão ao tratamento, destacando a importância de oferecer orientação contínua para garantir uma administração adequada e tranquila. (Profissional de saúde)

Posologia intensa e exigência de que as primeiras doses sejam feitas sob supervisão, algo que é oferecido, por hora, pela empresa que oferece o medicamento. Armazenamento domiciliar que exige orientação. Mas todos contornáveis com orientação adequada que deve ser feita oportunamente nas primeiras doses. (Profissional de saúde)

Houve respondentes que relataram não ter nenhuma dificuldade ou efeitos negativos na experiência com o pegcetacoplana para o tratamento da HPN.

2EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Na Figura 1, estão destacadas as outras tecnologias mais mencionadas pelos participantes da CP nº 66/2024: ciclosporina, corticoides, varfarina, eculizumabe, crovalimabe, ravulizumabe, iptacopan, danicopana, rituximabe.

Figura 1. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 66/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 66/2024, Conitec.

Dos participantes que relataram experiência no uso de outras tecnologias (58,1%, n = 75), a maioria era composta por profissionais de saúde (n = 30). Os principais efeitos positivos citados pelos respondentes foram a efetividade e o ganho de qualidade de vida.

Me adaptei muito bem com essa medicação, minha LDH estabilizou, não apresentei hemólise de escape e também não apresentei mais sintomas da doença como cólica abdominal (que sentia todo mês). Estou bem com meu tratamento. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe)

Durante muitos anos, não havia outro tipo de tratamento, somente o Eculizumabe (solires). Sendo assim, ele teve um papel importante, pois, mesmo não sendo tão eficaz, salvou muitas vidas, evitando a hemólise no total e os riscos trombóticos, gerando mortes. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe)

Redução de risco de trombose, insuficiência renal e hipertensão pulmonar, melhora a necessidade de transfusão na maioria dos pacientes, comodidade posológica (ravulizumabe), anos de experiência com medicamento. (Profissional de saúde com experiência de uso de ravulizumabe e eculizumabe)

Eculizumabe: Este inibidor do complemento é utilizado no tratamento da HPN e se mostrou eficaz no controle da hemólise, além de reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Os pacientes frequentemente experimentam uma melhoria significativa em sua qualidade de vida devido ao seu efeito no manejo da doença. (...) (Profissional de saúde com experiência de uso de eculizumabe)

Melhora da qualidade de vida como um todo, aumento da hemoglobina, diminuição dos sintomas como fadiga, anemia, cansaço, falta de ar, dores musculares, eventos gastrointestinais, aumento da imunidade, dificultando o aparecimento de infecções, redução do risco de tromboses, não necessidade de realizar transfusões sanguíneas, possibilidade de voltar a trabalhar e redução de internações hospitalares. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe e crovalimabe)

Contudo, esses respondentes também apontaram alguns aspectos negativos relacionados ao uso dessas tecnologias, com destaque para perda na resposta terapêutica, dificuldades posológicas, impactos na rotina e na qualidade de vida e eventos adversos.

Acho que estas medicações mudaram a qualidade de vida dos pacientes com HPN, mas temos alguns pacientes que perdem a resposta, então o inibidor de C3 pode ajudar nestes casos. (Profissional de saúde com experiência de uso de ravulizumabe e eculizumabe)

Eculizumabe: Embora eficaz no controle da hemólise, seu uso pode estar associado a um risco aumentado de infecções graves, como meningococcemia, o que exige vigilância constante dos pacientes. Além disso, a necessidade de administração intravenosa a cada duas semanas pode ser um desafio logístico, especialmente para aqueles que vivem longe de centros de atendimento ou têm dificuldades de deslocamento. Transfusões de sangue: Apesar de serem uma intervenção comum em situações agudas, as transfusões não abordam a causa subjacente da HPN, o que significa que os pacientes podem necessitar de múltiplas transfusões ao longo do tempo. Isso pode levar a complicações como sobrecarga de ferro, além de riscos associados a reações transfusionais. (Profissional de saúde com experiência de uso de eculizumabe e de transfusão sanguínea)

Infusões com muita frequência, o que impacta a rotina de trabalho/estudo, inclusive causa transtornos no emprego devido às faltas recorrentes. Além disso, há desgaste crônico das veias devido às punções frequentes, que, eventualmente, podem culminar em dificuldades para fazer as punções, bem como necessitar recorrer a outros recursos como colocação de cateteres permanentes, etc. O eculizumab também tem intervalo curto de aplicação, o que solicita que eu vá ao hospital com grande frequência, no meu caso, de 12 em 12 dias aproximadamente. Consequentemente, não posso

viajar em determinados períodos, nem em função de trabalho e outros possíveis compromissos pessoais, o que limita um pouco a qualidade de vida e as relações interpessoais. Ainda, o eculizumab não é eficaz para inibir a hemólise extravascular, o que me fez ter que realizar diversas transfusões, às vezes semanais, o que faz mal e limita muito a qualidade de vida, quando ocorre frequentemente. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe)

Porém ainda é um problema a normalização do Hb e a presença de hemólise de escape, além da posologia e de que não existem medicamentos para a falha de inibidores de C5 (Profissional de saúde com experiência de uso de eculizumabe, ravulizumabe e iptacopan)

Problemas venais, considerando a constância das infusões. Foi necessário implantar um cateter. Grande ansiedade proveniente de atrasos do governo em fornecer o medicamento nos anos iniciais. Depois estabilizou. De outro modo, não percebi outros pontos negativos. (Cuidador ou responsável com experiência de uso de eculizumabe)

Foram comentadas também experiências de tratamento com o eculizumabe em que não houve o controle da doença. Outrossim, foi mencionada também a dificuldade com a posologia, os impactos na qualidade de vida e os custos do tratamento.

Com o Soliris, apesar de ter mudado radicalmente minha vida como portador de HPN para melhor, ainda continuei tendo escapes, isto é, hemólises não intensas, quando na véspera ou no dia da próxima infusão, tendo que diminuir os dias de infusão para não ter complicações. Ademais, a obrigação de fazer infusões em centros clínicos/hospitalares atrapalha bastante a vida profissional, devido ao tempo que leva para a preparação, manipulação da medicação e infusão, e, principalmente, para os pacientes que viajam a trabalho, não havendo flexibilidade para a realização das infusões do paciente. A contribuição que proponho é detalhar melhor nos relatórios sobre HPN a explicação de que o “único tratamento que tem o objetivo de curar a doença é a realização de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico (TCTH-AL)” para incluir as ressalvas e limitações dessa solução, já que o transplante para pacientes de HPN tem taxas de sucesso menores que para outras doenças, bem como nem todos os pacientes possuem doador compatível, ou ainda nem sempre o paciente possui saúde suficiente para enfrentar um transplante após o diagnóstico de HPN. Isso porque a leitura rasa do texto deixa transparecer que o TCTH-AL é um tratamento curativo eficaz e possível para todos, o que de antemão

tornaria sem sentido a incorporação de um medicamento de alto custo para esses pacientes. (Paciente com experiência de uso de eculizumabe)

A ida de 14 em 14 dias nos hospitais para infusão, dificultando assim a presença no trabalho e também as manutenções das veias com infusões constantes. A anemia constante, pois o eculizumabe não atua totalmente no C3 ocorrendo assim muita hemólise de escape. Custo alto tanto com o valor de medicamento quanto ao valor dos hospitais ou clínicas para a infusão que ocorre duas vezes por mês. (Cuidador ou responsável com experiência de uso de eculizumabe)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na consulta pública, os participantes destacaram, principalmente, a melhora na qualidade de vida dos pacientes, relacionada à facilidade no manejo do medicamento de apresentação subcutânea. Descreveram, também, a efetividade da tecnologia avaliada, a estabilização do nível de hemoglobina e o maior controle de hemólise, produzindo redução de sintomas e de transfusões sanguíneas. Apontaram para a necessidade de uma nova opção terapêutica, ainda que os medicamentos já incorporados sejam tomados como efetivos e de boa qualidade. A principal dificuldade é referente ao alto custo do medicamento.

Aqueles que usaram a tecnologia em avaliação, referiram, de forma positiva, a sua efetividade, reiterando a facilidade na adesão ao tratamento por conta da comodidade posológica. Como aspectos negativos, citaram o acesso, o custo, os eventos adversos, a necessidade de domínio da técnica de aplicação subcutânea e de supervisão no uso das primeiras doses, bem como de orientação para armazenamento da tecnologia.

Com relação ao uso de outras tecnologias, os aspectos considerados positivos foram a efetividade no tratamento e a qualidade de vida. Os elementos negativos relatados disseram respeito à adesão ao tratamento por conta da posologia e à dificuldade no controle da doença.

CONTRIBUIÇÕES DE EVIDÊNCIAS TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Em relação às contribuições técnico-científicas mencionando as evidências clínicas foram recebidos 22 relatos favoráveis à incorporação.

Dessas, destacam-se que 10 contribuições mencionaram o próprio relatório da Conitec como referência, enfatizando que o medicamento apresenta resultados clínicos melhores que os medicamentos disponíveis atualmente, entretanto não trouxeram nenhuma informação adicional que pudesse contribuir com uma nova decisão, diferente da preliminar tomada pela Conitec. Ainda foram encaminhadas cinco contribuições destacando o estudo Prince, publicado por Wong RSM et al. (*Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) em 2023, como evidência da efetividade da pegcetacoplana frente ao tratamento disponibilizado atualmente. Este estudo está incluído como uma das referências utilizadas no relatório da Conitec.

Em duas oportunidades foi mencionado como evidência clínica o estudo de Debureaux PE et al. (*Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study*), publicado em 2021, com a finalidade de mostrar os resultados clínicos positivos da pegcetacoplana em populações de vida real. Também foram apresentadas duas contribuições mencionando o estudo publicado por Latour RP et al. (*Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), em 2024, como referência para justificar a necessidade de incorporação da pegcetacoplana pela Conitec.

Em adição, duas contribuições mencionaram que o medicamento está incorporado no Canadá, Reino Unido e Austrália, justificando que o Brasil poderia adotar esta mesma conduta para o tratamento da HPN no país. Por fim, também foi relatado um caso de uma paciente tratada no hospital da UFPR que apresentou aumento da hemoglobina de 6g/dL para 12g/dL em duas semanas, utilizando a pegcetacoplana, diminuindo sinais de hemólise e melhorando significativamente a qualidade de vida. Diante das contribuições encaminhadas para a consulta pública em relação às evidências científicas não foi apresentada nenhuma contribuição que pudesse interferir significativamente para a mudança da decisão preliminar da Conitec.

Em relação às contribuições técnico-científicas referentes ao impacto econômico observou-se que 12 relatos foram apresentados durante a consulta pública, sendo que duas mencionam o próprio relatório da Conitec mostrando economia de R\$ 3,64 milhões no primeiro ano e de R\$ 9,55 milhões após a incorporação da pegcetacoplana, obtendo-se uma economia de R\$ 32,82 milhões acumulados ao longo de cinco anos.

Outra contribuição cita que o impacto orçamentário incremental com a incorporação da pegcetacoplana resultaria em economia de recursos para o sistema na ordem de R\$ 8,84 milhões no primeiro ano e de R\$ 53,26 milhões no quinto ano após a incorporação, obtendo-se uma economia de R\$ 157,99 milhões, acumulados ao longo de cinco anos.

Em adição, uma nova contribuição menciona que o tratamento com pegcetacopla trouxe economia de R\$ 8.164.479,67 em relação ao eculizumabe e de R\$ 507.860,77 em comparação ao ravulizumabe. A razão de custo efetividade incremental demonstra economia do pegcetacopla em relação ao eculizumabe de R\$ 64.335,49; em relação ao ravulizumabe observou-se uma diminuição de R\$ 4.865,28. Sendo assim, a incorporação resultaria em economia de R\$ 14,1 milhões em cinco anos.

Duas contribuições relatam que a pegcetacopla possui maior eficiência e reduz os gastos com internações, UTIs e transfusões durante o curso da doença, e que o mesmo não necessita de centro médico para aplicação, pois o paciente realiza o procedimento de aplicação em domicílio. Além disso, também reduz o custo social, pois controlando os sintomas é possível ter uma qualidade de vida melhor e mais próxima à normalidade para executar a rotina diária, como exercer as atividades laborais de forma rotineira.

Além disso, outras duas contribuições relatam que a incorporação terá menores custos indiretos, como por exemplo aqueles que envolvem o deslocamento do paciente, pois na condição atual o paciente a cada 15 dias precisa ir aos centros de infusão, e isso acarreta falta ao trabalho e mudança na rotina, que interfere na qualidade de vida e na organização da família.

Por fim, duas contribuições relatam que a incorporação do medicamento terá impacto financeiro positivo reduzindo as ações judiciais para aquisição do mesmo. Também para justificar o impacto financeiro positivo duas contribuições citaram o estudo Prince, elaborado por Wong RSM et al. (*Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), publicado em 2023, e o estudo de Debureaux PE et al. (*Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study*), publicado em 2021.

Diante do exposto anteriormente, as contribuições relacionadas às evidências científicas e ao impacto orçamentário referenciam os estudos que já estão incluídos no relatório da Conitec e que foram utilizados para basear as decisões tomadas anteriormente pela Conitec, sendo assim, as contribuições não apresentaram informações significativas que justifiquem qualquer alteração no relatório e na tomada de decisão.

14. 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 sem tratamento prévio. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as incertezas quanto às evidências científicas de superioridade da tecnologia, comparada aos tratamentos atuais. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 952/2024.

15. DECISÃO

PORTRARIA SECTICS/MS Nº 4, DE 31 DE JANEIRO DE 2025

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pegcetacoplana para tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna para pacientes sem tratamento prévio com inibidores do complemento. Ref.: 25000.054349/2024-78.

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 tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna para pacientes sem tratamento prévio 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

16. REFERÊNCIAS

1. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Dec;21(3):17028.
2. Shah N, Bhatt H. StatPearls [Internet]. 2021. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>.
3. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med.* 2022 Jun;Volume 13:327–35.
4. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus.* 2023 Oct 17.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2020. p. 44.
6. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022 Oct 7;109(4):351–63.
7. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B Clin Cytom.* 2010 Apr 28;78B(4):211–30.
8. 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.
9. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli de Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. Kenmoe S, editor. *PLoS One.* 2023 Jul 26;18(7):e0288708.
10. 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.
11. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015 Sep;95(3):190–8.
12. 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.
13. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3699–709.
14. Fu R, Li L, Li L, Liu H, Zhang T, Ding S, et al. Analysis of clinical characteristics of 92 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single institution experience in China. *J Clin Lab Anal.* 2020 Jan 10;34(1).
15. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

- (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020 Jul 10;99(7):1505–14.
16. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013 Jun 20;121(25):4985–96.
 17. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995 Nov 9;333(19):1253–8.
 18. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalik J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Polish Arch Intern Med.* 2022 Jun 6.
 19. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology.* 2016 Dec 2;2016(1):208–16.
 20. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pauta da 126a Reunião Ordinária Conitec. 2024. p. 2.
 21. SOLIRIS® (eculizumab) [Bula]. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda; 2023.
 22. ULTOMIRIS® (ravulizumab) [Bula]. Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda; 2023.
 23. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol.* 2015 Jun 2;6:262.
 24. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol.* 2022 Feb 1;101(2):251–63.
 25. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood.* 2017 Dec 7;130(Supplement 1):3471.
 26. Rehan ST, Hashmi MR, Asghar MS, Tahir MJ, Yousaf Z. Pegcetacoplan - a novel C3 inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Heal Sci Reports.* 2022 May 25;5(3).
 27. Risitano AM. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and the Complement System: Recent Insights and Novel Anticomplement Strategies. In: Lambris J, Holers V, Ricklin D, editors. *Complement Therapeutics Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, NY; 2013. p. 155–72.
 28. EMPAVERI [Bula]. São Paulo: ORPHANDC G IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; 2023.
 29. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468–78.
 30. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2023 Apr 7;40(4):1571–89.
 31. Schwartz, C.E.; Borowiec, K.; Min, J.; Fishman, J. Fatigue Item Response among Hemoglobin Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 1703. <https://doi.org/10.3390/jcm13061703>.
 32. Mulherin, B.P., Yeh, M., Al-Adhami, M. et al. Normalization of Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. *Drugs R D* (2024). <https://doi.org/10.1007/s40268-024-00463-9>
 33. Lee J, Lee H, Kim S, Suh HS. Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol.* 2023 Dec 14;14:20406207231216080. doi: 10.1177/20406207231216080. PMID: 38105771; PMCID: PMC10725119.

34. 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. Lodon: Cochrane; 2023.
35. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Carfilzomibe no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia. 2023. p. 72.
36. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente- recorrente altamente ativa. 2023. p. 54.
37. 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 decisionmaking: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014 Feb;18(9):1–224.
38. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410–20.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023. p. 131.
40. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020 Sep;38(9):981–94.
41. Dasta JF, Pilon D, Mody SH, Lopatto J, Laliberté F, Germain G, et al. Daily hospitalization costs in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated with anticoagulant therapy. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):303–10.
42. 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.
43. 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>.
44. 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.
45. Kelly RJ, et al. Thrombosis and meningococcal infection rates in pegcetacoplan-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical trial and postmarketing settings. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Apr 24;8(4):102416. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102416.
46. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pegcetacoplan (EMPAVELI). 2022. p. 16.
47. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Pegcetacoplan (EMPAVELI) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>
48. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Pegcetacoplan (Aspaveli) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicinesadvice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>.
49. National institute for health and care (NICE). Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - TA778 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/chapter/1-Recommendations>.
50. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29 -. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00287391?order=1>. Acesso em 17 jul. de 2024.

- 51.CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login>.do Acesso em 17 jul. de 2024.
- 52.Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 19 de junho de 202. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
- 53.Página Inicial da EMA - European Medicines Agency [Internet]. Acessado 19 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- 54.Página Inicial do FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível em: www.fda.gov.
- 55.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.
- 56.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>.
- 57.FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=627318>. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128104200000092>.
58. FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=830121>.
- 59.FDA - Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 03 de julho de 2024. Disponível: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=760920>.
- 60.Página Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 18 [Internet]. Acessado em 19 de junho de 2024. Disponível em: https://www.gov.br/Conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_hemoglobinria-paroxistica-noturna_isbn_final.pdf
61. Página do Nice - *National Institute for Clinical Excellence* [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/search?q=Paroxysmal%20Nocturnal%20Hemoglobinuria>
62. Página Inicial da CDA-AMC - *Canada's Drug Agency* [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

ANEXO



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**