Brasília, DF | Agosto de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº 1.134

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

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Doenças Raras (NATS Raras)
Hérica Núbia Cardoso Cirilo
Camila Felix Fortis
Ana Paula Pedroso Junges
Cecilia de Oliveira Carvalho Faria
Alícia Dorneles Dornelles
Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES/UFMG)
Adson José Moreira
Álex Brunno do Nascimento Martins
Ana Clara Silva Mendes
Bárbara Alvernaz Rodrigues dos Santos
Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça
Letícia Helena Fernandes Fujii
Lívia Silva Nassif
Mariana Pugirá Galvão
Marina Nascimento Silva
Walisson Braga Moreira
Augusto Afonso Guerra Júnior
Juliana Alvares-Teodoro

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

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

Perspectiva do Paciente
Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS
Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/ SCTIE/MS

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

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

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da HPN 23
Figura 2. Estados de saúde e dinâmica de transição dos pacientes no modelo de ACU elaborado 71
Figura 3. Gráfico de tornado com o resultado da análise de sensibilidade determinística 78
Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística 79
Figura 5. Casos de HPN reportados entre 2008 e 2018 no Brasil 81
Figura 6. Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF 82
Figura 7. Resposta hematológica ao tratamento com eculizumabe no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) [76]. 84
Figura 8. Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes *naive* 91
Figura 9. Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes *naive* 93
Figura 10. Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes iC5 experienced estáveis 99
Figura 11. Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes iC5 *experienced* estáveis 100
Figura 12. Impacto orçamentário de 5 anos por tipo de custo no cenário proposto 1 (incorporação de iptacopana com possível preço de eculizumabe biossimilar) 117
Figura 13. Impacto orçamentário da incorporação de iptacopana 122
Figura 14. Impacto orçamentário da incorporação de pegcetacoplana 122
Figura 15. Simulações de Monte Carlo, resultado da análise de sensibilidade probabilística após a Consulta Pública 199

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia eculizumabe. 27
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia ravulizumabe. 28
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia crovalimabe. 30
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia pegcetacoplana. 31
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia iptacopana. 33
Quadro 6. Síntese das tecnologias para o tratamento da HPN. 33
Quadro 7. Custo unitário das tecnologias avaliadas. 34
Quadro 8. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparador, "outcomes" [desfechos], “study design” [tipo de estudo]). 35
Quadro 9. Caracterização dos ECR com pacientes *naive*. 36
Quadro 10. Caracterização dos estudos com pacientes iC5 *experienced* estáveis. 38
Quadro 11. Caracterização dos estudos com pacientes iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada. 39
Quadro 12. Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos *naive*. 42
Quadro 13. Resultados dos desfechos avaliados na NMA para indivíduos iC5 *experienced* estáveis. 45
Quadro 14. Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes *naive* 50
Quadro 15. Resultados dos desfechos indesejáveis dos ECR em pacientes iC5 *experienced* estáveis. 53
Quadro 16. Características da avaliação econômica para o grupo *naive* 65
Quadro 17. Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM 67
Quadro 18. Resultado da ACM caso base 69
Quadro 19. Resultado da ACM cenário 1 69
Quadro 20. Resultado da ACM cenário 2 70
Quadro 21. Características da ACU através do checklist CHEERS Task Force Report 2022 70
Quadro 22. Probabilidades de transição utilizadas neste modelo econômico para iptacopana e pegcetacoplana 74
Quadro 23. Valores de utilidade e desutilidade utilizados na ACU elaborada 75
Quadro 24. Esquemas terapêuticos para cálculo do custo anual com os tratamentos incluídos na ACM 75
Quadro 25. Custos anuais dos tratamentos com os medicamentos envolvidos na ACU 76
Quadro 26. Estimativa de custo com a transfusão de hemoderivados. 76
Quadro 27. Estimativa de custos com o acompanhamento de pacientes com HPN 76
Quadro 28. Resultado da análise de custo-utilidade 77
Quadro 29. Classificação da resposta hematológica a inibidores do complemento conforme Risitano e colaboradores (2019)[76] 83

Quadro 30. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com HPN, quer seja em primeira, segunda linha ou como terapia complementar (add-on). 128
Quadro 31. Recomendações de agências internacionais de ATS para eculizumabe no tratamento da HPN 133
Quadro 32. Recomendações de agências internacionais de ATS para ravulizumabe no tratamento da HPN 133
Quadro 33. Recomendações de agências internacionais de ATS para crovalimabe no tratamento da HPN 134
Quadro 34. Recomendações de agências internacionais de ATS para pegcetacoplana no tratamento da HPN 136
Quadro 35. Recomendações de agências internacionais de ATS para iptacopana no tratamento da HPN 137
Quadro 36. Opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias apresentadas na CP nº 49/2026. 148
Quadro 37. Opiniões desfavoráveis à incorporação das tecnologias apresentadas na CP nº 49/2026. 151
Quadro 38. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas na CP nº 49/2026. 152
Quadro 39. Experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades das tecnologias avaliadas na CP nº 49/2026. 157
Quadro 40. Experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades do eculizumabe mencionada pelos respondentes para o tratamento de HPN na CP nº 49/2026. 159
Quadro 41. Experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades do eculizumabe mencionada pelos respondentes para o tratamento de HPN na CP 49/2026. 160

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados de NMA para pacientes *naive* no modelo de efeitos aleatórios. 42
Tabela 2. Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacoplana a inibidores de C5 (População *Naive*). 44
Tabela 3. Resultados de NMA para pacientes iC5 *experienced* estáveis no modelo de efeitos aleatórios. 46
Tabela 4. Sumário dos resultados do estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL). 47
Tabela 5. Sumário dos resultados do estudo PEGASUS para pegcetacoplana versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL). 48
Tabela 6. Resultados da comparação indireta ancorada: pegcetacoplana vs. iptacopana em pacientes previamente tratados com inibidores de C5. 48
Tabela 7. Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacoplana a ravulizumabe em pacientes previamente tratados com inibidores de C5. 49
Tabela 8. Sumário de evidências da comparação indireta ajustada comparando pegcetacoplana a inibidores de C5 (População *Naive*). 52
Tabela 9. Sumário dos eventos indesejáveis no estudo APPLY-PNH para iptacopana versus eculizumabe ou ravulizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica inferior a 10 g/dL). 54
Tabela 10. Sumário dos resultados de eventos indesejáveis do estudo PEGASUS para pegcetacoplana versus eculizumabe em pacientes portadores de HPN com tratamento prévio com inibidor de C5 e anemia residual (hemoglobina sérica <10,5 g/dL). 56
Tabela 11. Faixas de peso dos pacientes com HPN 66
Tabela 12. Doses de tratamento anuais 68
Tabela 13. Custos anuais de tratamento 68
Tabela 14. Valores obtidos por meio da literatura selecionada 73
Tabela 15. Parâmetros de hemoglobina e independência transfusional no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) [77] 85
Tabela 16. Custos adicionais considerados na AIO para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada 86
Tabela 17. População elegível (grupo *naive*) ao tratamento com inibidores de C5 86
Tabela 18. Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo *naive* 87
Tabela 19. Pacientes *naive* em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto 87
Tabela 20. Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário de referência 89

Tabela 21. Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário proposto 1 89
Tabela 22. Custos de tratamento para indivíduos *naive* no cenário proposto 2 90
Tabela 23. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos *naive* com HPN 92
Tabela 24. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos *naive* com HPN 94
Tabela 25. População elegível (grupo iC5 *experienced* estáveis) ao tratamento com inibidores de C5 95
Tabela 26. Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo iC5 *experienced* estáveis 95
Tabela 27. Pacientes iC5 *experienced* estáveis em uso de inibidores de C5 nos cenários de referência e cenário proposto 96
Tabela 28. Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* estáveis no cenário de referência 98
Tabela 29. Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* no cenário proposto 1 98
Tabela 30. Custos de tratamento para indivíduos iC5 *experienced* no cenário proposto 2 98
Tabela 31. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN 101
Tabela 32. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN 102
Tabela 33. População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada) ao tratamento com inibidores de C3 103
Tabela 34. Taxas de market share da proposta de AIO elaborada pelo parecerista para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada 104
Tabela 35. Custos detalhados por tipo para o cenário de referência 105
Tabela 36. Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 1 106
Tabela 37. Custos detalhados por tipo para o cenário proposto 2 107
Tabela 38. População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana 109
Tabela 39. Impacto incremental da incorporação de iptacopana para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada com HPN 110
Tabela 40. População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com pegcetacoplana 111
Tabela 41. Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada com HPN 112
Tabela 42. População elegível (grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada) ao tratamento com iptacopana e pegcetacoplana 113
Tabela 43. Custos detalhados por tipo para o cenário exploratório 114
Tabela 44. Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacoplana 114
Tabela 45. Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada com HPN (bomba de infusão não considerada) 119
Tabela 46. Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacoplana (bomba de infusão não considerada) 120
Tabela 47. Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos *naive* 123
Tabela 48. Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos *naive* 123
Tabela 49. Custos de aquisição de crovalimabe em indivíduos *experienced* estáveis 123
Tabela 50. Custos de aquisição de ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis 124
Tabela 51. Custos de aquisição de iptacopana em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada 124
Tabela 52. Custos de aquisição de pegcetacoplana em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada 125
Tabela 53. Faixas de peso dos pacientes com HPN consideradas nos modelos de ACM e AIO para pacientes naive e experienced estáveis 146
Tabela 54. Caracterização dos participantes da CP nº 49/2026 - Ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana no tratamento de indivíduos com Hemoglobinúria Paroxística Noturna 146
Tabela 55. Resultados da comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana pelo método MAIC, conforme cenário de ajuste. 166
Tabela 56 . Síntese dos descontos ofertados pelas empresas após a Consulta Pública. 195
Tabela 57. Custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço do eculizumabe. 196
Tabela 58. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço atual do eculizumabe (caso-base) 196

Tabela 59. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço alternativo (eculizumabe com desconto). 197
Tabela 60. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço alternativo (eculizumabe com menor preço internacional). 197
Tabela 61. Resultado do modelo ajustado de ACU, considerando os preços de aquisição antes da CP 198
Tabela 62. Resultado do modelo atualizado de ACU, considerando os preços de aquisição propostos durante CP 198
Tabela 63. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos naive com HPN após a CP 202
Tabela 64. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos naive com HPN após a CP 204
Tabela 65. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 experienced estáveis com HPN após a CP 206
Tabela 66. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 experienced estáveis com HPN após a CP 208
Tabela 67. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos com HPN em primeira linha (iC5 naive e experienced estáveis) após a CP. 209
Tabela 68. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos com HPN em primeira linha (iC5 naive e experienced estáveis) após a CP 210
Tabela 69. Impacto incremental da incorporação de iptacopana para tratamento de indivíduos experienced com resposta inadequada com HPN após a CP 212
Tabela 70. Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos experienced com resposta inadequada com HPN após a CP 214
Tabela 71. Diferença de custo de tratamento entre iptacopana e pegcetacoplana após a Consulta Pública (análise exploratória) 216
Tabela 72. Custos de desembolso de crovalimabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública 218
Tabela 73. Custos de desembolso de ravulizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública 218
Tabela 74. Custos de desembolso de eculizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento 219
Tabela 75. Custos de desembolso de crovalimabe em indivíduos naive após a Consulta Pública 220
Tabela 76. Custos de desembolso de ravulizumabe em indivíduos naive após a Consulta Pública 220
Tabela 77. Custos de desembolso de crovalimabe em indivíduos experienced estáveis após a Consulta Pública 220
Tabela 78. Custos de desembolso de ravulizumabe em indivíduos experienced estáveis após a Consulta Pública 221
Tabela 79. Custos de desembolso de iptacopana em indivíduos experienced com resposta clínica inadequada após a Consulta Pública 221
Tabela 80. Custos de desembolso de pegcetacoplana em indivíduos experienced com resposta clínica inadequada após a Consulta Pública 222
Tabela 81. Custos anuais de tratamento, atualizados conforme nova proposta comercial da AstraZeneca durante a 30ª Reunião Extraordinária 223
Tabela 82. Diferença entre os custos anuais de tratamento, atualizados conforme nova proposta comercial da AstraZeneca durante a 30ª Reunião Extraordinária 223
Tabela 83. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos com HPN em 1ª linha (naive e experienced estáveis), atualizado conforme nova proposta de preço da AstraZeneca durante a apreciação final 225
Tabela 84. Custos de desembolso de ravulizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, conforme nova proposta comercial oferecida durante a apreciação final 226

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 12
2. CONFLITOS DE INTERESSE 12
3. RESUMO EXECUTIVO 13
4. INTRODUÇÃO 21
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença 21
4.2. Fisiopatologia e diagnóstico da doença 21
4.3. Tratamento recomendado 24
4.4. Necessidades não atendidas 24
5. TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO 26
5.1. Características gerais 26
5.2. Preços e custos das tecnologias 34
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 35
6.1. Caracterização dos estudos e participantes incluídos 36
6.2. Efeitos desejáveis 41
6.3. Efeitos indesejáveis 49
7. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA 56
8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 57
9. EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR 60
10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 65
10.1. Inibidores de C5 em indivíduos *naive e* indivíduos *iC5 experienced* estáveis 65
10.1.1. Descrição do modelo 65
10.1.2. Premissas consideradas no modelo 66
10.1.3. Custos 66
10.1.4. Resultados 68
10.1.5. Limitações 70
10.2. Inibidores proximais de C3 em indivíduos *experienced* com resposta inadequada 70
10.2.1. Descrição do modelo 70
10.2.2. Premissas consideradas no modelo 73
10.2.3. Parâmetros de eficácia, probabilidades de transição e de eventos 73
10.2.4. Custos 75
10.2.5. Resultados 77
10.2.6. Análises de sensibilidade 78
10.2.7. Limitações 79
11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 80
11.1. Metodologia e parâmetros utilizados 80
11.1.1. Estimativa da população elegível 80
11.1.2. Estimativa de custos e recursos 85
11.2. Resultados 86
11.2.1. Inibidores de C5 em indivíduos *naive* 86
11.2.2. Inibidores de C5 em indivíduos iC5 *experienced* estáveis 95
11.2.3. Inibidores proximais de C3 em indivíduos *experienced* com resposta inadequada 103
11.3. Conclusões e limitações do modelo 121
11.4. Custos de desembolso 122
11.4.1. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naive* 123
11.4.2. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis 123
11.4.3. Custos de aquisição de iptacopana e pegcetacoplana em indivíduos *experienced* com resposta clínica inadequada 124
12. ACEITABILIDADE 125
13. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 126
14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 127

15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 132
16. CONSIDERAÇÕES FINAIS 138
17. PERSPECTIVA DO PACIENTE 143
18. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL 144
19. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 145
20. CONSULTA PÚBLICA 145
20.1. Análise de dados qualitativos 146
20.2. Análise das contribuições relacionadas às evidências clínicas 162
20.2.1. Posicionamento de empresas detentoras do registro das tecnologias e/ou fabricantes 163
20.2.2. Posicionamento de entidades clínicas 173
20.2.3. Posicionamento de Secretarias da Saúde 181
20.2.4. Manifestação de profissionais de saúde 188
20.3. Análise das contribuições relacionadas às avaliações econômicas 191
20.3.1. Posicionamento de empresas detentoras do registro das tecnologias e/ou fabricantes 192
20.3.2. Avaliação econômica após a Consulta Pública 196
20.3.3. Análise de impacto orçamentário após a Consulta Pública 199
20.3.4. Cenário exploratório comparativo de custo entre iptacopana e pegcetacoplana 215
20.4. Considerações finais da consulta pública 217
20.5. Custo de desembolso após a Consulta Pública 217
20.5.1. Custos de desembolso para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública 217
20.5.2. Custos de desembolso para indivíduos em segunda linha de tratamento, após a Consulta Pública 221
21. PROPOSTA DE PREÇO PARA RAVULIZUMABE APRESENTADA NA APRECIAÇÃO FINAL 223
22. DISCUSSÃO FINAL 227
22.1. Primeira linha de tratamento (eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe) 227
22.2. Segunda linha de tratamento (iptacopana e pegcetacoplana) 230
23. RECOMENDAÇÃO FINAL 232
24. REFERÊNCIAS 233
APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas 242
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros 246
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos 247
APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática 265
APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés 273
APÊNDICE 6 - Síntese e análise de dados na meta-análise em rede (NMA) 275
APÊNDICE 7 - Resultados detalhados da meta-análise em rede (NMA) 281
APÊNDICE 8 – Resultados detalhados da análise descritiva 285
APÊNDICE 9 – Confiança nas estimativas das meta-análises em rede – CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) 293
APÊNDICE 10 – GRADE dos desfechos não analisados na NMA 301
APÊNDICE 11 – Patentes vigentes 312
APÊNDICE 12 – Custos totais anuais por paciente para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada 318
APÊNDICE 13 – Análise das referências citadas nas contribuições relativas à síntese de evidências 320

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório técnico se refere a uma análise comparativa das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos ravulizumabe, crovalimabe, iptacopana e pegcetacoplana para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Doenças Raras (NATS Raras) e pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana.

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

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS).

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

Histórico de recomendações da Conitec: No âmbito do SUS, o eculizumabe permanece como a tecnologia de referência para o tratamento da HPN, sendo a opção prevista no PCDT vigente. Em 2024, houve a incorporação do ravulizumabe, embora a tecnologia ainda não esteja contemplada no PCDT vigente. Em contraste, a pegcetacoplana foi avaliada pela Conitec em 2024 para pacientes adultos com HPN, com e sem tratamento prévio com inibidores do complemento, mas recebeu recomendação final desfavorável à incorporação, diante de incertezas clínicas, limitações metodológicas, dependência de comparações indiretas e questionamentos nas análises econômicas e de impacto orçamentário. Não obstante, em 2026 houve um novo pedido de avaliação de pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento, cuja deliberação aguardava a elaboração deste relatório. O crovalimabe foi submetido à Conitec em setembro de 2025 e, até o momento da elaboração deste relatório, também aguardava deliberação para a indicação de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal ≥ 40 kg com HPN. A iptacopana, por sua vez, também é uma tecnologia em avaliação pela Conitec, que já teve em 2025 parecer preliminar favorável para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com anemia residual (hemoglobina <10 g/dL). Nesse contexto, persiste no SUS um cenário de ampliação recente e ainda incompleta das opções terapêuticas para HPN, bem como a solicitação concomitante de novos pedidos de avaliação para esta condição clínica, justificando a presente avaliação comparativa entre tecnologias com diferentes mecanismos de ação, vias de administração e populações-alvo, o que contribui para maior coerência e comparabilidade na tomada de decisão e para a definição das estratégias de incorporação e disponibilização no âmbito do SUS.

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

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

moderada (em populações *naive*) a baixa ou muito baixa (em populações *experienced*). Para iptacopana versus inibidor C5, o desfecho de hemólise de escape na população em tratamento prévio com inibidores de C5 e resposta inadequada - que apresentou certeza de evidência moderada - a razão de taxas anualizadas ajustada foi de 0,1 (IC 95% 0,0 a 0,6; p = 0,006), indicando uma redução de 90% na taxa de eventos em favor de iptacopana. Para pegcetacoplana versus eculizumabe, no estudo PEGASUS, o desfecho de hemólise de escape apresentou 4 eventos (9,8%) no grupo pegcetacoplana e 9 eventos (23,1%) no grupo eculizumabe, correspondendo a um risco relativo de 0,42 (IC 95% 0,14 a 1,26), com certeza da evidência baixa. A avaliação por meio do sistema GRADE, aplicada aos desfechos não contemplados na meta-análise em rede, indicou predomínio de evidência de baixa a muito baixa certeza. Os principais fatores responsáveis pelo rebaixamento foram risco de viés dos estudos, relacionado sobretudo a delineamento aberto, perdas de seguimento, *crossover* entre braços e interrupção precoce da randomização, além de imprecisão importante, decorrente de amostras pequenas, baixo número de eventos e intervalos de confiança amplos.

Avaliação econômica: Foram conduzidas avaliações econômicas para cada grupo de pacientes com HPN. Para os indivíduos *naive* e *experienced* estáveis, as análises de custo-minimização compararam eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe, sob a premissa de que os inibidores de C5 apresentam eficácia e segurança comparáveis. Em um cenário base, considerando o preço praticado do eculizumabe pelo Ministério da Saúde, o crovalimabe apresentou um custo de tratamento inferior aos demais. Comparado ao preço praticado do eculizumabe, o crovalimabe apresentou uma economia de R$ 18.677,48 no primeiro ano e de R$ 203.088,60 no segundo ano de tratamento. Cenários alternativos foram considerados tendo em vista a expectativa de redução de preço do eculizumabe, uma vez que há a perspectiva de entrada de biossimilares no mercado em 2027 e que o medicamento está contemplado em Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), cujo preço de aquisição é protegido por sigilo industrial e comercial, nos termos do art. 22 da Lei nº 12.527/2011 e da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017, tornando-se público apenas na Fase 3 do processo de PDP, por ocasião das aquisições efetivas. Para fins de cálculo do potencial preço do eculizumabe biossimilar a partir de 2027, adotou-se como referência uma faixa de preço do eculizumabe considerando dois limites. Limite superior: o possível preço do eculizumabe biossimilar com desconto prospectivo (R$ 11.421,13 por frasco), estimado a partir do PMVG 18% do medicamento referência (R$ 23.794,03) mediante a aplicação de desconto inicial de 20% (percentual observado após inserção de biossimilares no mercado), decrescido do desconto médio comercial de 40% observado na aquisição pelo Ministério da Saúde. Limite inferior: o menor preço internacional identificado para o eculizumabe biossimilar, de R$ 6.918,90 por frasco. Esse valor foi obtido por meio de busca sistematizada realizada pelo Ministério da Saúde na base Cortellis (Global Pricing Trends do Cortellis Product Intelligence), em 16 de março de 2026, que identificou como menor cotação pública de reembolso regulatório o preço do Bekemv® (Amgen), frasco-ampola de 300 mg (10 mg/mL), registrado na Bulgária por USD 1.383,78, equivalente a R$ 6.918,90. Esses referenciais foram utilizados para a construção dos cenários prospectivos de preço apresentados neste relatório, nos quais esse inibidor de C5 sempre apresentou custos de tratamentos inferiores (economia de até R$ 724.577,06 no primeiro ano de tratamento e de até R$ 500.651,47 no segundo ano de tratamento). Para indivíduos *experienced* com resposta inadequada, foi elaborada uma análise de custo-efetividade que comparou iptacopana e pegcetacoplana por meio de um modelo de Markov com horizonte temporal *lifetime*. Os estados de saúde contemplaram pacientes em transfusão, e sem transfusão (com ou sem anemia). Os estudos pivotais foram harmonizados para obter amostras comparáveis e com mesmo tempo de avaliação a partir de adaptações nos valores apresentados nos resultados dos desfechos. O custo do tratamento com iptacopana foi estimado em R$ 23.794.475,03 e, com pegcetacoplana, estimado em R$ 23.142.867,17, com custo incremental de R$ 651.607,86. Com relação aos desfechos, iptacopana gerou 18,33 QALYs e pegcetacoplana 18,32 QALYs, com utilidade incremental de 0,01 QALY. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) calculada foi de R$ 51.936.499,36 /QALY. A análise de sensibilidade determinística mostrou que as variáveis que mais impactam os resultados do modelo de ACU são os custos dos medicamentos e a utilidade dos indivíduos sem anemia.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) foi conduzida na perspectiva do SUS, adotando horizonte temporal de cinco anos (2027 a 2031). A população elegível foi estimada por meio da combinação de dados epidemiológicos de incidência e informações de prevalência por demanda aferida no SUS. Os cenários propostos consideraram três subgrupos distintos: indivíduos *naive*, pacientes em uso prévio de inibidores de C5 (*iC5 experienced*) com resposta adequada ao tratamento e pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada. Na análise de sensibilidade, foram consideradas três premissas de preços do eculizumabe (preço atual praticado pelo Ministério da

Saúde, possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional). No grupo *naive*, a incorporação do crovalimabe resultou em economia acumulada de R$ 1.718.328,16 no cenário com preço atual do eculizumabe, enquanto gerou impacto incremental de R$ 26.233.784,36 e R$ 60.612.812,64 nos cenários com o possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional, respectivamente. Para o ravulizumabe, observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando R$ 4.329.948,72 (preço atual), R$ 32.282.061,24 (preço com desconto) e R$ 66.661.089,52 (menor preço). No grupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta adequada, a incorporação do crovalimabe resultou em uma economia acumulada de R$ 129.321.759,45. Nos cenários com o possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional, houve impacto incremental acumulado de R$ 114.230.604,93 e R$ 413.782.146,35, respectivamente. Para o ravulizumabe, houve impacto incremental inicial seguido de economias no cenário com preço atual, com economia acumulada de R$ 72.354.972,31, enquanto nos cenários com possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional observaram-se impactos incrementais acumulados de R$ 171.197.392,07 e R$ 470.748.933,49. No grupo de pacientes *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada, a incorporação de iptacopana gerou economia acumulada de R$ 94.960.445,30 no cenário com preço atual do eculizumabe, e impactos incrementais de R$ 99.196.187,50 e R$ 337.994.602,70 nos cenários com o possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional, respectivamente. A incorporação da pegcetacoplana também resultou em economia no cenário com preço atual, totalizando R$ 79.862.480,27, enquanto nos cenários com o possível preço eculizumabe biossimilar e menor preço internacional foram observados impactos incrementais acumulados de R$ 114.294.152,53 e R$ 353.092.567,73. Na análise exploratória de impacto orçamentário, foi avaliada a incorporação simultânea de iptacopana e pegcetacoplana, assumindo-se *market share* fixo de 50% para cada tecnologia ao longo de um horizonte temporal de cinco anos. Os resultados indicam que, no primeiro ano, a pegcetacoplana apresenta maior custo anual em comparação à iptacopana; entretanto, a partir do segundo ano, observa-se uma redução dessa diferença, seguida por uma inversão desse padrão, com a iptacopana passando a apresentar maior impacto orçamentário. Ao final do período, a diferença acumulada entre as tecnologias totaliza R$ 9.783.405,29, favorável à iptacopana. Todavia, caso os custos com a bomba de infusão não sejam considerados, a diferença em cinco anos seria favorável à pegcetacoplana, com um valor estimado em R$ 5.734.217,71. Os resultados da AIO indicam que a incorporação das tecnologias avaliadas apresenta impacto fortemente dependente do preço do eculizumabe. No cenário de preço atual do comparador, observam-se economias ou impactos moderados em determinados subgrupos. Contudo, em cenários de redução de preço, a incorporação das novas tecnologias resulta em impacto orçamentário incremental positivo expressivo.

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

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

Considerações finais: As evidências disponíveis indicam que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentam eficácia e segurança comparáveis nos principais desfechos clínicos, sobretudo em pacientes sem tratamento prévio e naqueles previamente tratados em condição clínica estável. O ravulizumabe se diferencia por seu esquema de infusão intravenosa com intervalos mais prolongados, e o crovalimabe pela conveniência da administração subcutânea após indução intravenosa, ambos sem demonstração de superioridade clínica em relação ao eculizumabe. Para pacientes com resposta inadequada ao bloqueio terminal do complemento e anemia residual, pegcetacoplana e iptacopana são alternativas, com potencial para melhor controle da hemólise residual e da anemia, embora sustentadas por evidências mais incertas e, em parte, por comparações indiretas com fragilidades metodológicas. Na ACM que considerou os inibidores de C5 e o preço atual do eculizumabe praticado pelo Ministério da Saúde, o crovalimabe apresentou menor custo de tratamento. Ao considerar o eculizumabe com preço reduzido, este inibidor apresentou menor custo. Na ACU, a pegcetacoplana apresentou uma RCUI de R$ 51.936.499,36/QALY, quando comparado à iptacopana. Na AIO, para o grupo *naive*, a incorporação do crovalimabe resultou em economia acumulada de R$ 1.718.328,16 no cenário com preço atual do eculizumabe. Por outro lado, gerou impacto incremental de até R$ 60.612.812,64 em cenários com preço reduzido do eculizumabe. Para o ravulizumabe, observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando até R$ 66.661.089,52, a depender do preço do eculizumabe. Para o grupo de pacientes iC5 *experienced* com resposta adequada, a incorporação do crovalimabe apresentou no cenário com preço atual do eculizumabe uma economia acumulada de R$ 129.321.759,45 em cinco anos. Nos cenários com preço reduzido, o crovalimabe provocaria impacto incremental acumulado de até R$ 413.782.146,35. Para o ravulizumabe, também houve economia acumulada, de R$ 72.354.972,31 no cenário com o preço atual do eculizumabe. Nos cenários de preço reduzido do eculizumabe, observaram-se impactos incrementais acumulados de até R$ 470.748.933,49 com a incorporação do ravulizumabe. Para os pacientes iC5 *experienced* com resposta clínica inadequada, a incorporação de iptacopana gerou economia acumulada de R$ 94.960.445,30 no cenário com preço atual do eculizumabe, e impactos incrementais de até R$ 337.994.602,70 nos cenários com preço reduzido. A incorporação da pegcetacoplana também resultou em economia no cenário com preço atual, totalizando R$ 79.862.480,27 em cinco anos, enquanto nos cenários com preço reduzido do eculizumabe, foram observados impactos incrementais acumulados de até R$ 353.092.567,73. Em síntese, os resultados da análise de impacto orçamentário indicam que a incorporação das tecnologias avaliadas apresenta impacto fortemente dependente do preço do eculizumabe. No MHT foram detectadas 11 tecnologias para tratamento de pacientes com HPN. Quanto às recomendações de agências internacionais de ATS, observaram-se heterogeneidade, conforme a tecnologia avaliada, a população-alvo e as condições de financiamento.

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

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

Recomendação preliminar da Conitec: Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública (CP) com recomendação

preliminar desfavorável à incorporação de ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna. A decisão baseou-se nas incertezas quanto à competitividade de preços das tecnologias avaliadas.

Contribuições da consulta pública: A análise qualitativa da Consulta Pública nº 49/2026 recebeu 730 contribuições, sendo a maioria favorável à incorporação das tecnologias, destacando a garantia de acesso e a ampliação das opções terapêuticas para HPN no SUS, considerando a comodidade posológica, a possibilidade de individualização do tratamento, o atendimento a necessidades terapêuticas não contempladas e a efetivação da incorporação do ravulizumabe no sistema de saúde. Também foram mencionadas a gravidade da HPN e possível redução de custos. As opiniões desfavoráveis defenderam a manutenção do eculizumabe como primeira linha de tratamento, tendo em vista a produção de biossimilares do medicamento, e a preocupação com a sustentabilidade orçamentária do SUS. Entre os benefícios dos medicamentos avaliados, destacaram-se comodidade posológica, facilidade de administração, ganho de qualidade de vida, efetividade e segurança. As principais dificuldades associadas aos medicamentos incluíram dificuldade de acesso, resposta terapêutica limitada e dificuldades relacionadas ao uso e à administração das tecnologias. O eculizumabe foi a tecnologia mais citada entre a experiência com outras tecnologias, sendo reconhecido por sua efetividade e pelos desafios associados à dependência de acesso venoso, menor intervalo entre as doses, redução da qualidade de vida e resposta terapêutica limitada. As contribuições técnicas destacaram a necessidade de disponibilização de inibidores proximais para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5. Um novo estudo de comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana, publicado após o relatório preliminar, demonstrou superioridade de iptacopana para desfechos de eficácia e segurança. Embora represente uma abordagem metodológica mais adequada do que a comparação indireta não ajustada anteriormente utilizada, essa evidência não substitui estudos comparativos diretos e, isoladamente, não elimina as incertezas quanto à eficácia comparativa entre as tecnologias. As fabricantes das quatro tecnologias enviaram propostas comerciais. Na nova ACM, os resultados variaram conforme o preço considerado para o eculizumabe. Em comparação ao preço atual do eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentaram menores custos de tratamento, com economia de até R$ 428.508,60, observada com crovalimabe no segundo ano. Considerando o possível preço eculizumabe biossimilar, apenas o ravulizumabe no primeiro ano apresentou custo superior; o ravulizumabe no segundo ano e o crovalimabe em ambos os anos apresentaram menores custos. Entretanto, quando considerado o menor preço internacional do eculizumabe, tanto o ravulizumabe quanto o crovalimabe apresentaram custos superiores, sendo o maior custo incremental observado para o ravulizumabe no primeiro ano, de R$ 427.665,90. Em relação à nova ACU, o iptacopana passou a ser dominante na comparação com pegcetacoplana para o grupo de pacientes *experienced* com anemia. No que concerne à atualização da AIO, para os pacientes em primeira linha (que correspondem à soma dos naive e experienced estáveis), o crovalimabe apresentou o menor custo de tratamento entre as tecnologias avaliadas, resultando em economia acumulada de aproximadamente R$ 354 milhões ao final de cinco anos no cenário base (preço atual do eculizumabe). No cenário alternativo (possível preço eculizumabe biossimilar), o crovalimabe permaneceu como a alternativa de menor custo, com economia acumulada de R$ 83 milhões. Na primeira linha, o ravulizumabe também apresentou uma economia no cenário base (preço de eculizumabe praticado pelo Ministério da Saúde) e alternativo, equivalente a R$ 303 milhões e R$ 31 milhões, respectivamente. Todavia, considerando o menor preço internacional de eculizumabe, tanto crovalimabe quanto ravulizumabe apresentaram impacto incremental, aproximadamente R$ 251 milhões e R$ 303 milhões, respectivamente. Para a segunda linha (pacientes experienced com resposta inadequada), a incorporação de iptacopana promoveu redução do impacto orçamentário em relação ao cenário de referência (preço atual do eculizumabe praticado pelo Ministério da Saúde), alcançando economia acumulada de R$268 milhões. No cenário considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, manteve-se como a alternativa de menor custo, com economia acumulada de R$ 74 milhões. No cenário exploratório, considerando o menor preço internacional de eculizumabe, a incorporação de iptacopana passou a representar um impacto incremental acumulado de R$ 165 milhões. Para os pacientes experienced com resposta inadequada, a incorporação da pegcetacoplana também promoveu redução do impacto orçamentário em relação ao cenário de referência (preço atual do eculizumabe praticado pelo Ministério da Saúde), com economia acumulada de R$122 milhões. Nos cenários considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar e o menor preço internacional, observaram-se impactos incrementais acumulados de R$ 72 milhões e R$ 311 milhões, respectivamente. No cenário exploratório comparativo entre iptacopana e pegcetacoplana, a pegcetacoplana apresentou o maior custo anual ao longo de todo o horizonte de cinco anos analisado. A atualização da AIO confirma que

a incorporação das novas tecnologias permanece estritamente dependente da política de preços do eculizumabe. A precificação atual do eculizumabe favorece a incorporação das novas alternativas sob a perspectiva de redução de custos para o SUS, todavia, em cenários de redução de preço do eculizumabe, a maioria das tecnologias passa a gerar impacto orçamentário incremental.

Discussão final da Conitec: Durante a 30ª Reunião Extraordinária da Conitec, foram discutidas as evidências clínicas, os aspectos de segurança, a praticidade de administração e os resultados das avaliações econômicas das tecnologias para o HPN, considerando a primeira e a segunda linha de tratamento. Para a primeira linha, considerou-se que ravulizumabe e crovalimabe apresentaram benefícios clínicos semelhantes ao eculizumabe, sem evidências de inferioridade, mas destacou que os resultados econômicos foram sensíveis ao preço futuro do eculizumabe. Nos cenários com o preço atual ou considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, as novas tecnologias resultaram em economia; entretanto, no cenário baseado no menor preço internacional, o eculizumabe apresentou resultados mais favoráveis, com impacto orçamentário incremental para todas as demais alternativas. A nova proposta de preço do ravulizumabe, apresentada pela empresa demandante durante a reunião da Conitec, melhorou seus resultados e passou a favorecer essa tecnologia em relação ao crovalimabe, embora persistisse incerteza quanto ao preço futuro do comparador. Também foram considerados aspectos operacionais, como a autoadministração do crovalimabe e a menor frequência de administração do ravulizumabe. O Comitê discutiu amplamente as incertezas relacionadas à definição do preço futuro do eculizumabe e à escolha da premissa mais adequada para as análises econômicas. Destacou-se que essa definição exerceu influência relevante sobre os resultados da ACM e, principalmente, da AIO para as tecnologias de primeira linha. Nesse sentido, o Comitê deliberou pela exclusão do ravulizumabe e não incorporação do crovalimabe. Para a segunda linha, reconheceu-se a necessidade de alternativas para pacientes com resposta inadequada aos inibidores terminais. A discussão com o especialista destacou a persistência de anemia residual em parte dos pacientes e o papel da hemólise extravascular, não adequadamente controlada pelos inibidores de C5. Considerando as evidências clínicas e econômicas, a relação de custo-efetividade e as características de administração, o Comitê deliberou favoravelmente à incorporação da iptacopana e desfavoravelmente à incorporação da pegcetacoplana.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 30ª Reunião Extraordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, realizada em 19 de agosto de 2026, deliberaram recomendar: por maioria simples, a exclusão do ravulizumabe para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna; por maioria simples, a não incorporação do crovalimabe para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com inibidores de C5; por maioria simples, a não incorporação de pegcetacoplana para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL e por unanimidade, a incorporação de iptacopana para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL, conforme Protocolo do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação Nº 1.135/2026.

Compêndio Econômico				
Linha de tratamento	**1ª linha de tratamento**		**2ª linha de tratamento**	
Tecnologia	**Ravulizumabe**	**Crovalimabe**	**Iptacopana**	**Pegcetacoplana**
Preço CMED	R$ 25.990,60	R$ 62.743,74	R$ 128.750,09 (R$ 2.299,11 por cápsula)	R$ 16.093,77
Preço final proposto para incorporação	R$ 10.500,00*	R$ 28.200,00	R$ 1.072,72	R$ 9.123,30
Desconto sobre o preço CMED	59,6%	55,1%	53,3%	43,3%
Custos de aquisição da tecnologia por	**Ravulizumabe**	**Crovalimabe**	**Iptacopana**	**Pegcetacoplana**
	1º ano de tratamento			
	R$ 922.834,50	R$ 947.520,00	R$ 783.085,60	R$1.066.400,48
	Manutenção			

<table>
<tr><th colspan="7">Compêndio Econômico</th></tr>
<tr><td>Linha de tratamento</td><td colspan="5">1ª linha de tratamento</td><td colspan="2">2ª linha de tratamento</td></tr>
<tr><td>paciente (preço final)</td><td colspan="3">R$ 739.147,50</td><td colspan="2">R$ 747.864,00</td><td>R$ 783.085,60</td><td>R$ 967.909,14</td></tr>
<tr><td>AvE</td><td colspan="3">Ravulizumabe</td><td colspan="2">Crovalimabe</td><td>Iptacopana</td><td>Pegcetacoplana</td></tr>
<tr><td rowspan="9">ACM (diferença)**</td><td>Cenário</td><td>Comparação</td><td>1º ano (R$)</td><td>Manut. (R$)</td><td>Menor custo</td><td colspan="2" rowspan="9">-</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Crovalimabe vs. ravulizumabe</td><td>24.685,50</td><td>8.716,50</td><td>Ravulizumabe</td></tr>
<tr><td>Preço atual</td><td>Crovalimabe vs. eculizumabe</td><td>-304.261,10</td><td>-428.508,60</td><td>Crovalimabe</td></tr>
<tr><td>Preço atual</td><td>Ravulizumabe vs. eculizumabe</td><td>-328.946,60</td><td>-437.225,10</td><td>Ravulizumabe</td></tr>
<tr><td>Preço com desconto</td><td>Crovalimabe vs. eculizumabe</td><td>-433,79</td><td>-142.984,14</td><td>Crovalimabe</td></tr>
<tr><td>Preço com desconto</td><td>Ravulizumabe vs. eculizumabe</td><td>-25.119,29</td><td>-151.700,64</td><td>Ravulizumabe</td></tr>
<tr><td>Menor preço</td><td>Crovalimabe vs. eculizumabe</td><td>373.251,30</td><td>208.189,80</td><td>Eculizumabe</td></tr>
<tr><td>Menor preço</td><td>Ravulizumabe vs. eculizumabe</td><td>348.565,80</td><td>199.473,30</td><td>Eculizumabe</td></tr>
<tr><td>RCEI (preço final)</td><td colspan="5">-</td><td colspan="2">Iptacopana dominante</td></tr>
<tr><td rowspan="2">População efetiva estimada</td><td colspan="3">Ravulizumabe</td><td colspan="2">Crovalimabe</td><td>Iptacopana</td><td>Pegcetacoplana</td></tr>
<tr><td colspan="7">1º ano de tratamento</td></tr>
<tr><td>1ª linha (naive e experienced estáveis)</td><td colspan="3">1º ano: 123
3º ano: 39
5º ano: 47</td><td colspan="2">1º ano: 123
3º ano: 39
5º ano: 47</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2ª linha (experienced anemia)</td><td colspan="3">-</td><td colspan="2">-</td><td>1º ano: 69
3º ano: 33
5º ano: 40</td><td>1º ano: 69
3º ano: 33
5º ano: 40</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">Manutenção</td></tr>
<tr><td>1ª linha (naive e experienced estáveis)</td><td colspan="3">1º ano: 0
3º ano: 147
5º ano: 214</td><td colspan="2">1º ano: 0
3º ano: 147
5º ano: 214</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2ª linha (experienced anemia)</td><td colspan="3">-</td><td colspan="2">-</td><td>1º ano: 0
3º ano: 99
5º ano: 170</td><td>1º ano: 0
3º ano: 99
5º ano: 170</td></tr>
<tr><td>Impacto orçamentário</td><td colspan="3">Ravulizumabe</td><td colspan="2">Crovalimabe</td><td>Iptacopana</td><td>Pegcetacoplana</td></tr>
</table>

Compêndio Econômico				
Linha de tratamento	**1ª linha de tratamento**		**2ª linha de tratamento**	
(acumulado em 5 anos) (preço final)				
	Eculizumabe (preço atual praticado do Ministério da Saúde)			
1ª linha (naive e experienced estáveis)	-R$ 367.280.674,94	-R$ 354.450.355,10	-	-
2ª linha (experienced anemia)	-	-	-R$ 268.170.154,10	-R$ 121.672.231,86
	Eculizumabe (possível preço do biossimilar)			
1ª linha (naive e experienced estáveis)	-R$ 95.776.198,04	-R$ 82.945.878,20	-	-
2ª linha (experienced anemia)	-	-	-R$ 74.013.521,30	R$ 72.484.400,94
	Eculizumabe (menor preço internacional)			
1ª linha (naive e experienced estáveis)	R$ 238.154.201,06	R$ 250.984.520,90	-	-
2ª linha (experienced anemia)	-	-	R$ 164.784.757,90	R$ 311.282.680,14

Custo de desembolso (acumulado em 5 anos)* (preço final)				
Linha de tratamento	**1ª linha de tratamento**		**2ª linha de tratamento**	
	Ravulizumabe	**Crovalimabe**	**Iptacopana**	**Pegcetacoplana**
1ª linha (naive e experienced estáveis)	***Naive***			
	R$ 84.900.774,00	R$ 87.171.840,00	-	-
	***Experienced* estáveis**			
	R$ 666.428.240,06	R$ 676.987.493,90	-	-
	Total 1ª linha (*naive + experienced* estáveis)			
	R$ 751.329.014,06	R$ 764.159.333,90	-	-
2ª linha (experienced anemia)				**Experienced instáveis**
	-	-	R$ 532.498.208,00	R$ 678.861.397,81

* Preço proposto durante a 30º Reunião Extraordinária.

** A ACM considera os três cenários de preços para o eculizumabe: preço atual praticado pelo Ministério da Saúde; possível preço do eculizumabe biossimilar e menor preço internacional.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

4.2. Fisiopatologia e diagnóstico da doença

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

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

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

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

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

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

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

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

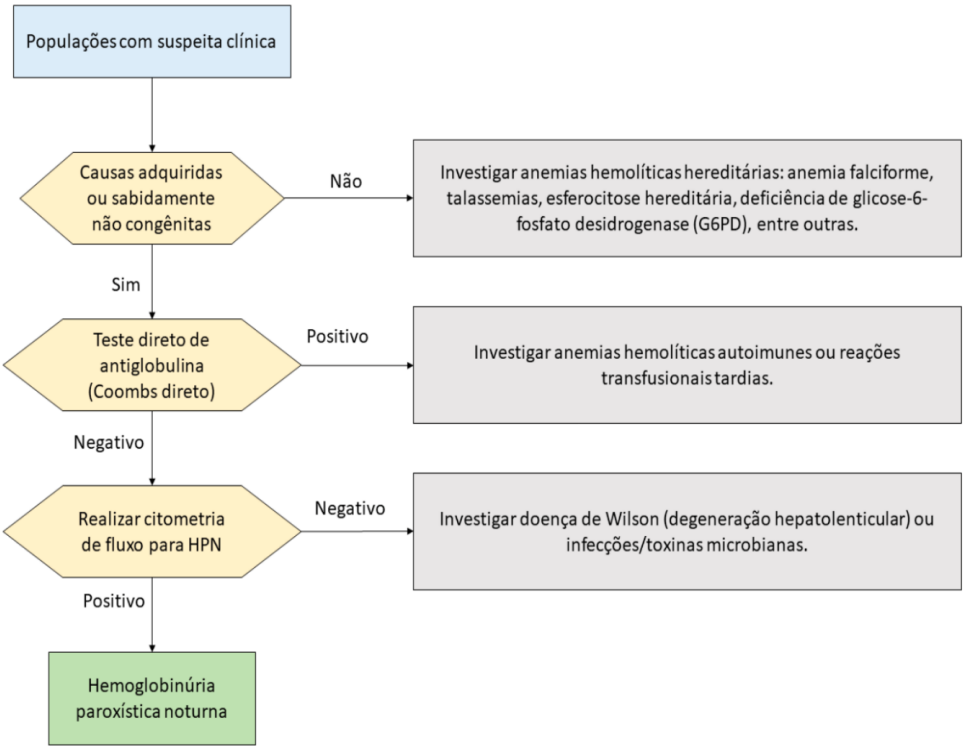


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da HPN
Fonte: PCDT para hemoglobinúria paroxística noturna(5)

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

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

4.3. Tratamento recomendado

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

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

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

4.4. Necessidades não atendidas

Antes da introdução de terapias direcionadas ao sistema complemento, a HPN apresentava prognóstico reservado, com expectativa de vida aproximada de dez anos após o diagnóstico.[8] Em um estudo de coorte retrospectivo conduzido

no Brasil, que incluiu 167 pacientes acompanhados em um centro universitário entre 2001 e 2019, apenas uma parcela dos indivíduos teve acesso às terapias específicas disponíveis, sendo observada mediana de sobrevida inferior a dez anos entre pacientes com HPN clássica, com elevada proporção de óbitos associados a eventos trombóticos.[18]

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

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

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

Adicionalmente, a carga do tratamento imposta pelas infusões intravenosas frequentes (a cada 2 semanas para eculizumabe) constitui uma necessidade não atendida relevante, interferindo na vida profissional, educacional e social dos pacientes.[22,23] Diante dessas limitações, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas tem buscado interferir em etapas mais precoces da cascata do complemento, particularmente na ativação proximal do sistema (como inibidores de C3), com o objetivo de reduzir a opsonização das hemácias e melhorar o controle da hemólise residual.

5. TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO

5.1. Características gerais

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

Eculizumabe

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

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

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

O tempo de tratamento não é pré-determinado no PCDT, sendo sugerida manutenção contínua enquanto houver benefício clínico. São estabelecidos critérios objetivos de interrupção, como ausência de resposta clínica, hemólise de escape (LDH >1,5 vezes o limite superior de referência após três meses), ocorrência de evento tromboembólico ou

necessidade transfusional persistente. A bula não define critérios programáticos de interrupção, limitando-se às orientações de segurança e monitoramento.[1,24] Quanto à segurança no longo prazo, com base em dez anos de dados de farmacovigilância, o eculizumabe demonstrou um perfil de segurança estável e consistente com os ensaios clínicos originais, sem o surgimento de novos sinais de alerta, embora a suscetibilidade a infecções por Neisseria (especialmente meningocócicas) permaneça como o principal risco que exige protocolos de mitigação contínuos.[25]

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

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

Fonte: Bula do medicamento Soliris® aprovado pela Anvisa.[24] *Para mais informações, consultar o Apêndice 12.

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

Ravulizumabe

O ravulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de longa duração que inibe a fração C5 do complemento, bloqueando a clivagem em C5a e C5b e, assim, a formação do complexo de ataque à membrana, com o objetivo de reduzir a hemólise intravascular característica da HPN. Na bula, o medicamento é indicado para pacientes adultos e pediátricos com peso corporal ≥10 kg com HPN, sendo administrado por via intravenosa, em ambiente assistencial, com dose de ataque seguida de manutenção em intervalos prolongados. A administração é exclusivamente intravenosa, com dose baseada no peso corporal. O esquema consiste em uma dose de ataque no Dia 1, seguida de uma segunda dose no Dia

15 e, posteriormente, fase de manutenção em intervalos regulares. Para pacientes com peso ≥20 kg, a manutenção é realizada a cada 8 semanas (q8w), enquanto para pacientes com peso <20 kg o intervalo de manutenção é a cada 4 semanas (q4w). Assim, a diferenciação do esquema não é etária, mas farmacocinética, baseada no peso corporal, sendo que a maioria dos adultos e crianças com ≥20 kg recebe infusão a cada 8 semanas. A proposta é de reduzir a frequência de infusões quando comparado a inibidores de C5 de menor duração de ação.[28,29]

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

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

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

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

Fonte: Bula do medicamento Ultomiris®aprovado pela Anvisa.[28]
*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11.**

Em novembro de 2023, a partir de submissão da empresa Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil Ltda., a Conitec avaliou a incorporação do ravulizumabe para o tratamento da HPN e deliberou, por maioria simples, pela

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

Crovalimabe

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

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

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

O perfil de segurança descrito é, de modo geral, comparável ao eculizumabe nos estudos comparativos. Foram relatados eventos adversos totais em frequências semelhantes entre os grupos nos estudos randomizados, com registro de eventos adversos graves em ambos os braços. Óbitos foram relatados nos estudos clínicos, todos considerados não

relacionados ao tratamento. Reações relacionadas ao local de injeção e eventos infecciosos figuram entre os eventos observados, sendo o risco infeccioso a principal preocupação clínica em razão do mecanismo de ação.

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

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

Fonte: Bula do medicamento Piasky® aprovado pela Anvisa. [30]
*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11.**

Em junho de 2025, o crovalimabe foi submetido à Conitec pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para avaliação de incorporação no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso ≥ 40 kg com HPN, virgens de tratamento ou previamente tratados com inibidores de C5. O relatório técnico correspondente foi elaborado no âmbito da Secretaria-Executiva da Conitec e sua deliberação aguardava a elaboração deste relatório que possibilitou a consolidação dos resultados e o estabelecimento de uma base comum para a recomendação do Comitê, contribuindo para maior coerência e comparabilidade na tomada de decisão e para a definição das estratégias de incorporação e disponibilização no âmbito do SUS.

Pegcetacoplana

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

A administração é exclusivamente subcutânea, por meio de sistema de bomba de infusão com seringa. A dose recomendada é de 1.080 mg duas vezes por semana, administrada com intervalo fixo entre as aplicações. Em situações de controle inadequado da hemólise, pode-se considerar ajuste da frequência, conforme orientação da bula. Para

pacientes que estejam em transição a partir de um inibidor de C5, recomenda-se período de sobreposição terapêutica antes da descontinuação completa do medicamento anterior. O tratamento é de caráter contínuo e pode ser mantido enquanto houver benefício clínico.[31,32,33]

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

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

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

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

Fonte: Bula do medicamento EMPAVELI® aprovado pela Anvisa. [33] *Para mais informações, consultar o **Apêndice 11.**

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

das Consultas Públicas nº 66 e nº 67/2024, que receberam majoritariamente manifestações favoráveis à incorporação, as contribuições não foram consideradas suficientes para alterar o posicionamento inicial. Na 136ª Reunião Ordinária, realizada em 04 de dezembro de 2024, o Plenário deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação da pegcetacoplana para ambas as populações avaliadas, decisão formalizada pelos Registros de Deliberação nº 951/2024 (pacientes previamente tratados) e nº 952/2024 (pacientes sem tratamento prévio), posteriormente publicada no Diário Oficial da União em fevereiro de 2025.[31,32] Recentemente, em janeiro de 2026, a Pint Pharma Ltda submeteu novo pedido de incorporação da pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com HPN noturna previamente tratados com inibidores do complemento. O relatório técnico correspondente também foi elaborado no âmbito da Secretaria-Executiva da Conitec e sua deliberação aguardava a elaboração deste relatório que possibilitou a consolidação dos resultados e o estabelecimento de uma base comum para a recomendação do Comitê, contribuindo para maior coerência e comparabilidade na tomada de decisão e para a definição das estratégias de incorporação e disponibilização no âmbito doSUS.

Iptacopana

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

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

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

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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Iptacopana
Apresentação	Cápsula contendo 200 mg de iptacopana
Detentor do registro	Novartis AG
Fabricante	Novartis®
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna em pacientes adultos
Posologia e Forma de Administração	200 mg duas vezes ao dia, por via oral
Patente	BR112016000909 (produto, vigência prevista até 14/07/2034)*

Fonte: Bula do medicamento Fabhalta® aprovado pela Anvisa.[34]
*Para mais informações, consultar o **Apêndice 11.**

No contexto da avaliação para incorporação no SUS, em maio de 2025, a iptacopana foi submetida pela empresa Novartis Biociências S.A. para o tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidor de C5 e com anemia residual (hemoglobina <10 g/dL), população com necessidade terapêutica não plenamente atendida. O relatório preliminar da Conitec foi apreciado na 145ª Reunião Ordinária, realizada em 01 de outubro de 2025, ocasião em que o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela recomendação preliminar favorável à incorporação da tecnologia para essa subpopulação específica, com encaminhamento à consulta pública. No entanto, considerando a presente demanda em andamento, a deliberação final sobre a incorporação de iptacopana aguardava a elaboração deste relatório que possibilitou a consolidação dos resultados e o estabelecimento de uma base comum para a recomendação do Comitê, contribuindo para maior coerência e comparabilidade na tomada de decisão e para a definição das estratégias de incorporação e disponibilização no âmbito do SUS.

Abaixo segue um quadro resumo descritivo das tecnologias.

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

Tecnologia	Alvo no complemento	Via de administração	Frequência de administração	População prevista em bula	Status no SUS	Observação normativa
Eculizumabe	C5 (via terminal)	Intravenosa	Dose semanal na fase de ataque (4 semanas), seguida de infusões de manutenção a cada 14 dias, em dose fixa.	Indicado para o tratamento de adultos e pacientes pediátricos com HPN	Incorporado para tratamento de pacientes com HPN com hemólise ativa e indicação clínica de bloqueio do complemento	Previsto no PCDT vigente

Ravulizumabe	C5 (via terminal)	Intravenosa	Dose de ataque única no dia 1, seguida de infusões de manutenção a cada 8 semanas, em doses ajustadas ao peso corporal.	Indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com peso corporal ≥ 10 kg com HPN.	Incorporado para tratamento de pacientes com HPN com indicação de bloqueio do complemento	Ainda não previsto no PCDT
Crovalimabe	C5 (via terminal)	Subcutânea	Aplicações semanais por 4 semanas na fase de indução, seguida de aplicações mensais na fase de manutenção, em dose fixa.	Indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal ≥ 40 kg com HPN.	Em avaliação	Em avaliação pela CONITEC
Pegcetacoplana	C3 (via proximal)	Subcutânea	Infusões duas vezes por semana (dias 1 e 4), por bomba de infusão portátil, sendo passível de autoadministração após treinamento.	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN.	Não incorporado/Em avaliação	Não incorporado em 2024 e atualmente em avaliação pela CONITEC
Iptacopana	Fator B (via proximal alternativa)	Oral	Uso oral contínuo (1 cápsula duas vezes ao dia).	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com HPN.	Em avaliação	Em avaliação pela CONITEC

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

5.2. Preços e custos das tecnologias

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

Quadro 7. Custo unitário das tecnologias avaliadas.

Medicamento	Apresentação	Custo (por frasco ou cápsula) PMVG 18%[a]	Custo (por frasco) praticado em compras públicas (média)[b]	Custo (por frasco) praticado em compras pelo DLOG[c]	Custo (por frasco) proposto para incorporação
Eculizumabe	frasco-ampola de 30 mL contendo 300 mg (10 mg/mL).	R$ 24.062,90	R$ 16.979,17	R$ 15.081,70	NE
Ravulizumabe	frasco-ampola contendo 300 mg/30 mL (10 mg/mL).	R$ 25.990,60	R$ 18.339,39	R$ 18.339,39	R$ 14.778,40

	frasco-ampola contendo 1.100 mg/11 mL (100 mg/mL).	R$ 95.298,87	NE	R$ 67.244,41	R$54.187,48
Crovalimabe	frasco-ampola de 2 mL contendo 340 mg (170 mg/mL).	R$ 62.743,74	NE	NE	R$ 36.700,00
Iptacopana	cápsulas duras de 200 mg.	R$ 128.750,09 (R$ 2.299,11 por cápsula)	NE	NE	R$ 1421,65 (por cápsula)[d]
Pegcetacoplana	frasco de dose única de 20 mL contendo 1.080 mg (54 mg/mL).	R$ 16.093,77	NE	R$ 11.072,12	R$ 9.603,37

Fonte: elaboração própria.
Legenda: PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; DLOG: Departamento de Logística em Saúde. NE: Não existente.
Notas: [a]Extraído da lista da CMED atualizada em 16/04/2026. [b]Preço médio do valor das compras realizadas no ano de 2025, códigos 368694 e 602564, obtido via Painel de Preços. [c]Contratos 98/2025, 149/2025 e 22/2025.[d]Preço proposto pelo fabricante após Consulta Pública nº 88/2025,..

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

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

População	Indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) realizado por citometria de fluxo
Intervenção (tecnologia)	Eculizumabe (tratamento padrão vigente no SUS); Ravulizumabe (ainda não previsto em PCDT, mas já incorporado) Crovalimabe Pegcetacoplana Iptacopana
Comparadores	Eculizumabe (tratamento padrão vigente no SUS); Ravulizumabe (ainda não previsto em PCDT, mas já incorporado) Crovalimabe Pegcetacoplana Iptacopana Placebo Tratamento padrão
Desfechos *(Outcomes)*	Desfechos de efetividade clínica primários: ● Controle da hemólise intravascular; ● Níveis de LDH; ● Níveis de hemoglobina; ● Necessidade de transfusão; ● Eventos tromboembólicos; ● Hemólise de escape ● Sobrevida global;

	Desfecho de efetividade secundário: ● Qualidade de vida relacionada à saúde. Desfechos de segurança: ● Eventos adversos; ● Eventos adversos graves; ● Descontinuação por eventos adversos.
Tipo de estudo (*Study design*)	• Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise; • Ensaios clínicos randomizados; • Estudos comparativos não randomizados; • Estudos de comparação indireta (MAIC, ITC).

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

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

6.1. Caracterização dos estudos e participantes incluídos

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

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

Estudos com indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

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

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

Referência	Estudo	Comparadores (Braços do Estudo)	Tempo de Seguimento	Número de Pacientes
Hillmen et al., 2006[35]	TRIUMPH	Eculizumabe vs. Placebo	26 semanas	n=87 (Eculizumabe: 43; Placebo: 44)

Lee et al., 2019[12]	ALXN1210-301	Ravulizumabe vs. Eculizumabe	26 semanas	n=246 (Ravulizumabe: 125; Eculizumabe: 121)
Wong et al., 2023[10]	PRINCE	Pegcetacoplana vs. Tratamento padrão	26 semanas	n=53 (Pegcetacoplana: 35; tratamento padrão: 18)
Röth et al., 2024[22]	COMMODORE 2	Crovalimabe vs. Eculizumabe	24 semanas	n=204 (Crovalimabe: 135; Eculizumabe: 69)

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

O estudo TRIUMPH é um ensaio de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 87 pacientes ≥ 18 anos de idade que tivessem recebido pelo menos quatro transfusões nos 12 meses anteriores, com ≥ 10% de eritrócitos do tipo HPN III, contagem de plaquetas de pelo menos 100.000/mm^3 e níveis de LDH pelo menos 1,5 vezes o limite superior da faixa normal (LSN).[35]

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

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

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

Com relação aos estudos de comparação indireta, Wong et al., 2023 publicaram uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) utilizando dados individuais dos pacientes do braço 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 LDH,

proporção de pacientes com normalização de LDH, tempo até a primeira ocorrência de normalização de LDH; variação absoluta e percentual no nível de hemoglobina e proporção de pacientes com estabilização de hemoglobina; proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; proporção de pacientes com hemólise de escape; eventos adversos vasculares maiores (MAVEs) e qualidade de vida (FACIT-Fatigue). De acordo com os resultados, dos 35 pacientes do braço pegcetacoplana do estudo PRINCE, 34 foram incluídos na análise. Após o pareamento para ajuste de características basais, obteve-se um tamanho de amostra efetiva (*Effective Sample Size*) de 24 pacientes para a comparação com ravulizumabe (n=125) e 22 pacientes para a comparação com eculizumabe (n=121). Após as análises ajustadas, as características que permaneceram diferindo significativamente entre os tratamentos foram a proporção de pacientes da raça *American Indian* ou *Alaska Nativ*e e a média basal de LDH, ambos maiores no grupo pegcetacoplana.[36,37]

Estudos com indivíduos *iC5 experienced* estáveis

Dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 avaliaram pacientes estáveis em tratamento com eculizumabe, e que migraram para ravulizumabe ou crovalimabe (i*C5 experienced* estáveis). No total, esses estudos avaliaram 284 indivíduos, e suas principais características estão sintetizadas no Quadro 10.

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

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

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

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

O estudo COMMODORE 1 é um ECR aberto, controlado, conduzido em 25 países, que avaliou crovalimabe versus eculizumabe em pacientes com HPN com hemólise intravascular contralada pelo uso de eculizumabe na dose aprovada. Foram incluídos 89 pacientes ≥18 anos, com peso ≥40 kg, com diagnóstico documentado de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade, com tamanho do clone deficiente em GPI em granulócitos ou monócitos ≥10%, LDH ≤1,5 x LSN no momento da triagem e que estavam em uso da dose aprovada de eculizumabe (900 mg a cada 2

semanas) por ≥24 semanas antes da primeira administração do medicamento do estudo. Os pacientes foram excluídos se tivessem apresentado eventos vasculares adversos maiores nos 6 meses anteriores à primeira administração do medicamento do estudo ou histórico de infecção por *Neisseria meningitidis* nos 6 meses anteriores à triagem e até a primeira administração do medicamento do estudo. Inicialmente, o estudo COMMODORE 1 foi planejado para avaliar eficácia como objetivo primário, mas devido à redução do número de pacientes em uso de eculizumabe ao longo do tempo, o tamanho amostral previsto não foi alcançado. Como consequência, o estudo passou a ter poder estatístico insuficiente para avaliar os desfechos de eficácia, que foram reclassificados como exploratórios, e a segurança passou a ser o desfecho primário.[23]

Estudos com indivíduos *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada

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

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

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

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

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

Foram incluídos 97 pacientes ≥18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de HPN por citometria de fluxo de alta sensibilidade, que apresentavam anemia persistente apesar do tratamento prévio estável com inibidores do complemento C5. Os participantes deveriam ter níveis de hemoglobina <10 g/dL no período de triagem e estar em uso contínuo de eculizumabe ou ravulizumabe por pelo menos 6 meses antes da randomização. A população do APPLY-PNH é composta exclusivamente por pacientes previamente tratados com inibidores de C5, clinicamente estável do ponto de vista da ativação terminal do complemento, porém com anemia residual clinicamente relevante, caracterizando um cenário clínico distinto daquele dos estudos pivotais de anti-C5 *versus* placebo ou tratamento de suporte. A anemia

persistente observada nessa população é atribuída predominantemente à hemólise extravascular mediada por C3, uma vez que a hemólise intravascular se encontrava amplamente controlada. O APPLY-PNH teve dois desfechos primários, ambos avaliados entre os dias 126 e 168: aumento da hemoglobina ≥2 g/dL em relação ao basal, sem necessidade de transfusão; e alcance de hemoglobina ≥12 g/dL, também sem transfusão. Os desfechos secundários incluíram proporção de pacientes livre de transfusão; variação absoluta da hemoglobina; mudança no escore FACIT-Fatigue; alterações em LDH, contagem de reticulócitos e bilirrubina; ocorrência de hemólise de escape (*breakthrough hemolysis*); eventos vasculares maiores, além de segurança e eventos adversos.[11]

PEGASUS é um ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, multicêntrico, controlado, que avaliou a eficácia e a segurança da pegcetacoplana em comparação ao eculizumabe em pacientes com HPN que apresentavam anemia persistente apesar do tratamento prévio com eculizumabe (hemoglobina média no baseline de 8,7g/dL). O estudo foi concebido para avaliar se o bloqueio proximal do complemento seria superior ao bloqueio terminal isolado na melhora da anemia e de outros desfechos clínicos e hematológicos em um cenário de resposta incompleta ao tratamento anti-C5.[7]

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

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

A ITC utilizou o método de Bucher para estimar as diferenças de tratamento.[40] A harmonização dos dados exigiu ajustes metodológicos devido à incompatibilidade dos desfechos primários e tempos de seguimento originais. Enquanto o estudo PEGASUS avaliou a variação média de hemoglobina em 16 semanas, o estudo APPLY-PNH avaliou a taxa de resposta (proporção de pacientes com aumento ≥2 g/dL ou alcance de ≥12 g/dL) em 24 semanas. Diante da impossibilidade estatística de comparar médias com proporções binárias, a análise descartou os desfechos primários e

focou exclusivamente na variação média dos desfechos secundários (níveis de Hb, níveis de LDH, contagem absoluta de reticulócitos e fadiga pela escala FACIT-Fatigue), sendo apresentados no presente relatório os desfechos de LDH e FACIT-Fatigue. A comparação final confrontou os resultados da pegcetacoplana na semana 16 *versus* os resultados de iptacopana na semana 24. Além do método de Bucher, o estudo conduziu uma comparação de tratamento simulado como análise de sensibilidade.[39]

Bhak e colaboradores (2021) avaliaram a eficácia de pegcetacoplana versus ravulizumabe entre pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe usando a metodologia MAIC. Foram utilizados os dados individuais dos pacientes do ensaio clínico PEGASUS para pegcetacoplana e dados agregados do estudo ALXN1210-PNH-302 para o ravulizumabe. O estudo ALXN1210-PNH-302 comparou ravulizumabe e eculizumabe em pacientes com HPN que foram tratados anteriormente com eculizumabe e estavam clinicamente estáveis. Já o estudo PEGASUS incluiu pacientes que, apesar do tratamento prévio com eculizumabe, permaneciam anêmicos (Hb <10,5 g/dL).[41]

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

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

6.2. Efeitos desejáveis

Considerando a ausência de comparações diretas entre todas as tecnologias de interesse e a existência de estudos com comparadores comuns, foi realizada meta-análise em rede (NMA) para síntese comparativa dos desfechos de eficácia. A NMA teve como objetivo estimar o efeito relativo entre as tecnologias avaliadas nos cenários em que a

conectividade e a comparabilidade clínica e metodológica dos estudos permitiram sua inclusão na mesma rede. As análises foram conduzidas separadamente segundo o perfil da população, a fim de preservar a homogeneidade clínica e a validade das comparações indiretas. A realização desta síntese justifica-se pela rápida expansão do cenário terapêutico da HPN, o que gera a necessidade de comparar as opções terapêuticas, fornecendo uma base de evidência para a escolha terapêutica.

Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

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

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

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

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

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

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

Desfecho	Número total de estudos na rede	Eculizumabe vs. crovalimabe	Eculizumabe vs. ravulizumabe	Ravulizumabe vs. crovalimabe	Eculizumabe vs. Pegcetacoplana	Pegcetacoplana vs. ravulizumabe	Pegcetacoplana vs. crovalimabe
				Razão de risco / Risk ratio (ICr 95%)[b]			
Estabilização da hemoglobina (proporção de pacientes)	2[d]	1,04 (0,83 a 1,34)	1,05 (0,87 a 1,28)	0,99 (0,74 a 1,35)	NA	NA	NA

Independência de Transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea)	2[d]	0,97 (0,77 a 1,24)	1,11 (0,9 a 1,37)	0,87 (0,64 a 1,21)	*	*	*
				Diferença média (ICr 95%)[a]			
Mudança na pontuação FACIT-Fatigue	4[c]	2,61 (-10,6 a 15,9)	0,69 (-12,63 a 13,78)	1,93 (-16,82 a 20,61)	-5,86 (-25,11 a 13,34)	6,48 (-16,95 a 29,69)	8,44 (-14,91 a 31,62)

ICr: Intervalo de credibilidade; **NMA**: meta-análise em rede (*network meta-analysis*); **NA**: Não aplicável devido à ausência de reporte do referido desfecho para os comparadores / *Modelo não convergiu.

[a] efeitos nulo equivalente a zero. [b] efeito nulo equivalente a 1.

[c] Estudos COMMODORE 2, 301, TRIUMPH e PRINCE.

[d] Estudos COMMODORE 2 e 301.

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

- TRIUMPH: pacientes em uso de Eculizumabe atingiram LDH igual a 1,47 vezes o LSN ao final do estudo, partindo de um baseline de 9,86 vezes o LSN. No grupo placebo, níveis de LDH de aproximadamente 10 vezes LSN foram mantidos durante todo o estudo.[35]
- ALXN1210-301: o estudo demonstra que a normalização de LDH - definida como o alcance de níveis de LDH $\leq$ 1 x LSN (246 U/L) - foi alcançada por 53,6% vs 49,4% dos pacientes nos grupos ravulizumabe e eculizumabe, respectivamente, (OR 1,19; IC 95% 0,80 a 1,77; Pinf < 0,0001). A redução percentual média nos níveis de LDH

foi de -76,8% no grupo ravulizumabe vs -76,0% no grupo eculizumabe (diferença de -0,83%; IC95% -5,21 a 3,56; Pinf < 0,0001).[12]

- PRINCE: os pacientes em uso de pegcetacoplana apresentaram, em média, LDH ≤ 1 vez o LSN a partir da quarta semana de tratamento, e mantiveram esse resultado ao longo das 26 semanas de seguimento, enquanto o grupo em tratamento de suporte manteve LDH > 10 vezes o LSN ao longo do estudo. Pegcetacoplana resultou em melhora estatisticamente significativa na variação média nos níveis de LDH em relação ao basal, em comparação ao grupo tratamento de suporte (diferença: −1.470,4 U/L; IC 95%: −2.113,4 a −827,3; p < 0,0001).[10]
- COMMODORE 2: o crovalimabe foi não inferior ao eculizumabe para controle da hemólise, com proporção média de 79,3% dos pacientes no grupo crovalimabe versus 79,0% com eculizumabe (OR 1,0; IC 95%: 0,6 a 1,8). LDH ≤1,5 x LSN foi alcançado na semana 3 no grupo crovalimabe, e mantido até a semana 25. No grupo eculizumabe, os níveis de LDH permaneceram em torno de 1,5 x LSN da semana 3 até a semana 25, no entanto com valores médios numericamente próximos a 2 x LSN em algumas medidas.[22]

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

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

Desfecho (seguimento: 26 semanas)	Pegcetacoplana (Média/Proporção Ajustada)	Comparador (Média/Proporção Observada)	Diferença absoluta (IC 95%)	Valor-p
Comparação vs. Ravulizumabe				
Variação de LDH (U/L)	-2.019,23	-1.255,18	**-764,05** (-1.093,48 a -434,63)	<0,0001
Normalização de LDH (%)	74,94%	49,00%	**25,94%** (6,40 a 45,48)	0,0093
Estabilização de Hemoglobina (%)	94,35%	68,00%	**26,35%** (14,83 a 37,86)	<0,0001

Independência de Transfusão (%)	94,35%	73,60%	**20,75%** (9,55 a 31,94)	0,0003
Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal	9,77	7,07	2,7 (-2,38 a 7,79)	0,2973
Comparação vs. Eculizumabe				
Variação de LDH (U/L)	-2.086,67	-1.199,82	**-886,85** (-1.277,32 a -496,38)	<0,0001
Normalização de LDH (%)	71,56%	45,00%	**26,56%** (5,07 a 48,05)	0,0154
Estabilização de Hemoglobina (%)	92,23%	64,50%	**27,73%** (13,93 a 41,53)	0,0001
Independência de Transfusão (%)	92,23%	66,10%	**26,13%** (12,39 a 39,87)	0,0002
Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal	10,00	6,40	3,60 (-1,50 a 8,69)	0,1667

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

Indivíduos *iC5 experienced* estáveis

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

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

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

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

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

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

Desfecho	Número total de estudos na rede	Eculizumabe vs. crovalimabe	Eculizumabe vs. ravulizumabe	Ravulizumabe vs. crovalimabe
		Razão de risco / Risk ratio (ICr 95%)[b]		
Estabilização da hemoglobina (proporção de pacientes)	2[c]	0,84 (0,56 a 1,25)	1,01 (0,78 a 1,31)	0,83 (0,51 a 1,34)
Independência de transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea)	2[c]	1,01 (0,77 a 1,32)	1,06 (0,93 a 1,23)	0,95 (0,7 a 1,28)
		Diferença média (ICr 95%)[a]		
Mudança na pontuação FACIT-Fatigue	2[c]	3,69 (-2,01 a 9,46)	1,47 (-3,46 a 6,42)	2,22 (-5,26 a 9,75)

ICr: Intervalo de credibilidade; **NA**: Não aplicável devido à ausência de reporte do referido desfecho para os comparadores.
[a] efeitos nulo equivalente a zero. [b] efeito nulo equivalente a 1.
[c] Estudos COMMODORE 1 e 302.
Fonte: elaboração própria.

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

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

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

- ALXN1210-302: os valores médios de LDH permaneceram $\leq$ 1 x LSN (=246 U/L) desde o baseline até o final do seguimento para o grupo ravulizumabe. No grupo eculizumabe, os valores de LDH foram ligeiramente superiores ao LSN nos dias 29 e 127, e um paciente apresentou hemólise de escape no dia 113, com LDH de 3846 U/L, e saiu do estudo por falta de eficácia. Ao final do seguimento, a normalização dos níveis de LDH foi alcançada por 66,0% (64/97) tratados com ravulizumabe e por 59,2% (58/98) tratados com eculizumabe. O estudo demonstrou não inferioridade de ravulizumabe, em comparação ao eculizumabe, na variação percentual média nos níveis de LDH do baseline ao dia 183, com redução de 0,82% (EP 3,033%) no grupo ravulizumabe e aumento de 8,39% (EP 3,041%) no grupo eculizumabe, resultando em uma diferença de tratamento (ravulizumabe – eculizumabe) de −9,21% (IC 95% −0,42% a 18,84%). Foi realizada análise de superioridade para a variação percentual dos níveis de LDH, e a diferença observada não alcançou significância estatística para superioridade (p = 0,058).[38]

- COMMODORE 1: a proporção média de pacientes com controle da hemólise (LDH ≤1,5 x LSN) foi de 92,9% (IC 95% 86,6 a 96,4) com crovalimabe, em comparação com 93,7% (IC 95% 87,3 a 97,0) com eculizumabe (OR 0,88; IC 95% 0,28 a 2,77). A proporção de pacientes com controle da hemólise foi, de modo geral, mantida em torno de 90 a 100% em ambos os grupos, porém nas semanas 23 e 25 essa proporção reduziu para o grupo crovalimabe, atingindo cerca de 80%. Os níveis médios normalizados de LDH permaneceram ≤1,5 x LSN em ambos os grupos ao longo de todo o seguimento.[23]

Indivíduos *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada

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

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

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

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

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

Para os desfechos avaliados no estudo PEGASUS, a Tabela 5 apresenta as estimativas de efeitos absolutos ou relativos entre os grupos, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%, no tempo de seguimento de 16 semanas.

A pegcetacoplana foi associada a um maior aumento de hemoglobina, maior proporção de pacientes livres de transfusão e maior melhora do escore de fadiga em comparação ao eculizumabe. Ao final do seguimento, o LDH médio estava dentro da faixa normal no grupo pegcetacoplana (189 U/L), mas permaneceu acima do LSN no grupo eculizumabe (353 U/L).[7]

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

Desfecho	Eculizumabe	Pegcetacoplana	Diferença (IC 95%)
Proporção de pacientes livres de transfusão	15% (6/39)	85% (35/41)	63% (48 a 77) P<0,001
Variação média de hemoglobina sérica em relação ao basal	−1,47 g/dL	+2,37 g/dL	+3,84 g/dL (2,33 a 5,34) P<0,001
Proporção de pacientes com normalização de hemoglobina[a]	0%	34,1% (14/41)	NR[c]
Modificação de LDH em relação ao basal	−10 U/L	−15 U/L	−5 U/L (−181,3 a 172,0)
Proporção de pacientes com normalização de LDH[b]	59% (23/39)	73,2% (30/41)	NR[c]
Variação média na pontuação da escala FACIT-Fatigue em relação ao basal	−2,7 pontos	+9,2 pontos	+11,9 pontos (5,5 a 18,3)

LDH: lactato desidrogenase.
[a] Nível normal de hemoglobina ≥12–16 g/dL (mulheres), ≥13,6–18 g/dL (homens). [b] Nível normal de LDH: 113–226 U/L. [c] NR: não reportado para a comparação entre grupos no estudo.
Fonte: Elaborado com base em Hillmen et al., 2021.[7]

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

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

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

[a] Variação do basal ao fim do estudo.
IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; **LDH**: lactato desidrogenase.
Fonte: Elaborado com base em Peffault de Latour et al., 2025.[39]

Na comparação indireta entre pegcetacoplana e ravulizumabe (PEGASUS versus ALXN1210-PNH-302), a pegcetacoplana foi associada a uma maior proporção de independência de transfusão (diferença ajustada de +71,4%) e estabilização de hemoglobina (+75,5%) frente ao ravulizumabe. Adicionalmente, os pacientes tratados com pegcetacoplana apresentaram melhora clinicamente significativa na fadiga (FACIT-Fatigue 8,2 pontos) em comparação ao ravulizumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos apenas para o desfecho de variação média absoluta dos níveis de LDH em relação ao basal, embora a normalização do LDH tenha favorecido a pegcetacoplana.[41] Metodologicamente, a MAIC calcula a diferença relativa subtraindo os efeitos observados em cada estudo frente ao comparador, conforme sintetizado na Tabela 7.

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

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

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; **LDH**: lactato desidrogenase; **FACIT-Fatigue:** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue.
Nota: nas colunas de Pegcetacoplana e Ravulizumabe, os valores entre parênteses representam o valor do braço Intervenção vs valor do braço eculizumabe. A diferença é calculada subtraindo-se o desempenho do eculizumabe do desempenho da intervenção.
[a] Resultado incremental da comparação pegcetacoplana sobre Eculizumabe no Estudo PEGASUS ajustado.
[b] Resultado incremental da comparação ravulizumabe sobre eculizumabe no Estudo ALXN1210-PNH-302 conforme média/proporção observada.
[c] Resultado da diferença frente ao braço controle eculizumabe.
Fonte: Elaborado com base em Bhak et al., 2021.[41]

6.3. Efeitos indesejáveis

Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

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

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

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

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

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

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

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

No estudo de comparação indireta de Wong et al., 2023, não foi observada diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que apresentaram MAVEs com pegcetacoplana *versus* ravulizumabe (p-valor=0,1540) ou eculizumabe (p-valor=0,3152). Nenhum paciente no braço pegcetacoplana apresentou hemólise de escape 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 (Tabela 8). [36,37]

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

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

Fonte: Elaborado com base em Wong et al., 2023. [36,37]

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; **LDH**: lactato desidrogenase; **MAVEs**: eventos adversos vasculares maiores.

Notas: Valores em negrito indicam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). O Tamanho de Amostra Efetiva após pareamento considera para a comparação pegcetacoplana vs. ravulizumabe o número de pacientes 24 vs. 125, respectivamente. Para a comparação pegcetacoplana vs. eculizumabe, foram avaliados os resultados para o número de pacientes 22 vs. 121, respectivamente.

Indivíduos *iC5 experienced* estáveis

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

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

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

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

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

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

Indivíduos *iC5 experienced* com resposta inadequada

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

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

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

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

EA: evento adverso; **NR**: Não reportado; **MAVE**: evento vascular adverso maior.
Fonte: Elaborado com base em Peffault de Latour et al., 2024.[11]

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

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

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

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

*No estudo PEGASUS, a hemólise de escape foi reportada como evento adverso, sem definição operacional pré-especificada no protocolo.
Fonte: Elaborado com base em Hillmen et al., 2021.[7]

7. AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA

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

CINeMA

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

GRADE

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

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

8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

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

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

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

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

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

Indivíduos *experienced* estáveis

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

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

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

Indivíduos *iC5 experienced* com resposta clínica inadequada

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

As evidências de comparações indiretas pegcetacoplana versus iptacopana e pegcetacoplana vs. ravulizumabe se limitam à efetividade, sem comparativo de efeitos indesejáveis. Em comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana, a diferença média de níveis de LDH e do escore FACIT-Fatigue não indicaram diferenças entre os braços de tratamento. Destaca-se que houve a impossibilidade de comparação dos desfechos primários originais dos estudos relacionados aos níveis de hemoglobina (desfechos primários).[39]

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

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

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

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

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

9. EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR

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

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

Estudos de extensão aberta 301 e 302 - Kulasekararaj (2021)[44], Schrezenmeier (2020)[45], Kulasekararaj (2022)[46], Kulasekararaj (2025)[47] e Kulasekararaj (2025)[48]

O ravulizumabe, um inibidor de C5 de longa duração, foi avaliado nos estudos 301 (pacientes *naive)* e 302 (pacientes *experienced*). No seguimento aberto do estudo 301, a normalização do LDH na semana 52 foi atingida por 43,5% do grupo Rav-Rav e 40,3% do grupo Ecu-Rav, enquanto a independência transfusional foi de 76,6% e 67,2%, respectivamente.[45] Já no estudo 302, com pacientes previamente estáveis, os desfechos na semana 52 foram equivalentes entre os grupos que mantiveram o ravulizumabe (Rav-Rav) e os que migraram do eculizumabe (Ecu-Rav), com taxas de independência transfusional de 86,5% vs. 83,2% e estabilização da hemoglobina de 81,2% vs. 81,1%, respectivamente.[44] A manutenção da eficácia foi confirmada na análise de dois anos de seguimento (OLE), na qual o

controle sustentado da hemólise (LDH ≤ 1,5x LSN) foi mantido por 90,6% dos pacientes *naive* e 94,7% da coorte experiente, com taxas de normalização de LDH de 48,2% e 56,5%, respectivamente.[46] Ademais, enquanto o eculizumabe apresentou eventos de escape associados a níveis de C5 livre ≥0,5µg/mL, nenhum evento de hemólise de escape sob tratamento com ravulizumabe foi relacionado à perda de controle do complemento.[44,45]

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

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

Quanto à análise *post hoc* dos estudos de fase III 301 e 302, foi caracterizada a prevalência e o impacto da hemólise extravascular clinicamente significativa (csEVH) em pacientes com HPN tratados com ravulizumabe ou eculizumabe. A csEVH foi definida pela presença de anemia sintomática (Hb < 9,5 g/dL) associada a uma contagem absoluta de reticulócitos ≥120×109/L. Os resultados demonstraram que a csEVH afeta de 20% a 25% dos pacientes sob inibição de C5, com prevalências no dia 183 de 23,2% (ravulizumabe) e 24,8% (eculizumabe) em pacientes *naïve* (Estudo 301), e de 20,2% e 21,3%, respectivamente, em pacientes iC5 *experienced* (Estudo 302). Na Semana 52 do estudo 302, a prevalência de csEVH foi de 21,1% para o grupo de ravulizumabe contínuo e 14,3% para o grupo que realizou o *switch* do eculizumabe. Apesar da ocorrência de csEVH, o controle da hemólise intravascular foi mantido, com níveis médios de LDH < 1,5x LSN. A fadiga nesses pacientes foi majoritariamente leve (65% a 79%) ou moderada, mantendo-se estável e com escores de FACIT-F próximos aos valores de normalidade da população geral. O estudo

concluiu que a csEVH não é uma condição fatal e que ambos os inibidores de C5 continuam a proporcionar benefícios clínicos e estabilidade na qualidade de vida, independentemente da presença de hemólise extravascular.[47,48]

Estudo COMPOSER - Roth (2023)[49]

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

Estudo PEGASUS - Peffault de Latour (2022)[50] **e Peffault de Latour (2024)** [51]

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

Durante o período do estudo, eventos de hemólise ocorreram em 24% (19 de 80) dos pacientes. Esses episódios incidiram com maior frequência naqueles com indicadores basais de doença de difícil controle antes da

troca, especificamente aqueles que já necessitavam de doses de eculizumabe superiores ao padrão recomendado na bula (53% dos pacientes no grupo com crises vs. 23% no grupo sem crises) ou que ainda mantinham atividade residual do sistema complemento, medida pelo teste CH50 detectável (74% dos pacientes que tiveram hemólise vs. 54% dos pacientes que não tiveram hemólise). Apesar disso, 65% das crises foram manejadas com sucesso sem a necessidade de interromper o tratamento. [50,51] Em análise post-hoc, dos pacientes com hemólise, 58,0% (11 de 19) precisaram de transfusão e 68,0% (13 de 19) tiveram aumento de dose de pegcetacoplana. Quanto à descontinuação, 5 pacientes (6,3%) descontinuaram o estudo devido à hemólise.[51]

Estudo de extensão 307 - Patriquin (2024)[52] e De Castro (2025)[53]

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

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

Em relação ao perfil de segurança, eventos adversos graves foram reportados em 55,3% (73 de 132) dos pacientes na coorte conjunta, sendo classificados pelos investigadores como relacionados à pegcetacoplana em 4,5% (6 de 132) dos casos. Em até 3 anos de seguimento, 37 (28,0%) pacientes apresentaram episódios de hemólise de escape confirmados laboratorialmente, sendo 27,5% na coorte PEGASUS (22 de 80) e 28,8% na coorte PRINCE (15 de 52). A maioria dos pacientes acometidos (64,9%) relatou apenas um episódio ao longo do acompanhamento. Três pacientes da coorte PEGASUS descontinuaram o estudo em decorrência desses eventos e 10 pacientes transicionaram para um estudo de intensificação de dose de pegcetacoplana para manejo agudo da hemólise. Quatro eventos trombóticos foram registrados em três pacientes (2,3%) da coorte PEGASUS, todos considerados não relacionados ao tratamento. Não foram reportados casos de infecções meningocócicas ou óbitos relacionados ao medicamento.[53]

Estudo de extensão eculizumabe - Hillmen (2007)[54]

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

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

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

10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

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

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

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

10.1.1. Descrição do modelo

A ACM foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS. O Quadro 16 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelos pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

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

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

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

Fonte: elaboração própria

10.1.2. Premissas consideradas no modelo

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

Tabela 11. Faixas de peso dos pacientes com HPN*

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

* Nota: ver informações retificadas na Tabela 53, apresentada no início do item "20. Consulta Pública"

10.1.3. Custos

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

Insta salientar que, considerando a existência de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o eculizumabe e a perspectiva de alterações na dinâmica de mercado decorrentes da expiração da patente e da entrada de biossimilares a partir de 2027, espera-se uma redução futura do preço do medicamento. Entretanto, o preço a ser praticado no âmbito da PDP não se encontra disponível publicamente, por estar protegido por sigilo industrial e comercial, nos termos do art. 22 da Lei nº 12.527/2011 e da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017, tornando-se público apenas na Fase 3 da PDP, por ocasião das aquisições efetivas.

Diante da indisponibilidade desse valor e com o objetivo de incorporar às análises as incertezas relacionadas à trajetória futura do preço do eculizumabe, foram considerados, nas avaliações de custos e de impacto orçamentário, três cenários de preço para a tecnologia comparadora de referência.

O primeiro cenário considerou o preço atualmente praticado pelo Ministério da Saúde, de R$ 15.081,70 por frasco, conforme o contrato de aquisição mais recente firmado pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/MS).

O segundo cenário considerou um preço prospectivo para o eculizumabe biossimilar de R$ 11.421,13 por frasco, estimado a partir do PMVG 18% do medicamento de referência (R$ 23.794,03). Para sua obtenção, foi aplicada uma redução inicial de 20%, correspondente ao percentual observado após a entrada de biossimilares no mercado, associada à manutenção do desconto comercial médio de 40% observado nas aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde.

O terceiro cenário considerou o menor preço internacional identificado para o eculizumabe biossimilar, de R$ 6.918,90 por frasco. Esse valor foi obtido por meio de busca sistematizada realizada pelo Ministério da Saúde na base Cortellis (Global Pricing Trends do Cortellis Product Intelligence), em 16 de março de 2026, que identificou como menor cotação pública de reembolso regulatório o preço do Bekemv® (Amgen), frasco-ampola de 300 mg (10 mg/mL), registrado na Bulgária por USD 1.383,78, equivalente a R$ 6.918,90.

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

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

Conforme os esquemas terapêuticos previstos em bula para o os inibidores de C5 descritos no Quadro 17, foram calculados o número de doses anuais e os custos diretos com aquisição e administração dos medicamentos, descritos nas Tabelas 12 e 13.

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

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

Fonte: elaboração própria

Tabela 12. Doses de tratamento anuais

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

Fonte: elaboração própria

Tabela 13. Custos anuais de tratamento

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

Fonte: elaboração própria

10.1.4. Resultados

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

- Cenário base: preço atual do eculizumabe
- Cenário alternativo 1: possível preço do eculizumabe biossimilar
- Cenário alternativo 2: menor preço internacional do eculizumabe

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

Cenário base (preço atual do eculizumabe)

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

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

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

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

Quadro 18. Resultado da ACM caso base

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

Fonte: elaboração própria

Cenário alternativo 1: possível preço do eculizumabe biossimilar

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

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

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

Quadro 19. Resultado da ACM cenário 1

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

Fonte: elaboração própria

Cenário alternativo 2: menor preço internacional do eculizumabe

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

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

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

Quadro 20. Resultado da ACM cenário 2

		1º ANO DE TRATAMENTO	2º ANO DE TRATAMENTO
OPERAÇÃO			
Ravulizumabe -	eculizumabe	R$ 724.577,06	R$ 500.651,47
Crovalimabe -	eculizumabe	R$ 658.834,92	R$ 433.610,00

Fonte: elaboração própria

10.1.5. Limitações

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

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

10.2.1. Descrição do modelo

Para os inibidores proximais da via alternativa do complemento (C3), foi elaborada uma análise de custo-utilidade (ACU) para comparar as tecnologias iptacopana e pegcetacoplana no tratamento da HPN em indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada.

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

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

Parâmetro	Especificação
Tipo de avaliação	Custo-utilidade
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Iptacopana X pegcetacoplana

Parâmetro	Especificação
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com histórico de tratamento para HPN e nível de hemoglobina menor que 10 g/dL e que não se encontravam sob transfusão no baseline.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade
Dados de eficácia	Probabilidades de transição estimadas por meio de Hakimi et al., 2022[56]
Horizonte temporal	*Lifetime*
Taxa de desconto	5%
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foram utilizados valores do SIGTAP, preços propostos para incorporação em dossiês dos demandantes e contratos de compras firmados entre empresas fabricantes dos medicamentos e o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do MS
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R$)
Método de modelagem	Modelo de Markov
Pressupostos do modelo	Todos os pacientes entrariam na coorte hipotética no estado de saúde definido como sem transfusão e com anemia; para os pacientes no estado de saúde com transfusão foram definidas probabilidades de transição iguais para ambos os medicamentos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística – Método de Monte Carlo

Fonte: elaboração própria

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

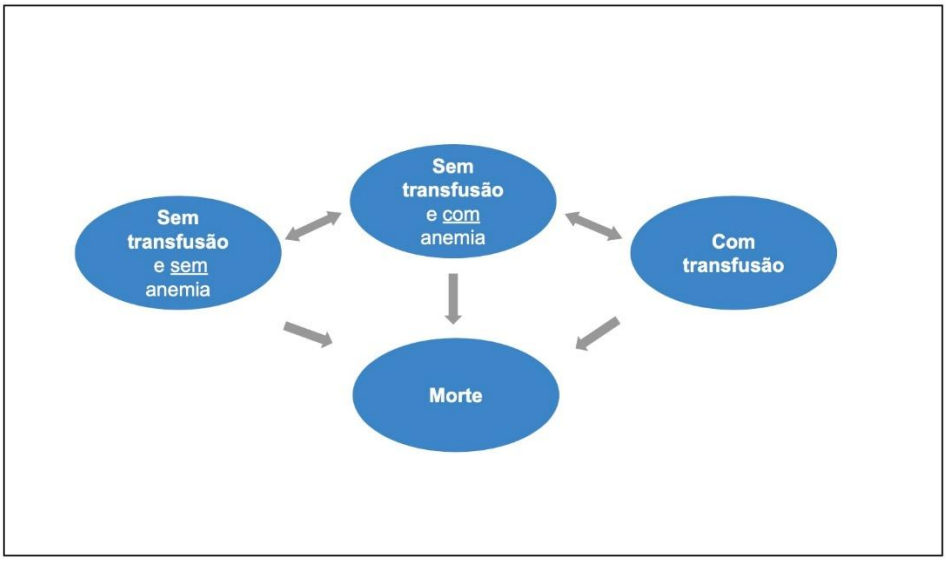


Figura 2. Estados de saúde e dinâmica de transição dos pacientes no modelo de ACU elaborado

Fonte: elaboração própria

O modelo se baseou nos estudos pivotais APPLY-PHN[11] e PEGASUS[7], de iptacopana e pegcetacoplana, respectivamente. Estudos de extensão e post-hoc do PEGASUS foram também considerados[50,57].

Foram identificadas diferenças importantes entre os estudos pivotais dos dois medicamentos. Dentre elas, destaca-se que o estudo APPLY-PHN selecionou pacientes com menos que 10 g/dL de hemoglobina, enquanto o estudo PEGASUS incluiu pacientes com até 10,5g/dL de hemoglobina. Além disso, os resultados reportados na primeira publicação do estudo APPLY-PHN foram avaliados em 24 semanas, diferentemente do PEGASUS, que adotou um horizonte de 16 semanas. Com o objetivo de reduzir incertezas, o grupo elaborador do modelo econômico explorou as publicações relacionadas aos estudos na intenção de harmonizar as características populacionais (restrição populacional) e tempo para avaliação dos desfechos de interesse à ACU (harmonização temporal). Esse trabalho originou uma amostra específica a ser utilizada nesta ACU.

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

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

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

10.2.2. Premissas consideradas no modelo

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

Considerou-se que todos os indivíduos da amostra inicial do estudo se encontravam no estado de saúde “sem transfusão e com anemia”. Esta premissa foi adotada para dar igualdade de condições aos pacientes das amostras dos dois estudos e, no caso do modelo, para condizer com o perfil dos pacientes candidatos ao uso de uma ou outra tecnologia no SUS, que são os que falharam ao tratamento com o uso de inibidores de C5.

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

A partir da amostra de pacientes definida para esta ACU, foram definidas as probabilidades de controle de hemoglobina, ocorrência de transfusão e hemólise de acordo com os estudos APPLY-PHN e PEGASUS. A Tabela 14 apresenta os valores obtidos através da literatura relacionada.

Tabela 14. Valores obtidos por meio da literatura selecionada

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

Fonte: elaboração própria

Dos estudos utilizados para a composição da amostra desta ACU, foi possível extrair as probabilidades de transição de indivíduos que se encontravam inicialmente no estado de saúde “sem transfusão e com anemia”. De acordo com as premissas desta ACU, os indivíduos que se encontravam no estado “com transfusão” poderiam transitar para outros estados com base em probabilidades definidas pelo grupo elaborador desta ACU. O Quadro 22 reúne as probabilidades de transição para cada uma das tecnologias comparadas neste modelo econômico.

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

IPTACOPANA					
	Sem transfusão e sem anemia	**Sem transfusão e com anemia**	**Com transfusão**	**Óbito**	**Referência**
Sem transfusão e sem anemia	92,9%	7,1%	0,0%	0,0%	Dossiê do demandante
Sem transfusão e com anemia	69,0%	27,8%	3,6%	0,0%	Peffault de Latour et al., 2024[11]
Com transfusão	60,0%	30,0%	10,0%	0,0%	Premissa do modelo
PEGCETACOPLANA					
	Sem transfusão e sem anemia	**Sem transfusão e com anemia**	**Com transfusão**	**Óbito**	**Referência**
Sem transfusão e sem anemia	96,9%	3,1%	0,0%	0,0%	Dossiê do demandante
Sem transfusão e com anemia	34,1%	51,2	14,7%	0,0%	Panse et al., 2021[57]; Hillmen et al., 2024[7]; Peffault de Latour et al., 2022[50]
Com transfusão	60,0%	30,0%	10,0%	0,0%	Premissa do modelo

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

Fonte: elaboração própria

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

Esta ACU extrapolou a utilidade 0,808 do estado "sem transfusão e hemoglobina ≥10,5 g/dL" do estudo de Hakimi e colaboradores (2022)[56] para o estado "sem transfusão e sem anemia" desta AIO. Além disso, considerou-se que os estados de saúde de Hakimi e colaboradores (2022) "sem transfusão e hemoglobina <10,5 g/dL" e "transfusão necessária" seriam equivalentes aos estados de saúde desta "sem transfusão e com anemia" e "com transfusão" desta AIO, respectivamente. A equivalência fez o grupo elaborador utilizar os mesmos valores de utilidades definidos nesta publicação. O Quadro 23 resume os valores de utilidade definidos para cada estado de saúde desta ACU.

Considerou-se que, na ocorrência de hemólise, seria aplicado um valor de desutilidade. Esse valor seria de -0,11 que foi extraído do estudo de O`Connnell e colaboradores (2020)[59]. O quadro 23 destaca o valor de desutilidade utilizado nesta ACU.

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

Valores		Referência
Utilidade		
Sem transfusão e sem anemia	**0,808**	**Hakimi e colaboradores (2022)[56]**
Sem transfusão e com anemia	**0,738**	
Com transfusão	**0,695**	
Desutilidade		
Hemólise	**-0,11**	**O`Connnell e colaboradores (2020)[59]**

Fonte: elaboração própria

10.2.4. Custos

Para calcular os custos com os tratamentos foram considerados os custos com aquisição e administração de iptacopana e pegcetacoplana. A bula indicando a posologia de cada tecnologia foi consultada para definir a quantidade de frascos a ser utilizada por paciente. Os custos com aquisição dos medicamentos foram baseados nos preços propostos pelos demandantes em cada uma de suas propostas de incorporação. Os custos com administração dos medicamentos, quando aplicável, foram baseados no SIGTAP. O Quadro 24 apresenta os esquemas terapêuticos utilizados para o cálculo dos custos anuais com os tratamentos incluídos na ACM. O Quadro 25 apresenta os custos anuais com aquisição e administração dos medicamentos envolvidos na ACU.

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

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Fonte: elaboração própria. Nota: custos de aquisição.

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

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

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Custos de acompanhamento	Qtd/ano	Código SIGTAP	Valor unitário	Valor unitário (Qtd/ano)
Hemograma	4	02.02.02.038-0 - Hemograma completo	R$ 4,11	R$ 16,44
Contagem de reticulócitos	4	02.02.02.003-7 - Contagem de reticulócitos	R$ 2,73	R$ 10,92

Dosagem de LDH	4	02.02.01.036-8 - Dosagem de desidrogenase lática	R$ 3,68	R$ 14,72
Haptoglobina	4	02.02.01.049-0 - Dosagem de haptoglobina	R$ 3,68	R$ 14,72
Ureia	1	02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia	R$ 1,85	R$ 1,85
Creatinina	1	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	R$ 1,85	R$ 1,85
Ferritina	1	02.02.01.038-4 - Dosagem de ferritina	R$ 15,59	R$ 15,59
Ferro	1	02.02.01.039-2 - Dosagem de ferro sérico	R$ 3,51	R$ 3,51
Capacidade total de ligação de ferro	1	02.02.01.002-3 - Determinação de capacidade de fixação do ferro	R$ 2,01	R$ 2,01
Imunofenotipagem por CF	1	02.02.03.023-7 - Imunofenotipagem de hemopatias malignas (por marcador)	R$ 80,00	R$ 80,00
Consulta	4	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R$ 10,00	R$ 40,00
Total anual				R$ 201,61
Total a cada 4 meses (112 dias)				R$ 67,20

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

Fonte: elaboração própria

10.2.5. Resultados

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

Quadro 28. Resultado da análise de custo-utilidade

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

Fonte: elaboração própria

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

10.2.6. Análises de sensibilidade

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

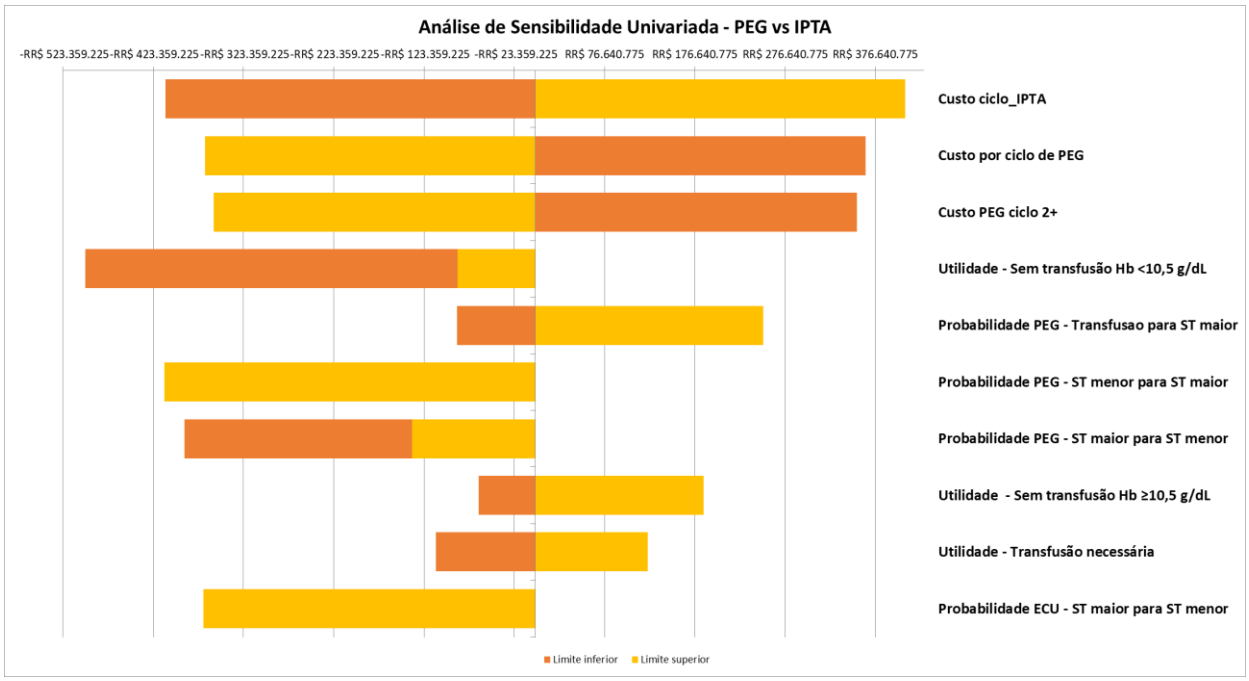


Figura 3. Gráfico de tornado com o resultado da análise de sensibilidade determinística
Legenda: CT: sem transfusão; IPTA: iptacopana; VPEG: pegcetacoplana; STCA: sem transfusão e com anemia; STSA: sem transfusão e sem anemia.
Fonte: elaboração própria

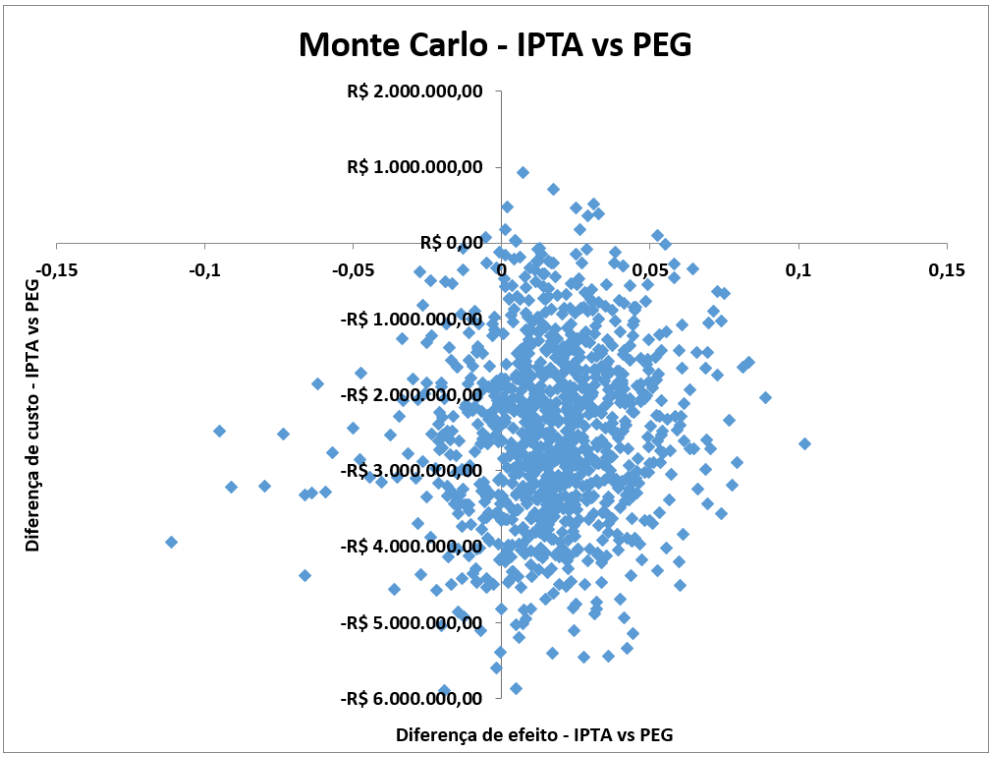


Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística
Fonte: elaboração própria

10.2.7. Limitações

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

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

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

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

relacionados ao tratamento e eventos trombóticos, já que os eventos não ocorreram nas primeiras publicações dos estudos.

11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

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

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

11.1. Metodologia e parâmetros utilizados

11.1.1. Estimativa da população elegível

Incidência

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

Entretanto, considerando que estimativas globais podem não refletir adequadamente o contexto epidemiológico brasileiro, procedeu-se à calibração da incidência com base em dados nacionais. Para isso, foram utilizados como referência a prevalência estimada por demanda aferida apresentada na Nota Técnica nº 654/2025[64]

da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CGCEAF) do DAF/SECTICS/MS (ano-base 2023), bem como dados administrativos da base da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS) referentes ao período de 2023 a 2025. A partir da integração dessas fontes, foi estimada uma taxa de incidência ajustada de 0,00004%, adotada no caso base, de modo a garantir maior aderência da modelagem à realidade observada no SUS.

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

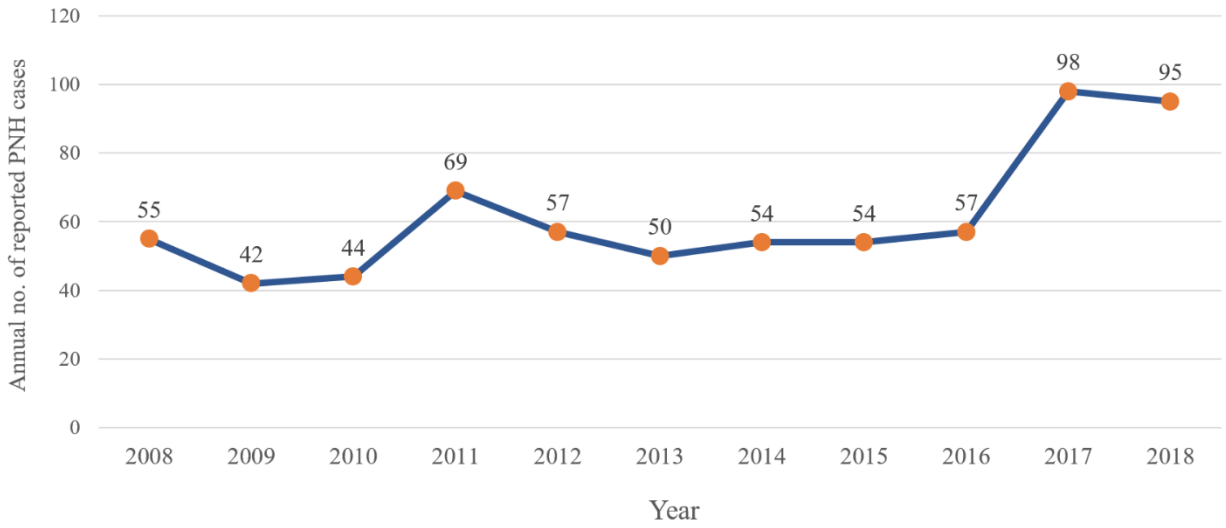


Figura 5. Casos de HPN reportados entre 2008 e 2018 no Brasil
Fonte: retirado de Gualandro e colaboradores (2023)[2]

Conforme descrito no PCDT da HPN[1], são contemplados os indivíduos que apresentem a HPN na sua forma hemolítica. As evidências clínicas disponíveis indicam que a porcentagem de pacientes com a forma hemolítica clássica varia entre 47% e 55%[65,66]. Uma coorte retrospectiva realizada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo estimou uma porcentagem de 48% de indivíduos do grupo hemolítico, a partir de dados coletados entre os anos de 2006 e 2019[67]. Já a coorte retrospectiva realizada pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 2000 e 2019, identificou 55% de indivíduos do grupo hemolítico em um grupo de 167 pacientes[68]. Dados preliminares de um estudo conduzido por Justino e colaboradores (2024) com 338 pacientes com HPN coletados em cinco centros brasileiros indicaram uma taxa de 52% de indivíduos do grupo

hemolítico[69]. Nesse contexto, foi adotada a taxa de 52% sobre a incidência para estimar a população elegível do grupo dos indivíduos *naive*. As variações para a proporção de pacientes do grupo hemolítico também foram consideradas na análise de sensibilidade.

Prevalência

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

Segundo as informações fornecidas, em 2024 havia 583 pacientes em uso do eculizumabe no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (Figura 6). Em 2025, este número aumentou para 589 pacientes.

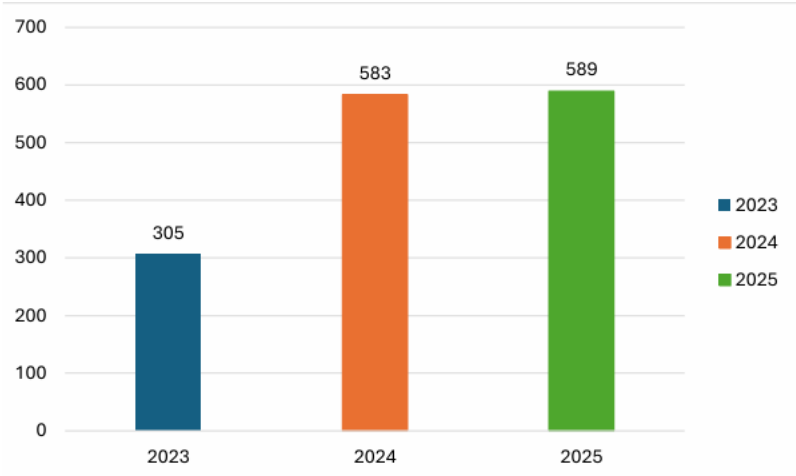


Figura 6. Total de pacientes por ano em uso do eculizumabe no âmbito do CEAF
Fonte: Nota Técnica nº 654/2025 da CGCEAF/DAF/SECTICS/MS.

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

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

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

Resposta ao tratamento

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

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

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

Quadro 29. Classificação da resposta hematológica a inibidores do complemento conforme Risitano e colaboradores (2019)[76]

Classificação	Transfusão sanguínea	Hemoglobina	LDH	Contagem absoluta de reticulócitos
Resposta completa	Nenhuma	≥ 12 g/dL	≤ 1,5x ULN	e ≤ 150.000/µL
Resposta maior	Nenhuma	≥ 12 g/dL	> 1,5x ULN	ou >150.000/µL
Boa resposta	Nenhuma	≥ 10 e < 12 g/dL	A. ≤ 1,5x ULN	Excluir falência da medula óssea

Classificação	Transfusão sanguínea	Hemoglobina	LDH	Contagem absoluta de reticulócitos
			B. > 1.5x ULN	
Resposta parcial	Nenhuma ou ocasional (≤ 2 a cada 6 meses)	≥ 8 e < 10 g/dL	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Excluir falência da medula óssea
Resposta menor	Nenhuma ou ocasionalmente (≤ 2 a cada 6 meses) Regular (3 - 6 a cada 6 meses) Redução de ≥ 50%	< 8 g/dL < 10 g/dL < 10 g/dL	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Excluir falência da medula óssea
Sem resposta	Regular (> 6 a cada 6 meses)	< 10 g/dL	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Excluir falência da medula óssea

Nota: A e B indicam subcategorias sem ou com hemólise intravascular significativa residual, respectivamente. Fonte: adaptado de Risitano e colaboradores (2019)[75].

Essa classificação foi aplicada a uma coorte retrospectiva de pacientes com HPN em uso de eculizumabe, conduzida por Debureaux e colaboradores (2021)[76] em seis centros de referência internacionais. A resposta hematológica ao eculizumabe foi avaliada aos 6, 12 e nos últimos seis meses de tratamento para os pacientes com acompanhamento suficiente e registro completo (n = 127, 79%). Conforme a análise, 11,8% dos pacientes apresentaram resposta menor ou nenhuma resposta ao término do estudo e 26,8% apresentaram resposta parcial.

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

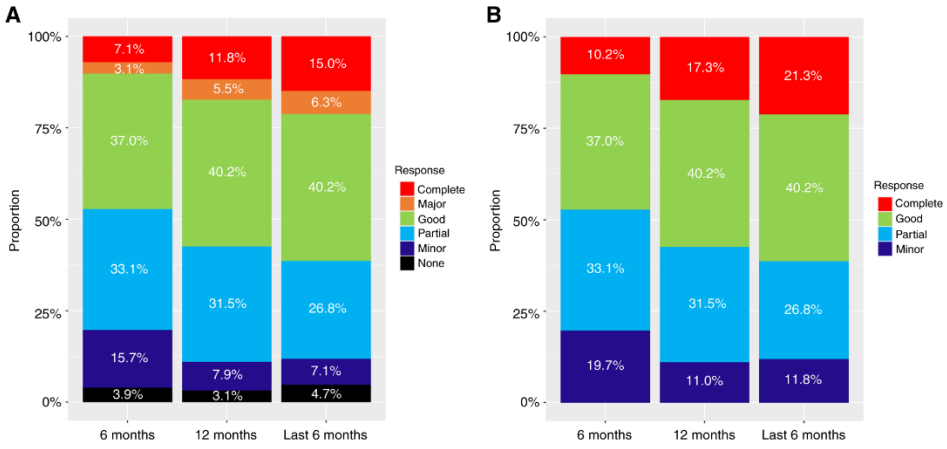


Figura 7. Resposta hematológica ao tratamento com eculizumabe no estudo de Debureaux e colaboradores (2021)[76].

Fonte: adaptado de Debureaux e colaboradores (2021) [76]

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

Tabela 15. Parâmetros de hemoglobina e independência transfusional no estudo de Debureaux e colaboradores (2021) [77]

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

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

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

11.1.2. Estimativa de custos e recursos

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

Para o eculizumabe foram estimados três preços distintos:

(i) Preço base (preço atual praticado pelo Ministério da Saúde): R$ 15.081,70

(ii) Preço alternativo 1 (possível preço do biossimilar): R$ 11.421,13

(iii) Preço alternativo 2 (menor preço internacional): R$ 6.918,90

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

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

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

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

11.2. Resultados

11.2.1. Inibidores de C5 em indivíduos *naive*

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Novos pacientes (incidentes - *naive*)	45	45	45	46	46

Market share

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

Em cada ano, os pacientes incidentes são distribuídos entre as tecnologias conforme o *market share*, e aqueles que iniciaram tratamento em anos anteriores são incorporados aos grupos *experienced* estáveis e *experienced* com resposta inadequada no modelo e continuam gerando custos nos ciclos subsequentes (manutenção). Desse modo, são considerados somente os custos dos pacientes novos neste grupo.

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

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

Fonte: Elaboração própria.

Em todos os cenários, a população foi definida a partir de pacientes incidentes anuais. Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas com base em três condições distintas de preço para o eculizumabe (preço atual praticado pelo Ministério da Saúde, possível preço do biossimilar e menor preço internacional). Essa abordagem buscou capturar a incerteza associada ao custo do comparador, considerando a expectativa de redução de preços ao longo do tempo em função de diferentes condições de aquisição no sistema de saúde. Tais variações podem ocorrer em virtude da entrada de biossimilares no mercado e da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que podem resultar em reduções progressivas de preço ao longo do tempo. Para cada condição de preço, estimou-se os custos de tratamento (custos com aquisição e administração) dos cenários de referência (Tabela 20) e propostos (Tabela 21 e Tabela 22).

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Eculizumabe (preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)	R$ 56.331.028,35	R$ 56.331.028,35	R$ 56.331.028,35	R$ 57.582.828,98	R$ 57.582.828,98	**R$ 284.158.743,01**
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 43.606.772,72	R$ 43.606.772,72	**R$ 215.189.943,64**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 25.842.970,35	R$ 25.842.970,35	R$ 25.842.970,35	R$ 26.417.258,58	R$ 26.417.258,58	**R$ 130.363.428,21**

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Crovalimabe	R$ 17.263.724,10	R$ 19.729.970,40	R$ 22.196.216,70	R$ 25.895.586,15	R$ 28.361.832,45	**R$ 113.447.329,80**
Eculizumabe (preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)	R$ 38.805.819,53	R$ 36.302.218,27	R$ 33.798.617,01	R$ 31.295.015,75	R$ 28.791.414,49	**R$ 168.993.085,05**
Eculizumabe ((possível preço do biossimilar)	R$ 29.387.172,92	R$ 27.491.226,28	R$ 25.595.279,64	R$ 23.699.333,00	R$ 21.803.386,36	**R$ 127.976.398,20**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 17.802.935,13	R$ 16.654.358,67	R$ 15.505.782,21	R$ 14.357.205,75	R$ 13.208.629,29	**R$ 77.528.911,05**

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Ravulizumabe	R$ 18.184.114,06	R$ 20.781.844,64	R$ 23.379.575,22	R$ 27.276.171,09	R$ 29.873.901,67	**R$ 119.495.606,68**
Eculizumabe (preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)	R$ 38.805.819,53	R$ 36.302.218,27	R$ 33.798.617,01	R$ 31.295.015,75	R$ 28.791.414,49	**R$ 168.993.085,05**
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 29.387.172,92	R$ 27.491.226,28	R$ 25.595.279,64	R$ 23.699.333,00	R$ 21.803.386,36	**R$ 127.976.398,20**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 17.802.935,13	R$ 16.654.358,67	R$ 15.505.782,21	R$ 14.357.205,75	R$ 13.208.629,29	**R$ 77.528.911,05**

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

Cenário proposto 1 – incorporação de crovalimabe

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

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

Os resultados da AIO demonstraram que a incorporação do crovalimabe apresenta comportamento distinto a depender do nível de preço do eculizumabe. Para o preço atual, estima-se uma economia de R$ 1.718.328,16. Com a redução de preço do eculizumabe biossimilar, a incorporação do crovalimabe resultou em impacto orçamentário incremental de R$ 26.233.784,36. Já no cenário com menor preço internacional, o impacto acumulado foi de R$ 60.612.812,64 (Tabela 23).

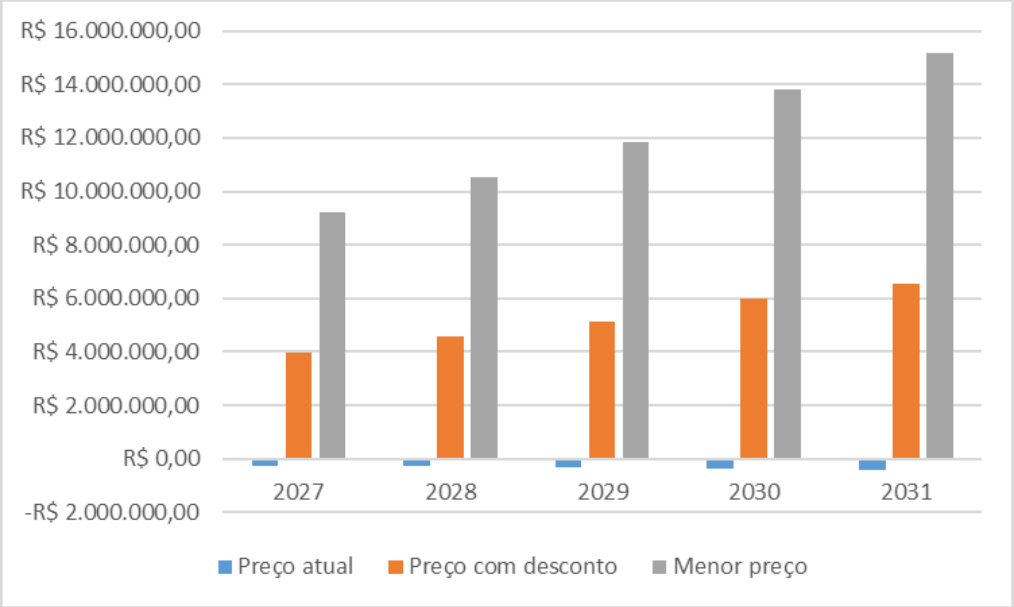


Figura 8. Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes *naive*

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

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

Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 43.606.772,72	R$ 43.606.772,72	**R$ 215.189.943,64**
Cenário proposto 1	R$ 46.650.897,02	R$ 47.221.196,68	R$ 47.791.496,34	R$ 49.594.919,15	R$ 50.165.218,81	**R$ 241.423.728,00**
Impacto incremental	**R$ 3.992.097,62**	**R$ 4.562.397,28**	**R$ 5.132.696,94**	**R$ 5.988.146,43**	**R$ 6.558.446,09**	**R$ 26.233.784,36**

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

Fonte: elaboração própria.

Cenário proposto 2 – manutenção da incorporação do ravulizumabe

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

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

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

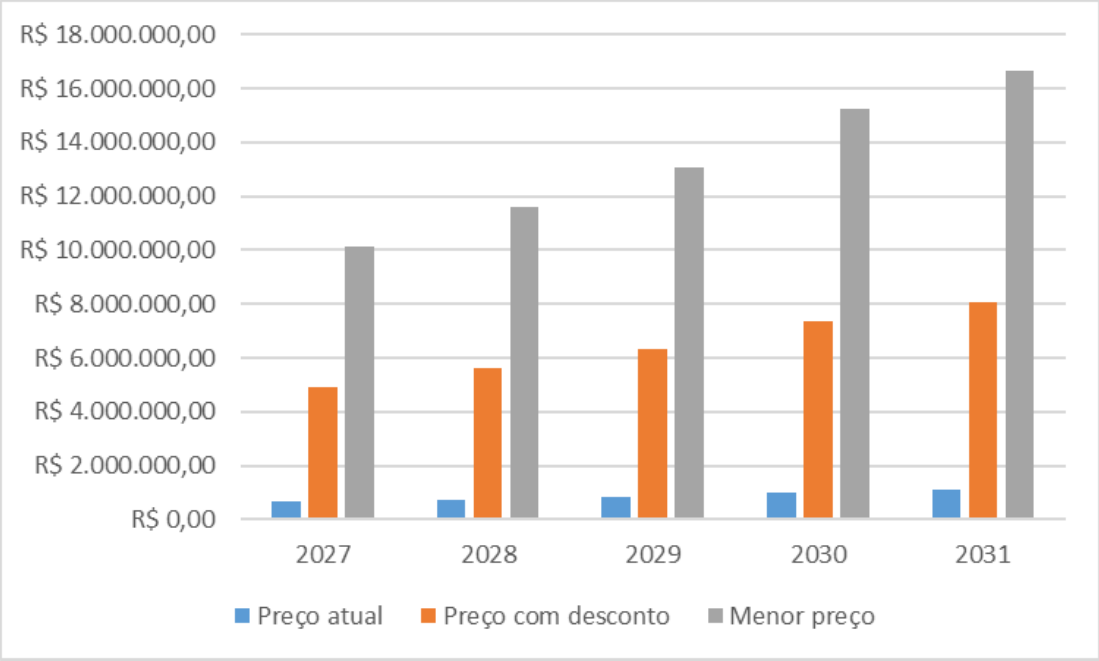


Figura 9. Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes *naive*

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

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 56.331.028,35	R$ 56.331.028,35	R$ 56.331.028,35	R$ 57.582.828,98	R$ 57.582.828,98	**R$ 284.158.743,01**
Cenário proposto 2	R$ 56.989.933,59	R$ 57.084.062,91	R$ 57.178.192,23	R$ 58.571.186,84	R$ 58.665.316,16	**R$ 288.488.691,73**
Impacto incremental	**R$ 658.905,24**	**R$ 753.034,56**	**R$ 847.163,88**	**R$ 988.357,86**	**R$ 1.082.487,18**	**R$ 4.329.948,72**

Preço alternativo 1 (Possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 42.658.799,40	R$ 43.606.772,72	R$ 43.606.772,72	**R$ 215.189.943,64**
Cenário proposto 2	R$ 47.571.286,98	R$ 48.273.070,92	R$ 48.974.854,86	R$ 50.975.504,09	R$ 51.677.288,03	**R$ 247.472.004,88**
Impacto incremental	**R$ 4.912.487,58**	**R$ 5.614.271,52**	**R$ 6.316.055,46**	**R$ 7.368.731,37**	**R$ 8.070.515,31**	**R$ 32.282.061,24**

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

A população de pacientes *iC5 experienced* foi estimada por meio de um modelo de coorte acumulativa, no qual o estoque inicial (2026) foi obtido da Nota técnica nº 654/2025[64]. Sobre essa população, aplicou-se uma taxa de 61,4% na coorte do primeiro ano do horizonte temporal (2027), correspondente à proporção de pacientes que apresentam resposta adequada ao tratamento com inibidores de C5 (*iC5 experienced estáveis)*, conforme descrito por Debureaux e colaboradores (2021)[76] (Tabela 25). As coortes subsequentes incorporam, anualmente, a transição de pacientes incidentes (*naive*) para o estado de manutenção, sendo também aplicado sob este grupo a taxa de resposta adequada. Esses pacientes passam a compor o grupo *experienced* de acordo com o mesmo padrão de distribuição de *market share* adotado para a população *naive*. Os pacientes *iC5 experienced* que não apresentam resposta adequada ao tratamento são abordados no item 11.2.3.

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes prevalentes (*iC5 experienced* estáveis)	362	390	418	446	475

Market share

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria

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

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Eculizumabe (preço atual praticado pelo MS)	R$ 425.846.881,20	R$ 458.785.314,00	R$ 491.723.746,80	R$ 524.662.179,60	R$ 558.776.985,00	**R$ 2.459.795.106,60**
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 322.487.026,68	R$ 347.430.774,60	R$ 372.374.522,52	R$ 397.318.270,44	R$ 423.152.866,50	**R$ 1.862.763.460,74**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 195.361.988,00	R$ 210.472.860,00	R$ 225.583.732,00	R$ 240.694.604,00	R$ 256.345.150,00	**R$ 1.128.458.334,00**

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Crovalimabe	R$ 134.410.423,35	R$ 136.977.656,10	R$ 167.409.299,25	R$ 199.527.671,25	R$ 235.799.018,40	**R$ 874.124.068,35**
Eculizumabe (preço atual praticado pelo MS)	R$ 297.622.267,80	R$ 297.622.267,80	R$ 294.093.150,00	R$ 288.211.287,00	R$ 278.800.306,20	**R$ 1.456.349.278,80**
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 225.384.579,42	R$ 225.384.579,42	R$ 222.712.035,00	R$ 218.257.794,30	R$ 211.131.009,18	**R$ 1.102.869.997,32**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 136.537.522,00	R$ 136.537.522,00	R$ 134.918.500,00	R$ 132.220.130,00	R$ 127.902.738,00	**R$ 668.116.412,00**

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031	Total
Ravulizumabe	R$ 141.576.316,61	R$ 146.144.146,87	R$ 178.652.776,26	R$ 212.983.516,77	R$ 251.734.098,98	**R$ 931.090.855,49**
Eculizumabe (preço atual praticado pelo MS)	R$ 297.622.267,80	R$ 297.622.267,80	R$ 294.093.150,00	R$ 288.211.287,00	R$ 278.800.306,20	**R$ 1.456.349.278,80**
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 225.384.579,42	R$ 225.384.579,42	R$ 222.712.035,00	R$ 218.257.794,30	R$ 211.131.009,18	**R$ 1.102.869.997,32**
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 136.537.522,00	R$ 136.537.522,00	R$ 134.918.500,00	R$ 132.220.130,00	R$ 127.902.738,00	**R$ 668.116.412,00**

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

Cenário proposto 1 – incorporação de crovalimabe

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

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

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

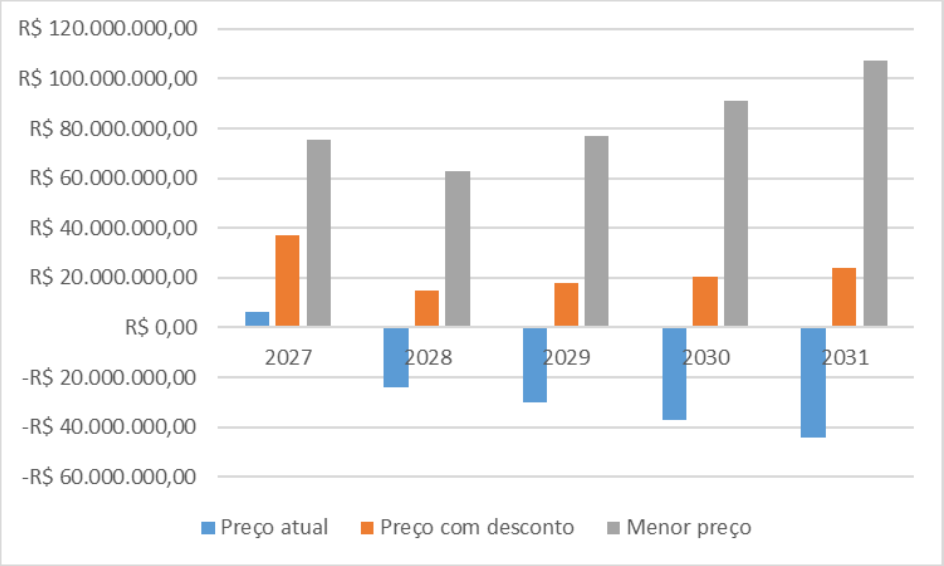


Figura 10. Impacto orçamentário da incorporação de crovalimabe em pacientes iC5 experienced estáveis

Cenário proposto 2 – manutenção da incorporação de ravulizumabe

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

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

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

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

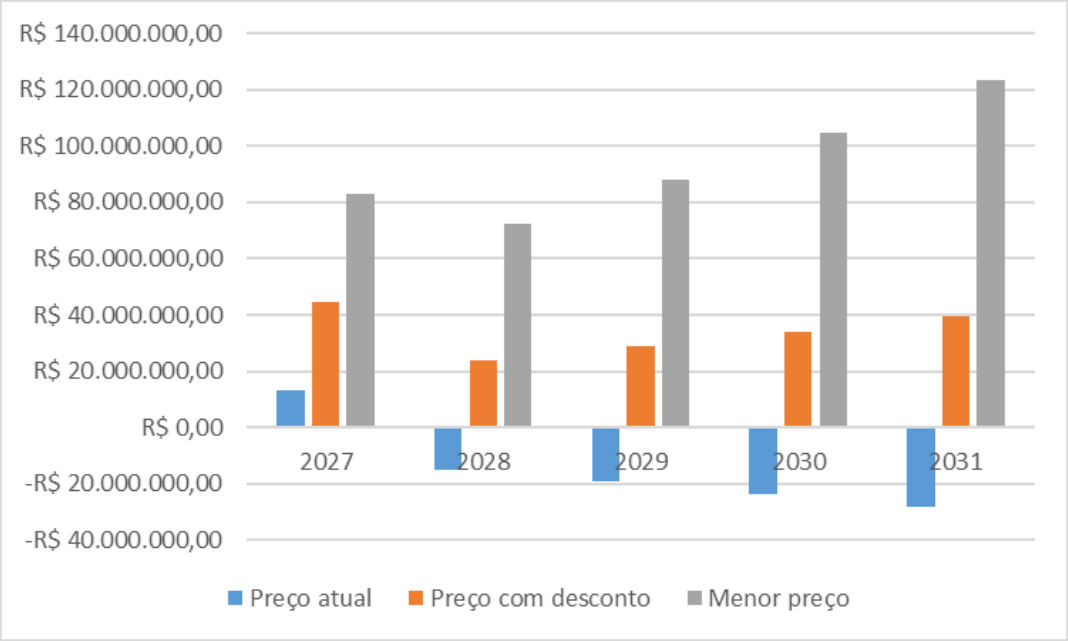


Figura 11. Impacto orçamentário da incorporação de ravulizumabe em pacientes iC5 *experienced* estáveis

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

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo MS)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 425.846.881,20	R$ 458.785.314,00	R$ 491.723.746,80	R$ 524.662.179,60	R$ 558.776.985,00	R$ 2.459.795.106,60
Cenário proposto	R$ 432.032.691,15	R$ 434.599.923,90	R$ 461.502.449,25	R$ 487.738.958,25	R$ 514.599.324,60	R$ 2.330.473.347,15
Impacto incremental	**R$ 6.185.809,95**	**-R$ 24.185.390,10**	**-R$ 30.221.297,55**	**-R$ 36.923.221,35**	**-R$ 44.177.660,40**	**-R$ 129.321.759,45**
Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 322.487.026,68	R$ 347.430.774,60	R$ 372.374.522,52	R$ 397.318.270,44	R$ 423.152.966,50	R$ 1.862.763.460,74
Cenário proposto	R$ 359.759.002,77	R$ 362.362.235,52	R$ 390.121.334,25	R$ 417.785.465,55	R$ 446.930.027,58	R$ 1.976.994.065,67
Impacto incremental	**R$ 37.307.976,09**	**R$ 14.931.460,92**	**R$ 17.746.811,73**	**R$ 20.467.195,11**	**R$ 23.777.161,08**	**R$ 114.230.604,93**
Preço alternativo 2 (menor preço internacional do eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 195.361.988,00	R$ 210.472.860,00	R$ 225.583.732,00	R$ 240.694.604,00	R$ 256.345.150,00	R$ 1.128.458.334,00
Cenário proposto	R$ 270.947.945,35	R$ 273.515.178,10	R$ 302.327.799,25	R$ 331.747.801,25	R$ 363.701.756,40	R$ 1.542.240.480,35
Impacto incremental	**R$ 75.585.957,35**	**R$ 63.042.318,10**	**R$ 76.744.067,25**	**R$ 91.053.197,25**	**R$ 107.356.606,40**	**R$ 413.782.146,35**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Pacientes prevalentes (*iC5 experienced* com resposta inadequada)	228	246	264	282	300

Market share

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11.2.3.1. Cenário proposto 1 - Incorporação de iptacopana

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

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

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

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

Já considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, o impacto incremental variou de R$ 10.082.353,85 a R$ 30.625.331,46 ao longo do período analisado, com impacto acumulado de R$ 99.196.187,50.

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

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

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 268.506.559,32	R$ 289.704.445,58	R$ 310.902.331,85	R$ 332.100.218,11	R$ 353.298.104,37	R$ 1.554.511.659,23
Cenário proposto 1	R$ 258.887.725,43	R$ 275.879.119,19	R$ 292.466.088,90	R$ 308.354.981,18	R$ 323.963.299,23	R$ 1.459.551.213,93
Impacto incremental	**-R$ 9.618.833,89**	**-R$ 13.825.326,39**	**-R$ 18.436.242,95**	**-R$ 23.745.236,93**	**-R$ 29.334.805,14**	**-R$ 94.960.445,30**

Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 203.406.982,44	R$ 219.465.428,42	R$ 235.523.874,41	R$ 251.582.320,39	R$ 267.640.766,37	R$ 1.177.619.372,03
Cenário proposto 1	R$ 213.489.336,29	R$ 233.907.023,57	R$ 254.776.860,18	R$ 276.376.241,66	R$ 298.266.097,83	R$ 1.276.815.559,53
Impacto incremental	**R$ 10.082.353,85**	**R$ 14.441.595,15**	**R$ 19.252.985,77**	**R$ 24.793.921,27**	**R$ 30.625.331,46**	**R$ 99.196.187,50**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 123.339.278,52	R$ 133.076.589,98	R$ 142.813.901,45	R$ 152.551.212,91	R$ 162.288.524,37	R$ 714.069.507,23
Cenário proposto 1	R$ 157.652.648,03	R$ 182.284.424,99	R$ 208.421.873,70	R$ 237.044.737,98	R$ 266.660.425,23	R$ 1.052.064.109,93
Impacto incremental	**R$ 34.313.369,51**	**R$ 49.207.835,01**	**R$ 65.607.972,25**	**R$ 84.493.525,07**	**R$ 104.371.900,86**	**R$ 337.994.602,70**

Fonte: elaboração própria.

11.2.3.3. Cenário proposto 2 - Incorporação de pegcetacoplana

No cenário proposto 2, que considera a incorporação apenas de pegcetacoplana, a população elegível aos tratamentos foi estimada da seguinte forma:

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

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

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

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

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

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

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

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 268.506.559,32	R$ 289.704.445,58	R$ 310.902.331,85	R$ 332.100.218,11	R$ 353.298.104,37	R$ 1.554.511.659,23
Cenário proposto 3	R$ 264.735.308,92	R$ 278.025.306,49	R$ 294.694.240,55	R$ 310.817.364,53	R$ 326.376.958,46	R$ 1.474.649.178,96
Impacto incremental	**-R$ 3.771.250,40**	**-R$ 11.679.139,10**	**-R$ 16.208.091,29**	**-R$ 21.282.853,57**	**-R$ 26.921.145,91**	**-R$ 79.862.480,27**

Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 203.406.982,44	R$ 219.465.428,42	R$ 235.523.874,41	R$ 251.582.320,39	R$ 267.640.766,37	R$ 1.177.619.372,03
Cenário proposto 3	R$ 219.336.919,78	R$ 236.053.210,87	R$ 257.005.011,83	R$ 278.838.625,01	R$ 300.679.757,06	R$ 1.291.913.524,56
Impacto incremental	**R$ 15.929.937,34**	**R$ 16.587.782,44**	**R$ 21.481.137,43**	**R$ 27.256.304,63**	**R$ 33.038.990,69**	**R$ 114.294.152,53**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 123.339.278,52	R$ 133.076.589,98	R$ 142.813.901,45	R$ 152.551.212,91	R$ 162.288.524,37	R$ 714.069.507,23
Cenário proposto 3	R$ 163.500.231,52	R$ 184.430.612,29	R$ 210.650.025,35	R$ 239.507.121,33	R$ 269.074.084,46	R$ 1.067.162.074,96
Impacto incremental	**R$ 40.160.953,00**	**R$ 51.354.022,30**	**R$ 67.836.123,91**	**R$ 86.955.908,43**	**R$ 106.785.560,09**	**R$ 353.092.567,73**

Fonte: elaboração própria.

11.2.3.4. Incorporação simultânea de iptacopana e pegcetacoplana

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

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

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

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

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

Tabela 43. Custos detalhados por tipo para o cenário exploratório

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

Tabela 44. Diferença entre a incorporação de iptacopana e pegcetacoplana

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

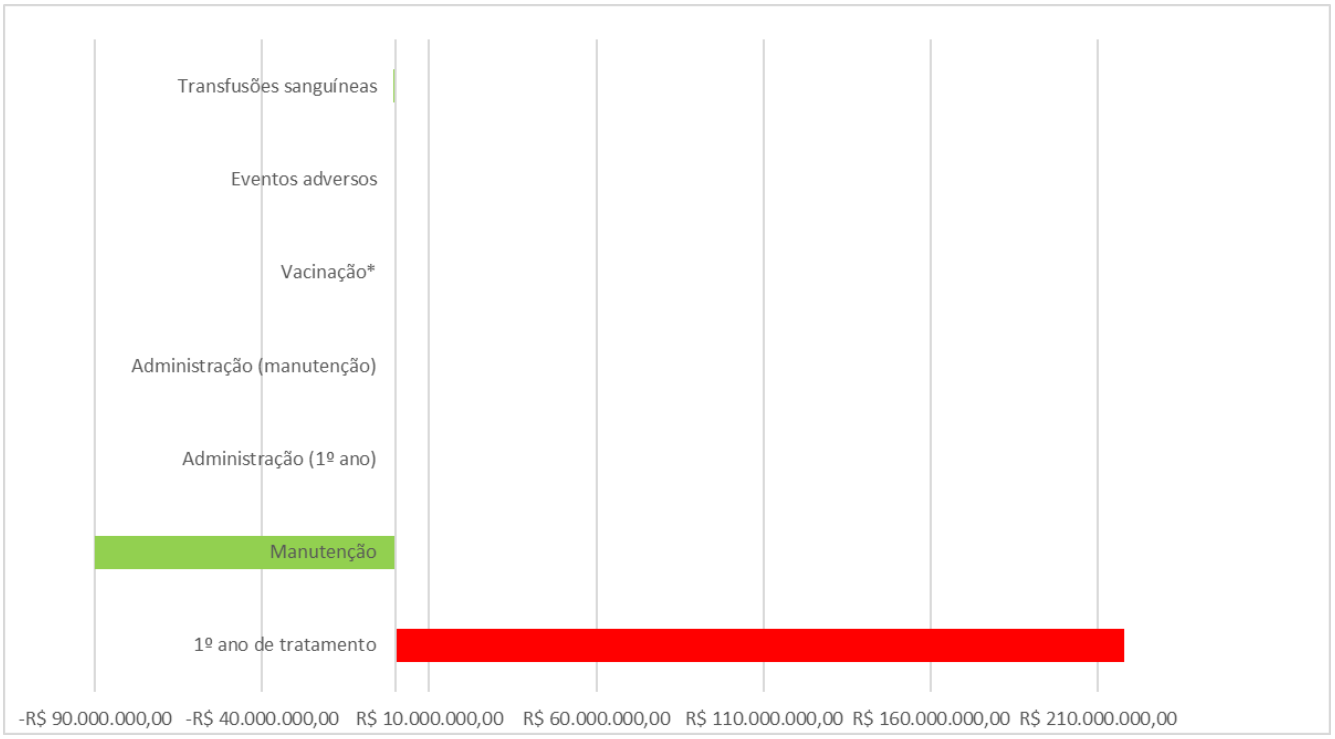


Figura 12. Impacto orçamentário de 5 anos por tipo de custo no cenário proposto 1 (incorporação de iptacopana com possível preço do eculizumabe biossimilar)

Fonte: elaboração própria

Bomba de infusão e demais consumíveis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11.3. Conclusões e limitações do modelo

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

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

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

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

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

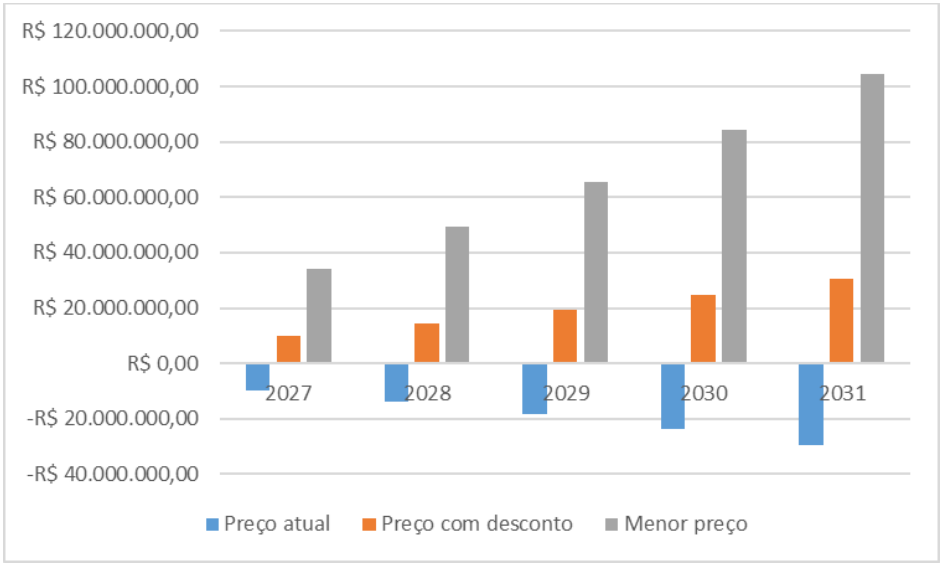


Figura 13. Impacto orçamentário da incorporação de iptacopana
Fonte: elaboração própria

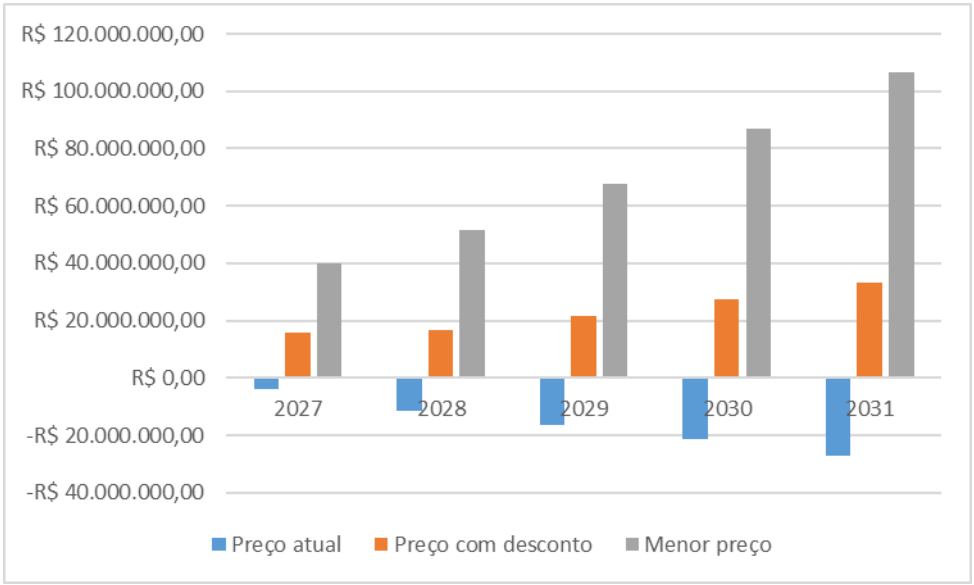


Figura 14. Impacto orçamentário da incorporação de pegcetacoplana
Fonte: elaboração própria

11.4. Custos de desembolso

11.4.1. Custos de aquisição de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naive*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 1.298.860,06	R$ 1.298.860,06	R$ 1.298.860,06	R$ 1.298.860,06	R$ 1.298.860,06
População efetiva	109	14	15	15	16
Desembolso	**R$ 141.575.746,28**	**R$ 18.184.040,81**	**R$ 19.482.900,86**	**R$ 19.482.900,86**	**R$ 20.781.760,92**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 1.040.325,47	R$ 1.040.325,47	R$ 1.040.325,47	R$ 1.040.325,47	R$ 1.040.325,47
População efetiva	0	123	153	186	222
Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 127.960.032,81**	**R$ 159.169.796,91**	**R$ 193.500.537,42**	**R$ 230.952.254,34**
TOTAL	**R$ 141.575.746,28**	**R$ 146.144.073,62**	**R$ 178.652.697,77**	**R$ 212.983.438,28**	**R$ 251.734.015,26**

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

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

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

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

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

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 1.098.844,05	R$ 1.098.844,05	R$ 1.098.844,05	R$ 1.098.844,05	R$ 1.098.844,05
População efetiva	69	30	33	38	40
Desembolso	**R$ 75.820.239,45**	**R$ 32.965.321,50**	**R$ 36.261.853,65**	**R$ 41.756.073,90**	**R$ 43.953.762,00**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 1.008.353,85	R$ 1.008.353,85	R$ 1.008.353,85	R$ 1.008.353,85	R$ 1.008.353,85
População efetiva	0	69	99	132	170
Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 69.576.415,65**	**R$ 99.827.031,15**	**R$ 133.102.708,20**	**R$ 171.420.154,50**
TOTAL	**R$ 75.820.239,45**	**R$ 102.541.737,15**	**R$ 136.088.884,80**	**R$ 174.858.782,10**	**R$ 215.373.916,50**

12. ACEITABILIDADE

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

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

Assim, a aceitabilidade dessas tecnologias tende a ser maior quando sua indicação estiver claramente direcionada a perfis clínicos bem definidos, com necessidade terapêutica não atendida e acompanhamento em centros com experiência no manejo da doença.

13. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

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

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

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

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

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

14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

- **Anvisa - Ensaios Clínicos:** Cid10 D59.5 (hemoglobinúria paroxística noturna); fases dos estudos: 2,3,4;[81]
- **ClinicalTrials:** *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021;*[82]
- **Cortellis:** *Current development status (Indication (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical)).*[83]

Foram considerados ensaios clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de estudos clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.[84,85,86]

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

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

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

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

Substância ativa	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação população em análise	Avaliação por agência de ATS	1ª, 2ª linha ou *add-on*?
Danicopana	Anti Fator D	Oral	Fase 3 [a, b]	**FDA e EMA** (2024) **Anvisa** (2025)	**Nice:** recomenda	*Add-on*
HRS-5965	Anti Fator B	Oral	Fase 3 [a]	-	-	1ª e 2ª linha
HSK-39297	Anti Fator B	Oral	Fase 3 [a]	-	-	1ª e 2ª linha
Lanoracopana	Anti Fator B	Oral	Fase 3 [b]	-	-	1ª e 2ª linha
NTQ5082	Anti Fator B	Oral	Fase 3 [c]	-	-	1ª linha
Pozelimabe + cemdisirana	Anti Fator C5 + RNAi de C5	Subcutânea	Fase 3 [b]	-	-	1ª e 2ª linha
KP-104	Anti Fator do complemento	Intravenosa e Subcutânea	Fase 2 [a]	-	-	1ª linha
LP-005	Anti Fator C3 e C5	Intravenosa	Fase 2 [d]	-	-	1ª e 2ª linha
Ruxoprubart	Anti Fator B	Intravenosa	Fase 2 [b, c]	-	-	1ª e 2ª linha
SLN12140	Anti Fator do complemento	Subcutânea	Fase 2 [c]	-	-	1ª linha
XH-S003	Anti Fator B	Oral	Fase 2 [b]	-	-	1ª linha

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em novembro de 2025.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; *EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration*; *Nice – National Institute for Clinical Excellence;* RNAi – *Ribonucleic acid interference*; *Add-on* – terapia complementar
[a] Concluído
[b] Recrutando
[c] Ainda não recrutando
[d] Ativo, não recrutando

A danicopana é uma molécula pequena, inibidor do fator D do complemento, aprovado no **FDA** como terapia complementar (*add-on*) ao ravulizumabe ou eculizumabe para tratamento de hemólise extravascular em adultos com HPN. Na **EMA** está aprovado como um tratamento complementar ao ravulizumabe ou eculizumabe em pacientes adultos com HPN que apresentam anemia hemolítica residual. Na **Anvisa** está aprovado como um tratamento adicional ao ravulizumabe ou eculizumabe para o tratamento de sinais ou sintomas de hemólise extravascular em pacientes adultos com HPN que apresentam anemia hemolítica residual. No **Nice** está recomendado como um complemento ao ravulizumabe ou eculizumabe como uma opção para tratar HPN em adultos com anemia hemolítica

residual, somente em caso hemólise extravascular clinicamente significativa durante o tratamento com um inibidor do componente 5 do complemento (inibidor C5)[82,83,84,85,86,87].

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

O **HRS-5965** é um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de glomerulonefrite, doença glomerular primária ou secundária mediada pelo complemento, nefropatia por IgA e **HPN**, anemia hemolítica, dentre outros. Em janeiro de 2025, um ensaio clínico de **fase 3** (NCT06715943), aberto e de braço único, foi iniciado para HPN com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do HRS-5965 em pacientes com HPN que **ainda apresentavam anemia após o tratamento com anticorpo anti-C5**. O estudo foi finalizado em janeiro de 2026, ainda sem resultados disponíveis. Outro estudo de **fase 3** (NCT06593938), aberto e controlado por comparador ativo (eculizumabe), foi iniciado em outubro de 2024 para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes adultos com HPN que **nunca receberam terapia com inibidores do complemento**. O estudo foi finalizado em julho de 2025 e os resultados relataram que o **HRS-5965** foi superior aos inibidores do complemento C5 na melhoria dos níveis de hemoglobina, evitando transfusões de sangue e melhorando a fadiga. Em janeiro de 2026, a **Agência Nacional de Produtos Médicos da China** aceitou o pedido de registro de novo medicamento para o tratamento de HPN em adultos que não haviam recebido terapia com inibidor do complemento anteriormente (fase de pré-inscrição) [82,83].

O **HSK-39297** é um inibidor de do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de doenças glomerulares, incluindo nefropatia por IgA, nefropatia por C3, nefropatia membranosa idiopática e **HPN**, nefrite lúpica, dentre outras. Em maio de 2025, um estudo clínico de **fase 3** (NCT07052838), multicêntrico, de braço único e aberto, foi iniciado na China para avaliar a eficácia da tecnologia em pacientes com HPN que **permaneceram anêmicos após o tratamento com anticorpo monoclonal C5**. O estudo foi finalizado em janeiro de 2026, ainda sem resultados disponíveis. Outro estudo de **fase 3** (NCT06799546), aberto e controlado por ativo (Eculizumabe), foi iniciado em fevereiro de 2025 a fim de avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores do complemento**. O estudo foi concluído em novembro de 2025, ainda sem resultados disponíveis[82,83].

A **lanoracopana** é um inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o potencial tratamento oral de pacientes com HPN e da nefropatia por imunoglobulina A. Um estudo de **fase 3** (NCT06932471), de braço único e aberto, foi iniciado em agosto de 2024, a fim de avaliar a eficácia e segurança da tecnologia em pacientes com HPN com anemia residual, **apesar do tratamento com inibidores C5**. A previsão de conclusão do estudo era dezembro de 2025, porém ainda se encontra com *status* "em recrutamento". Outro estudo de **fase 3** (NCT06932744), aberto e com comparador ativo (eculizumabe), foi iniciado em agosto de 2024 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores do complemento.** A previsão de conclusão do estudo também era dezembro de 2025, porém ainda se encontra com *status* "em recrutamento". Em outubro de 2025, a **Agência Nacional de Produtos Médicos da China** aceitou um pedido de registro de novo medicamento para o tratamento de pacientes adultos com HPN que não receberam inibidores do complemento anteriormente (fase de pré-inscrição) [82,83].

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

O **pozelimabe + cemdisirana**, são combinação de, respectivamente, inibidor de C5 e terapia *ribonucleic acid interference* (RNAi). O inibidor de C5 se liga com alta afinidade ao C5 humano, enquanto o RNAi bloqueia o RNAm e reduz a produção de C5 nos hepatócitos, minimizando os sintomas da HPN. Um estudo clínico de **fase 3** (NCT05133531), aberto e com controle ativo (ravulizumabe e eculizumabe) foi iniciado em agosto de 2022 com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da terapia combinada em pacientes com HPN que **nunca receberam tratamento com inibidores do complemento ou que não receberam recentemente terapia com inibidores do complemento.** O estudo tem previsão de conclusão em janeiro de 2027, já com resultados preliminares divulgados, demonstrando melhorias numericamente maiores em comparação com os grupos ativos. Outro estudo **de fase 3** (NCT07154745) foi iniciado em janeiro de 2026 para avaliar a eficácia da combinação na redução da hemólise em participantes cuja HPN não foi bem controlada **mesmo após o uso de outros inibidores do componente 5 do complemento** (eculizumabe, biossimilar de eculizumabe, ravulizumabe ou crovalimabe). A previsão de conclusão do estudo é julho de 2031. A combinação, administrada por via subcutânea, semanal ou quinzenalmente, está sendo avaliado em maiores de 18 anos, com centros de pesquisa no Brasil. Em 2020, a FDA concedeu a designação de medicamento órfão à combinação [81,82,83].

O **KP-104** é uma molécula biológica, uma proteína de fusão de anticorpo bifuncional que bloqueia seletivamente as vias alternativa e terminal, que está em desenvolvimento para o tratamento intravenoso/subcutâneo da HPN e também para tratamento da nefropatia por IgA, glomerulopatia C3 e microangiopatias trombóticas

secundárias ao lúpus eritematosos sistêmicos. Em novembro de 2022 foi iniciado um estudo clínico de **fase 2** para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia do KP104 em pacientes com HPN **sem tratamento prévio com inibidores do complemento**. O estudo foi concluído em fevereiro de 2025, com resultados clínicos e laboratoriais positivos. Em julho de 2022, o FDA concedeu a designação de medicamento órfão ao KP-104 para o tratamento de HPN[82,83].

O **LP-005** é uma molécula biológica, uma proteína de fusão de anticorpo monoclonal bifuncional direcionada aos complementos C5 e C3, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento intravenoso da HPN e também para o tratamento de doenças hematológicas, incluindo miastenia gravis generalizada, esclerose lateral amiotrófica, doenças renais, incluindo nefropatia por IgA, glomerulopatia por C3 e nefropatia por IgM, e neuropatia periférica anti-glicoproteína associada à mielina. Em novembro de 2024 foi iniciado um estudo de **fase 2**, aberto e com comparação de duas diferentes doses, para avaliar a eficácia, segurança, farmacocinética e imunogenicidade da tecnologia em pacientes adultos com HPN, que **não tivessem utilizado qualquer inibidor do complemento nos 3 meses anteriores à triagem ou dentro de 5 meias-vidas do medicamento**. O estudo tem previsão de conclusão em março de 2028, com resultados clínicos e laboratoriais preliminares positivos, efeitos terapêuticos dependentes da dose e perfil de segurança favorável [82,83].

O **ruxoprubart** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do fator B do complemento, que está em desenvolvimento para o tratamento intravenoso da **HPN**, glomerulopatia C3, síndrome hemolítica urêmica atípica, vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos, nefropatia por imunoglobulina A dermatomiosite e também para distúrbios hematológicos, inflamatórios, oculares e autoimunes. Um estudo clínico de **fase 2** (NCT05731050) aberto, de múltiplas doses, de atribuição sequencial e unicêntrico, foi iniciado em maio de 2025 para avaliar a segurança e a eficácia da tecnologia em pacientes com HPN tratados anteriormente com eculizumabe. O estudo tem previsão de conclusão em março de 2028, com resultados preliminares demonstrando que a monoterapia com ruxoprubart foi segura e bem tolerada e atingiu todos os objetivos primários de eficácia. Outro estudo clínico de **fase 2** (NCT05646563) foi iniciado em janeiro de 2026, aberto, para avaliar a segurança, eficácia e imunogenicidade da tecnologia (em monoterapia ou associado ao eculizumabe) em pacientes com HPN submetidos à terapia com o inibidor do complemento eculizumabe. O estudo tem previsão de conclusão em janeiro de 2028. Um terceiro estudo de **fase 2** (NCT05646524), aberto e com diferentes doses, está previsto para iniciar em abril de 2026, a fim de avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da tecnologia em pacientes adultos com HPN **que nunca receberam terapia com inibidores do complemento.** O estudo tem previsão de conclusão em setembro de 2028. A tecnologia recebeu a designação de medicamento órfão pelo FDA em dezembro de 2023 [82,83].

O **SLN-12140** é uma molécula biológica, um anticorpo de domínio variável de cadeia pesada, um inibidor do fator de complemento, que está em desenvolvimento na **China** para o tratamento da HPN, nefropatia por IgA, degeneração macular relacionada à idade seca e lesão renal. Um estudo de **fase 2** (NCT07387302), aberto e de braço

único, está previsto para ser iniciado em fevereiro de 2026 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com HPN **que nunca receberam inibidores do complemento**. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2027 [82,83].

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

Ainda foi identificada uma **terapia celular composta por sangue do cordão umbilical e células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical** que está em desenvolvimento para tratamento intravenoso de distúrbios de insuficiência da medula óssea, incluindo anemia aplásica, anemia aplásica pura de células vermelhas, pancitopenia relacionada à imunidade, **HPN**, síndrome mielodisplásica, parada aguda da hematopoiese e citopenia. Em agosto de 2023, um ensaio clínico randomizado, aberto, de **fase 1/2** com alocação paralela (NCT05794425) foi iniciado na **China**, a fim de avaliar a eficácia e a segurança da terapia em pacientes com distúrbios de insuficiência da medula óssea, incluindo anemia aplásica, anemia aplásica pura de células vermelhas, pancitopenia relacionada à imunidade, **HPN**, síndrome mielodisplásica, parada aguda da hematopoiese e citopenia de significado indeterminado. A previsão de conclusão é em abril de 2026[83].

15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

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

Eculizumabe

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

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

Fonte: elaboração própria

Ravulizumabe

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

Agência	País	Ano	Situação da recomendação	População/indicação avaliada	Principais restrições/observações
NICE[93]	Reino Unido	2021	Favorável	Adultos com HPN com hemólise associada a sintomas clínicos sugestivos de alta atividade da doença ou clinicamente estáveis após pelo menos 6 meses de eculizumabe	Recomendado para uso no NHS nessas indicações.

Agência	País	Ano	Situação da recomendação	População/indicação avaliada	Principais restrições/observações
SMC[94]	Escócia	2021	Favorável	Adultos com HPN com hemólise associada a sintomas clínicos indicativos de alta atividade da doença ou clinicamente estáveis após pelo menos 6 meses de eculizumabe	Uso restrito sob orientação do *National PNH Service* e condicionado à existência de *Patient Access Scheme* aceito.
CDA-AMC[95]	Canadá	2022	Favorável	Adultos com HPN	Considerou benefício clínico semelhante ao eculizumabe, sem demonstração de superioridade clínica robusta ou melhora consistente de qualidade de vida; recomendou financiamento em condições semelhantes às do eculizumabe, na dose aprovada, sem elegibilidade para pacientes com resposta insuficiente ou falha ao eculizumabe, e condicionado a preço não superior ao do eculizumabe.
SBU	Suécia		Não localizada avaliação específica	—	—
Infarmed	Portugal		Não localizada avaliação específica	—	—
PHARMAC	Nova Zelândia		Não localizada avaliação específica	—	—

Fonte: elaboração própria.

Crovalimabe

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

<u>Pegcetacoplana</u>

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

Iptacopana

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

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

Agência	País	Ano	Situação da recomendação	População/indicação avaliada	Principais restrições/observações
					acompanhamento de hematologista com experiência em HPN.
SBU	Suécia		Não localizada avaliação específica	—	—
Infarmed	Portugal		Não localizada avaliação específica	—	—
PHARMAC	Nova Zelândia		Não localizada avaliação específica	—	—

Fonte: elaboração própria.

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

indireta. A evidência para pegcetacoplana e iptacopana nesta população é limitada pela ausência de comparação direta.

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

Para pacientes previamente tratados com inibidores de C5 que mantém resposta inadequada com anemia residual, a pegcetacoplana e a iptacopana representam estratégias terapêuticas que atuam no controle da hemólise extravascular ao bloquearem etapas mais proximais da cascata do complemento. Nas evidências de comparação direta frente a inibidores C5, ambas as tecnologias demonstraram resultados superiores em seus ensaios clínicos pivotais. O estudo PEGASUS (pegcetacoplana versus eculizumabe) favoreceu o braço da pegcetacoplana para os desfechos de normalização de hemoglobina, independência de transfusão e melhora do escore de fadiga em 16 semanas (certeza da evidência baixa a muito baixa). A comparação direta no estudo APPLY-PNH (iptacopana frente a inibidores de C5) favoreceu o braço da iptacopana no aumento de níveis de hemoglobina, na independência de transfusão e na pontuação de escores para fadiga em 24 semanas, além de menor ocorrência de hemólise de escape (certeza da evidência moderada). Comparativamente ao eculizumabe e ravulizumabe, que demandam administração intravenosa, destacam-se as vias de administração da iptacopana (via oral, administrado duas vezes ao dia) e da pegcetacoplana (infusão subcutânea com a utilização de bomba de infusão acoplada a um reservatório administrado duas vezes por semanas). Entretanto, ressalta-se como limitação o menor tempo de seguimento dessas novas terapias em estudos de extensão.

Adicionalmente, a base de evidências comparativa entre pegcetacoplana e iptacopana é limitada pela ausência de ensaios clínicos diretos. As estimativas disponíveis provêm de comparação indireta ancorada (pegcetacoplana vs. iptacopana) em que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre pegcetacoplana e iptacopana para os desfechos de nível de LDH e escore de fadiga na população de pacientes previamente tratamentos sem resposta adequada. A certeza sobre a magnitude do benefício comparativo é incerta, pois houve a necessidade metodológica de excluir a análise dos desfechos primários de hemoglobina dos estudos originais. Essa limitação decorreu da incompatibilidade no desenho dos estudos, incluindo diferenças nos tempos de seguimento (16 semanas vs. 24 semanas) e nas métricas de avaliação da resposta. Ainda, a MAIC de pegcetacoplana *versus* ravulizumabe favoreceu pegcetacoplana nos desfechos de proporção de independência de transfusão,

estabilização de hemoglobina e normalização de LDH em 16 semanas (estudos PEGASUS e ALXN1210-PNH-302). Entretanto, as estimativas possuem fragilidades metodológicas. Houve redução no tamanho da amostra efetiva a fim de parear as populações clinicamente distintas, não sendo possível o pareamento dos braços de tratamento por modificadores de efeito conhecidos, como histórico de transfusões e nível de hemoglobina basal, o que gera potencial risco de viés.

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

À luz do histórico da Conitec, observa-se que o cenário decisório para HPN se tornou progressivamente mais dinâmico desde as primeiras avaliações. O eculizumabe permanece como a tecnologia de referência no SUS, incorporado desde 2018, com PCDT publicado em 2019 e manutenção de sua oferta após deliberação pela não exclusão em 2021. Posteriormente, o ravulizumabe foi incorporado em 2024, após revisão de preço e atualização das análises econômicas, embora ainda não tenha sido disponibilizado no SUS. Em contraste, a pegcetacoplana foi avaliada em 2024 para pacientes adultos com ou sem tratamento prévio com inibidores do complemento e recebeu recomendação desfavorável, diante das incertezas clínicas, limitações metodológicas, dependência de comparações indiretas e questionamentos relacionados às análises econômicas e de impacto orçamentário. Em 2026, houve uma nova submissão da pegcetacoplana, desta vez direcionada aos pacientes adultos previamente tratados com inibidores do complemento, cuja deliberação ficou aguardando a conclusão desta avaliação conjunta. O crovalimabe, submetido à Conitec em setembro de 2025, também permanece aguardando deliberação, enquanto a iptacopana recebeu, em 2025, recomendação preliminar favorável para adultos previamente tratados com inibidor de C5 e com anemia residual, no entanto, ambos também aguardam a conclusão esta avaliação conjunta em curso.

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

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

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

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

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

observou-se impacto incremental em todos os cenários, totalizando R$ 4.329.948,72 considerando o preço atual do eculizumabe e de até R$ 66.661.089,52 nos cenários de preço reduzido do eculizumabe.

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

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

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

Quanto às recomendações de agências internacionais de ATS, observaram-se heterogeneidade, conforme a tecnologia avaliada, a população-alvo e as condições de financiamento. Para o eculizumabe, houve pareceres desfavoráveis em algumas agências, sobretudo em razão do alto custo e de incertezas quanto à custo-efetividade. Para o ravulizumabe, predominaram recomendações favoráveis com restrições. Em relação ao crovalimabe, as recomendações favoráveis foram condicionadas, com reconhecimento de eficácia comparável aos inibidores de C5, porém com maior incerteza para pacientes previamente expostos e com falha terapêutica. A pegcetacoplana foi recomendada principalmente para adultos previamente tratados com inibidor de C5 e anemia residual. Já a iptacopana foi recomendada em avaliações mais recentes como opção para adultos com HPN, tanto sem tratamento prévio quanto previamente tratados, embora com incertezas residuais derivadas de comparações indiretas em parte dos cenários avaliados. De forma geral, os pareceres internacionais convergem para maior aceitação de terapias mais recentes em populações específicas, sobretudo quando dirigidas a pacientes com anemia residual, resposta inadequada ou necessidade de reduzir a carga do tratamento.

17. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

A representante com experiência com iptacopana informou ter sido diagnosticada com HPN há 11 anos e que, durante sete anos, realizou tratamento infusional, com eculizumabe, no intervalo de 14 dias, porém sem alcançar resposta clínica completa. Relatou que, especialmente na segunda semana após as infusões, observava

comprometimento importante na sua qualidade de vida, com dificuldades para realizar as atividades diárias. Ademais, também sentia fadiga, apatia, limitação física, como dificuldade para subir escadas, além de perda de concentração, memória e raciocínio. Segundo a participante, após começar o tratamento com iptacopana, as taxas de hemoglobina normalizaram, observou redução significativa da fadiga e melhora do desempenho físico e cognitivo. Sobre a via de administração do medicamento, destacou que, por ser oral tem mais autonomia. Além disso, pontuou que não apresenta dificuldades para ingestão do medicamento, sendo necessário apenas adaptar a rotina aos horários de administração, realizados em intervalos de 12 horas. Não relatou eventos adversos.

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

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

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

18. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 28ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 11 de maio de 2026, foram discutidas as opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), incluindo a manutenção da incorporação do ravulizumabe, já incorporado ao SUS, e a incorporação de crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana. Para fins de deliberação, ravulizumabe e crovalimabe foram posicionados como opções de primeira linha de tratamento, enquanto pegcetacoplana e iptacopana foram considerados terapias de segunda linha, destinadas a pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5, em consonância com as evidências clínicas disponíveis.

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

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

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

19. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

20. CONSULTA PÚBLICA

Errata

Em que pese o Relatório de Recomendação Preliminar ter sido encaminhado para Consulta Pública com a distribuição de pesos descrita na Tabela 11, os resultados de ACM e AIO para pacientes naive e experienced estáveis foram publicados considerando a distribuição de pesos representada na Tabela 53. Ressaltamos que os resultados da AIO apresentados no relatório pré-CP e nas reuniões de apreciação inicial e final foram calculados com a distribuição correta (21%/75%/4%). Portanto, não houve recálculo da AIO em decorrência da correção: a divergência estava restrita à informação apresentada na Tabela 11.

Tabela 53. Faixas de peso dos pacientes com HPN consideradas nos modelos de ACM e AIO para pacientes naive e experienced estáveis

Faixa de peso	%
40-60 kg	21%
60-100 kg	75%
>100 kg	4%

Fonte: elaboração própria

A Consulta Pública nº 49/2026 foi realizada no período de 16 de junho a 6 de julho de 2026, com o objetivo de receber contribuições da sociedade sobre a recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) no Sistema Único de Saúde (SUS). Na apreciação inicial, a deliberação considerou a equivalência clínica entre os inibidores de C5 como base para a análise de custo-minimização, a existência de necessidade terapêutica não atendida em pacientes com resposta inadequada ao bloqueio terminal do complemento, a incerteza relacionada aos preços futuros do eculizumabe diante da possível entrada de biossimilares e de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), e a elevada sensibilidade do impacto orçamentário ao cenário de preço adotado para o comparador.

20.1. Análise de dados qualitativos

Na análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 49/2026, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Na CP nº 49/2026, vigente no sítio eletrônico da Conitec de 16/6/2026 a 6/7/2026, foram recebidas 730 contribuições. As contribuições foram majoritariamente de profissionais de saúde (237; 32,4%) e pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde (211; 29%), com idade de 25 a 39 anos (277; 38%), que se identificam como mulher cisgênero (464; 63,6%), brancas (511; 70%) e residentes da Região Sudeste do país (392; 53,7%), (Tabela 54).

Tabela 54. Caracterização dos participantes da CP nº 49/2026 - Ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana no tratamento de indivíduos com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Características	n (730)	%
Participante		
Interessados no tema	138	19
Profissional de saúde	237	32,4
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde	211	29
Pessoa com a condição de saúde	102	14
Organização da Sociedade Civil	22	3

Empresa fabricante da tecnologia avaliada	6	0,8
Empresa	5	0,6
Gestor do SUS	9	1,2
Faixa etária		
Menor 18	2	0,2
18 a 24 anos	39	5,3
25 a 39 anos	277	38
40 a 59 anos	262	36
60 anos ou mais	81	11
Não informado	69	9,5
Identidade de gênero		
Mulher cisgênero	464	63,6
Homem cisgênero	260	35,6
Mulher transgênero	2	0,2
Homem transgênero	1	0,15
Não-binária	1	0,15
Intersexo	1	0,15
Outros	1	0,15
Raça/cor		
Branca	511	70
Parda	179	24,5
Preta	29	4
Amarela	11	1,5
Indígena	0	0
Regiões brasileiras		
Norte	47	6,4
Nordeste	138	19
Centro-Oeste	53	7,2
Sul	100	13,7
Sudeste	392	53,7

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião foi organizada em três eixos temáticos: opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, experiências com os medicamentos em avaliação e experiência com outras tecnologias para o tratamento da HPN.

A maioria (713; 97,6%) dos participantes manifestou-se favoravelmente à incorporação das tecnologias ao SUS. As contribuições abordaram, principalmente, a garantia de acesso aos medicamentos no SUS como forma de efetivação do direito à saúde, promover equidade de acesso e reduzir barreiras associadas ao custo elevado dos medicamentos e à aquisição por via judicial. Outro tema relevante foi a ampliação de opções terapêuticas para HPN no sistema público de saúde, com destaque sobre a comodidade posológica, a promoção da adesão terapêutica, o ganho de autonomia e de qualidade de vida por meio da redução da carga do tratamento, a possibilidade de individualização do cuidado conforme as características de cada usuário. Ainda neste tema, foi mencionado o

atendimento às necessidades terapêuticas não contempladas no sistema de saúde, especialmente entre indivíduos com resposta terapêutica limitada ao eculizumabe e sem alternativa terapêutica disponível.

Além disso, os participantes ressaltaram a gravidade da HPN, uma doença rara e potencialmente fatal, com ênfase sobre seu impacto em termos de morbidade e mortalidade. Outro aspecto citado foi a possível economia de custos a partir da incorporação de novos tratamentos para HPN, tanto para o sistema de saúde como para o usuário, considerando os custos indiretos associados ao tratamento. (Quadro 36).

Quadro 36. Opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias apresentadas na CP nº 49/2026.

Categorias temáticas				**Trechos ilustrativos**
Garantia de acesso no SUS	Efetivação do direito à saúde	Equidade de acesso		"(...) No caso da HPN, trata-se de uma doença rara, grave e de acompanhamento contínuo, **de modo que o acesso pelo SUS pode reduzir complicações, internações e riscos à vida, garantindo tratamento adequado, equidade e efetivação do direito à saúde**." (Interessado no tema)
	Redução de barreiras de acesso	Custo elevado dos medicamentos		"Deve ser incorporada no SUS por serem **medicamentos de alto custo e fundamental para a sobrevivência das pessoas que vivem com as doenças**." (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Dificuldade de aquisição por via judicial		"**Os principais desafios observados não estão relacionados à efetividade clínica das tecnologias, mas às dificuldades de acesso decorrentes da ausência de incorporação ao SUS. Atualmente, parte dos pacientes somente obtém acesso por via judicial, o que resulta em aquisições individualizadas, menor previsibilidade orçamentária, maior complexidade logística e desigualdade no acesso ao tratamento.** (...)" (Gestor do SUS)
Ampliação de opções terapêuticas no SUS	**Comodidade posológica**	Promoção da adesão terapêutica		"(...) Também **considero importante destacar que algumas dessas medicações apresentam esquemas de administração mais convenientes, reduzindo a frequência de infusões ou possibilitando tratamento por via subcutânea ou oral.** Essa característica pode **diminuir o impacto do tratamento na rotina dos pacientes, favorecer a adesão terapêutica e proporcionar maior autonomia,** especialmente para pessoas que necessitam de acompanhamento contínuo ao longo de toda a vida. (...)" (Profissional de saúde)
		Ganho de autonomia		
		Ganho de qualidade de vida	Redução da carga do tratamento	"(...) Gostaria de relatar o Caso da Sra. (...), 77 anos, moradora de Santos que recebe o Eculizumabe há cerca de 20 anos com melhora dos exames e da qualidade de vida, porém ultimamente está ficando difícil pegar uma veia para infundir o medicamento e a paciente relata que quer abandonar o tratamento porque não aguenta mais as injeções a cada 2 semanas. Outro caso trata-se da Sra. (...), 47 anos, moradora de Pedro de Toledo, litoral sul de São Paulo, a 140 Km (2 a 3 horas de viagem) de Santos que é onde passa com hematologista (não há esse especialista na sua região) e é onde faz as infusões do Eculizumabe a cada 2 semanas. Essa paciente teve tromboses associadas a HPN com risco de recidiva. Apesar de comparecer aos tratamentos relata dificuldades de locomoção, perda de dias de trabalho

				(exames, consultas e infusões) e interferência na sua qualidade de vida. A Sra. (...), 53 anos, diagnosticada aos 34 anos, moradora de Santos, também reclama de falta de acesso venoso e infusões cada 2 semanas) e de múltiplas vindas ao hospital. Diante do exposto recomendo fortemente a aprovação tanto dos medicamentos para HPN que a infusão ENDOVENOSA CADA 8 (oito) SEMANAS (RAVULIZUMABE) ou SUB CUTANEOS (CROVALIMABE) e PEGCETACOPLANA) e o VIA ORAL (IPTACOPANA). **A incorporação desses medicamentos além de melhorar o quadro clínico dos pacientes certamente trarão menos sofrimento, melhor qualidade de vida e economia para os pacientes de HPN**." (Profissional de saúde)
	Promoção da individualização do tratamento			"(...) Embora os inibidores do complemento tenham transformado o tratamento da HPN, a experiência clínica demonstra que **nem todos os pacientes apresentam controle completo da doença com uma única estratégia terapêutica**. Ainda existem casos de hemólise persistente, necessidade recorrente de transfusões, fadiga incapacitante, eventos trombóticos e impacto significativo na qualidade de vida. **Dessa forma, ampliar o arsenal terapêutico permite que o tratamento seja individualizado conforme as características e a resposta de cada paciente.** Outro aspecto é que essas terapias atuam em diferentes etapas da cascata do complemento, oferecendo **alternativas para pacientes que permanecem sintomáticos ou apresentam resposta insuficiente ao tratamento previamente instituído**. Essa diversidade de opções aumenta a possibilidade de controle efetivo da hemólise, melhora dos níveis de hemoglobina, redução da dependência transfusional e prevenção de complicações graves associadas à doença. (...)" (Profissional da saúde)
	Atendimento às necessidades terapêuticas não contempladas no SUS			"(...) Falha terapêutica e a persistência de necessidades não atendidas são preocupações. **Mesmo com o tratamento padrão, muitos pacientes com HPN ainda experimentam hemólise residual e anemia persistente, necessitando de transfusões sanguíneas regulares. Essa resposta incompleta ao tratamento anterior (eculizumabe) demonstra que, apesar dos avanços, há lacunas clínicas que as novas tecnologias visam preencher,** mas que ainda representam um desafio para a otimização do cuidado e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Esses aspectos negativos sublinham a complexidade do manejo da HPN no SUS, exigindo não apenas a incorporação de novas tecnologias, mas também investimentos em infraestrutura." (Organização da Sociedade Civil)
	Efetivação da incorporação do ravulizumabe ao SUS			"(...) **O novo PCDT de HPN, aprovado pela Conitec em fevereiro de 2025 (38), já prevê ravulizumabe como tratamento preferencial de início de tratamento e aguarda apenas publicação em Diário Oficial da União.** Considerando que a maioria dos pacientes depende exclusivamente do SUS (62%) e 81% utilizam o sistema público em algum grau e que **a incorporação foi decidida há mais de dois anos, a concretização desta incorporação**

		representa um ganho muito importante para o paciente e familiares." (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)
Gravidade da HPN	Carga da doença	"A HPN é uma **doença hematológica crônica, rara, adquirida, que se apresenta com anemia, hemólise e risco de trombose e consequências fatais**, além de associação com outras doenças hematológicas, como AA e SMD. **É doença extremamente grave e potencialmente fatal (mortalidade de cerca de 50% em 10 anos, mesmo com tratamento de suporte).** (...)" (Profissional de saúde)
Redução de riscos e complicações associados à doença		"(...) Além disso, a manutenção mais estável do bloqueio do complemento **reduz o risco de escape farmacocinético entre as doses, favorecendo o controle sustentado da hemólise e das complicações associadas à HPN, especialmente eventos trombóticos, que constituem a principal causa de morbidade e mortalidade desses pacientes.**" (Profissional de saúde)
Economia de custos		"Analisando o cenário sob a ótica da eficiência de processos e otimização de recursos. A incorporação desses novos medicamentos funciona como uma atualização crítica de sistema: **embora demande um investimento inicial, reduz drasticamente o 'custo de manutenção' gerado por internações recorrentes, complicações graves e transplantes** - fator que pesa mais, uma pessoa que vive mais, gasta mais, trabalha mais retornando este valor para o Estado. **Além disso, medicamentos com maior espaçamento entre as doses (como o ravulizumabe) otimizam a logística de distribuição e a infraestrutura dos hospitais do SUS, gerando maior escalabilidade no atendimento**. **Centralizar e padronizar essa compra pelo SUS também evita o gargalo e a imprevisibilidade orçamentária causados por decisões judiciais isoladas** (Do tipo daquelas que demoram e são totalmente dispensáveis - analise aqui também o gasto público com sistema judiciário). **Trata-se de investir em prevenção e eficiência para evitar custos maiores e descontrolados no futuro.**" (Interessado no tema)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

Seis respondentes apresentaram argumentos desfavoráveis à incorporação dos medicamentos ao SUS. As contribuições defenderam a manutenção do eculizumabe como primeira linha de tratamento, considerando a possível redução de custos desse medicamento com a produção de biossimilares. Nessa linha, apontaram que a ampliação do arsenal terapêutico no SUS deve ocorrer de forma racional, complementar e segmentada, com a definição de critérios e especificidades de uso. Também foram apresentadas preocupações relacionadas à avaliação do custo-benefício e à sustentabilidade do sistema de saúde. (Quadro 37).

Quadro 37. Opiniões desfavoráveis à incorporação das tecnologias apresentadas na CP nº 49/2026.

Categorias temáticas		Trechos ilustrativos
Manutenção do eculizumabe como primeira linha de tratamento	Redução de custos com a produção de biossimilares do eculizumabe	"(...) **Com a iminente chegada do biossimilar sul-coreano** (fruto de Parceria de Desenvolvimento Produtivo), **que trará uma redução drástica e necessária aos cofres públicos, o Ministério da Saúde deve estabelecer um teto máximo de preço pelo qual está disposto a pagar especificamente pelo conforto posológico** (e creio que não deva ser tão caro). **A incorporação só deve ser aprovada se as farmacêuticas reduzirem os preços para competir lealmente com os valores do biossimilar**. O SUS deve balizar suas decisões pela responsabilidade fiscal e custo-efetividade, não pela pressão do lobby farmacêutico." (Interessado no tema)
	Ampliação racional, complementar e segmentada do arsenal terapêutico no SUS	**"(...) A ampliação do arsenal terapêutico é desejável, mas deve ser racional, complementar e segmentada.** Ravulizumabe e crovalimabe podem oferecer conveniência posológica ou operacional, pegcetacoplana e iptacopana podem ter papel em subgrupos com anemia persistente, hemólise extravascular, resposta subótima, refratariedade ou intolerância. Contudo, **conveniência de produto, maior intervalo entre doses, autoadministração ou via oral não devem ser confundidos com superioridade clínica global nem justificar troca automática de pacientes estáveis**. **Pacientes em uso de eculizumabe com controle da hemólise, estabilidade clínica e hematológica, boa tolerabilidade e adesão não devem ser submetidos à troca terapêutica por conveniência ou decisão administrativa.** Mudanças de tratamento devem ser baseadas em critérios clínicos objetivos e avaliação especializada. Recomenda-se manter o eculizumabe como terapia preferencial de primeira linha, enquanto os demais medicamentos, caso incorporados, devem ter uso restrito, protocolizado e monitorado. (...)" (Empresa)
Prejuízo à sustentabilidade do SUS		"(...) Possivelmente, após a queda do preço do eculizumabe, as empresas detentoras de registros das novas tecnologias perceberão vantagem em reduzir os próprios preços de seus produtos. Aí sim, seria o momento ideal de ser avaliar a inclusão desses medicamentos. **Tomar essa decisão agora seria muito prejudicial para a sustentabilidade a longo prazo dos tratamentos.**" (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

Em relação à experiência com as tecnologias avaliadas, os participantes destacaram, entre os efeitos positivos e as facilidades, a comodidade posológica associada a outros aspectos, como o maior intervalo de uso entre as doses,

a preservação venosa, o maior tempo de ação dos medicamentos no organismo e a facilidade de adesão ao tratamento. Ainda sobre o tema, foi citada a flexibilidade terapêutica, relacionada à possibilidade de alteração da dose de manutenção, e a facilidade de administração, com a autoadministração em domicílio no caso do crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana, administrados por via subcutânea e oral. A melhora da qualidade de vida também foi associada à comodidade posológica, que permite ganho de autonomia, redução de deslocamentos aos centros de infusão e do absenteísmo laboral.

Além disso, os respondentes relataram benefícios relacionados à efetividade dos medicamentos, como controle dos episódios hemolíticos, a melhora dos marcadores laboratoriais, da anemia e da fadiga, a redução ou independência da necessidade de transfusões sanguíneas e a diminuição de riscos e complicações associados à HPN. Por fim, foi relatado o perfil de segurança favorável dos medicamentos em avaliação. (Quadro 38)

Quadro 38. Experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas na CP nº 49/2026.

Categorias temáticas		**Tecnologia**	**Trecho ilustrativo**
Comodidade posológica	Maior intervalo entre as doses	Crovalimabe	"(...) **Maior tempo entre uma aplicação e outra** em relação ao Eculizumabe." (Pessoa com a condição de saúde)
		Ravulizumabe	"(...) tem o mesmo princípio do eculizumabe, já presente no SUS, mas **é modulado para durar 2 meses ao invés de 2 semanas**. Isso aumenta de forma absurda a qualidade de vida, pois **a necessidade de idas ao hospital, clínica ou posto para tomar a infusão de 40 min cai de 26 vezes ao ano para 6 ou 7 vezes** (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
	Preservação venosa	Ravulizumabe	"(...) Contribui também para o conforto físico, **com menor desgaste de veias e acessos venosos**. (...)" (Organização da Sociedade Civil)
		Crovalimabe	"(...) **eliminação da necessidade de acessos intravenosos recorrentes**, preservando a integridade vascular. (...)" (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)
	Maior tempo de ação do medicamento no organismo	Ravulizumabe	"(...) Do aspecto técnico, os pontos positivos são por **ter uma meia-vida bem mais prolongada que a terapia disponível no momento**, menor risco de hemólise, não inferioridade, menor exposição dos pacientes a

					infusões e melhor adesão e persistência terapêutica.” (Profissional de saúde)
				Pegcetacoplana	“(...) uma **vida longa no organismo** (aproximadamente 8 dias) (...)” (Profissional de saúde)
	Facilidade de adesão ao tratamento			Ravulizumabe	“(...) **menor perda de consultas, maior persistência terapêutica, melhor adesão em longo prazo**. (...)” (Profissional de saúde)
				Pegcetacoplana	"(...) administração subcutânea, **facilitando a aderência** e melhorando qualidade de vida dos doentes de HPN.” (Interessado no tema)
				Iptacopana	“(...) Os pacientes a**presentam boa adesão à medicação, principalmente porque a resposta é tão boa e traz uma sensação de bem-estar e normalidade ao paciente que eles ESQUECEM NUNCA O REMÉDIO.** (...)” (Profissional de saúde)
				Crovalimabe	"(...) 6 pacientes em nosso centro em uso dessa medicação, **com boa adesão terapêutica** e bom controle de hemólise em 5/6 casos. (...)”
	Flexibilidade terapêutica			Pegcetacoplana	“(...) **permite ajuste individualizado da dose em situações clínicas específicas, proporcionando maior flexibilidade terapêutica quando necessário**. (...)” (Organização da Sociedade Civil)
				Ravulizumabe	“(...) tem um controle mais profundo da HPN, o que provavelmente está associado a maior estabilidade farmacocinética da droga e também o **uso associado ao peso, o que individualiza o tratamento** e permite maior e mais longa inibição do Sistema Complemento. (...)” (Profissional de saúde)
	Facilidade de administração	Autoadministração em domicílio	Administração via oral	Iptacopana	“**A administração oral da iptacopana constitui um diferencial relevante, permitindo tratamento em ambiente domiciliar e reduzindo a dependência de estruturas especializadas para**

					administração medicamentosa. (...)" (Gestor do SUS)
		Administração subcutânea	Administração subcutânea	Crovalimabe	"Só tem aspectos positivos, utilização do crovalimabe **1 vez ao mês, subcutâneo, podendo fazer de casa,** meus exames estão excelentes, não tenho mais anemia, tenho uma vida normal onde posso cuidar da minha família e da minha filha." (Pessoa com a condição de saúde)
				Pegcetacoplana	"(...) **A via subcutânea não foi um atrapalho para a administração de nenhum paciente independentemente do nível intelectual**. **Não houve reclamação de dor local ou problemas com o kit de infusão.** (...) e **relatam gostar de ser 2x por semana, mas realizando em casa a infusão.**" (Profissional de saúde)
	Melhora da qualidade de vida	Ganho de autonomia	Ravulizumabe		"Esse intervalo maior entre as infusões **diminuiu o impacto do tratamento na minha rotina**, **reduziu o tempo dedicado aos deslocamentos e às internações para infusão, proporcionando mais autonomia e qualidade de vida**." (Pessoa com a condição de saúde)
			Iptacopana		"(...) Seu principal diferencial é a administração por via oral, dispensando as infusões intravenosas quinzenais necessárias com o eculizumabe. **Essa característica proporciona maior comodidade, autonomia e menor impacto na rotina dos pacientes**, além de reduzir deslocamentos frequentes aos centros de tratamento (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
		Redução de deslocamentos aos centros de infusão	Ravulizumabe		"(...) **A redução da frequência das infusões diminuiu significativamente minhas faltas no trabalho**, **proporcionando maior estabilidade profissional e permitindo organizar melhor minha rotina.** (...) acredito que o ravulizumabe pode **transformar a realidade de muitos pacientes que precisam percorrer longas distâncias para receber o tratamento. Com menos deslocamentos, há redução do**

		Redução do absenteísmo laboral		**desgaste físico, dos custos com transporte, alimentação e hospedagem, além de mais tempo para descanso, trabalho, convivência com a família e outras atividades do dia a dia**. Para mim, o ravulizumabe representa muito mais do que um medicamento: **representa mais qualidade de vida, dignidade, independência e a oportunidade de viver com mais tranquilidade**." (Pessoa com a condição de saúde)
Efetividade	Controle da hemólise	Hemólise intravascular	Ravulizumabe	"(...) **Bom controle da hemólise intravascular**. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
		Hemólise extravascular	Pegcetacoplana e iptacopana	"Tanto a iptacopana quanto a pegcetacoplana **promovem melhora da hemoglobina, independência transfusional e controle da hemólise intra e extravascular**."
		Hemólise de escape	Iptacopana	"(...) IPTACOPANA TEM **RESPOSTA SUSTENTADA** E DEVIDO A INIBIÇÃO PROXIMAL DO COMPLEMENTO TEM MUITO **MENOS HEMOLISE DE ESCAPE** (...)" (Interessado no tema)
			Ravulizumabe	"(...) **acompanhamento de 8 pacientes** que participaram do protocolo clínico já citado. (...) **Não houve hemólise de escape farmacocinética em nenhum caso** (...)" (Profissional de saúde)
	Melhora dos marcadores laboratoriais		Pegcetacoplana	"(...) trouxe uma resposta fenomenal na paciente que tratei, com **aumento da hemoglobina de 7 para 13 em menos de uma semana de uso** (...)" (Profissional de saúde)
			Ravulizumabe	"(...) Observo que **os pacientes permanecem com DHL normal até o dia da próxima infusão**, fato que não ocorre com essa linearidade e certeza nos pacientes de eculizumabe. Com isso, **a Hg sobe um pouco, reticulócito e DHL sempre baixos** (na ausência de HEV). (...)" (Profissional de saúde)
			Iptacopana	"(...) Em relação aos parâmetros laboratoriais, a iptacopana promoveu **aumento dos níveis de hemoglobina**, redução da

			necessidade de transfusões sanguíneas e **melhora dos marcadores de hemólise, como LDH, bilirrubina e reticulócitos**. Esses resultados **indicam melhor controle da doença e da anemia associada à HPN**. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
	Melhora da anemia e fadiga	Ravulizumabe	"Com o início do ravulizumabe em 14.2.25, em uso desde então, com doses em fevereiro, maio, setembro de 2025 e janeiro de 2026. **Meu cansaço e anemia melhoraram muito**, DHL e reticulócitos diminuíram." (Pessoa com a condição de saúde)
		Pegcetacoplana	"(...) **Melhora da anemia e consequente redução da fadiga e demais sintomas da HPN** (...)" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Iptacopana	"Com outras drogas não tinha um resultado bom como o iptacopana. **Hoje voltei fazer atividade física. Melhorou muito a fadiga**." (Pessoa com a condição de saúde)
		Crovalimabe	"(...) **não tenho mais anemia**, tenho uma vida normal onde posso cuidar da minha família e da minha filha." (Pessoa com a condição de saúde)
	Redução ou independência transfusional	Ravulizumabe	"(...) Eu **precisava fazer transfusões de sangue uma ou duas vezes por mês,** já necessitei de transfusões de plaquetas e fui internado diversas vezes por complicações da doença.,(...) Após iniciar o tratamento, minha vida mudou completamente. **As transfusões deixaram de ser necessárias**, as internações praticamente desapareceram e recuperei minha autonomia. (...)" (Pessoa com a condição de saúde
		Iptacopana	"(...) Tivemos também outra experiência em **paciente de 81 anos com HPN e SMD com bom controle de hemólise e redução da [necessidade] transfusional após troca de eculizumabe por iptacopana**, sendo que medicação foi mantida com melhoria de qualidade de vida e redução de idas ao hospital até

			seu óbito por SMD.” (Profissional de saúde)
		Crovalimabe	“(...) Pacientes relataram melhora clínica, com redução da necessidade de transfusões sanguíneas e internações. (...)” (Organização da Sociedade Civil)
	Redução de complicações e riscos associados à doença	Ravulizumabe	“(...) **previne complicações graves típicas da doença** e naqueles com boa evolução, salva vidas.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Iptacopana	“(...) Estudos clínicos demonstraram ausência de infecções graves, óbitos, eventos graves de hemólise de escape e descontinuacoes por eventos adversos. (...)” (Interessado no tema)
Perfil de segurança favorável		Ravulizumabe	“(...) Durante todo o período em que utilizei o ravulizumabe, não apresentei efeitos colaterais relevantes e me senti seguro com o tratamento. (...)” (Pessoa com a condição de saúde)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

No que se refere aos efeitos negativos e às dificuldades associados à experiência com as tecnologias avaliadas, os participantes mencionaram dificuldade de acesso aos medicamentos, relacionada ao custo elevado dos medicamentos e, no caso do ravulizumabe, à morosidade do processo de importação. Também referiram a resposta terapêutica limitada, com persistência de episódios de hemólise extravascular e de escape e, consequentemente, de anemia residual.

Foram ainda mencionadas dificuldades de uso dos medicamentos, como a necessidade de serviço especializado de infusão do ravulizumabe, de engajamento individual do usuário para o uso da iptacopana, de bomba de infusão para a administração do pegcetacoplana, e de garantia de condições adequadas para o armazenamento do crovalimabe. Ademais, citaram a contraindicação do ravulizumabe para gestantes e a ocorrência de eventos adversos, considerados manejáveis (Quadro 39).

Quadro 39. Experiência dos participantes acerca dos efeitos negativos e dificuldades das tecnologias avaliadas na CP nº 49/2026.

Categorias temáticas		**Tecnologia**	**Trecho ilustrativo**
Dificuldade de acesso	Custo elevado do medicamento	Pegcetacoplana	"(...) Maior custo. (...)" (Profissional de saúde)
		Iptacopana	"(...) IPTACOPANA A PRINCÍPIO O PREÇO DA MEDICAÇÃO SERIA O MAIOR EMBATE, MAS A LONGO PRAZO, OBSERVANDO TODOS OS RECURSOS DIPENSADOS PARA

			TRASNPORTE, INFUSÃO, ATENDIMENTO DO PACIENTE E INTERCORRÊNCIAS, SERIA CABÍVEL EM CUSTO-BENEFÍCIO." (Profissional de saúde)
	Morosidade da importação	Ravulizumabe	"O **processo de importação foi demorado nessa última vez e atrasou a medicação. Caso seja incorporado ao Sus, a medicação ficará com mais facilidade para fazer o processo de importação e o custo pode reduzir também**." (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Resposta terapêutica limitada	Manutenção da hemólise extravascular	Ravulizumabe, crovalimabe e pegcetacoplana	"**Ravulizumabe e crovalimabe atuam apenas na porção terminal da cascata do complemento, não controlando a hemólise extravascular**. **Já a pegcetacoplana, embora seja um inibidor proximal, apresentou episódios graves de hemólise de escape** em estudos clínicos. (...)" (Profissional de saúde)
	Hemólise de escape		
	Anemia residual	Ravulizumabe	"(...) **não elimina completamente a hemólise extravascular**, que pode persistir em alguns pacientes e **causar anemia residual ou necessidade transfusional.** (...)" (Profissional de saúde)
Dificuldades associadas ao uso do medicamento	Necessidade de serviço especializado para infusão	Ravulizumabe e iptacopana	"(...) Ravulizumabe: **necessidade de serviço de infusão especializado.** Iptacopana: **necessidade de maior engajamento individual do paciente para uso correto.** (...)" (Profissional de saúde)
	Necessidade de engajamento individual do usuário		
	Necessidade de bomba de infusão	Pegcetacoplana	"(...) **utiliza bomba de infusão, que com certeza é um limitador no uso domiciliar e hospitalar** para os pacientes que dispõe hoje de uma opção de 2a linha oral." (Profissional de saúde)
	Dificuldade de armazenamento do medicamento	Crovalimabe	"(...) **me preocupa o paciente armazenar o medicamento em sua própria casa, sem controle de temperatura de forma adequada**." (Profissional de saúde)
Contraindicação para gestantes		Ravulizumabe	"**Não é possível administrar em gestantes**, sendo necessária a troca para eculizumabe durante uma gestação." (Profissional de saúde)
Eventos adversos		Pegcetacoplana	"(...) **Riscos acrescidos de infecção**. (...)" (Profissional de saúde)
		Ravulizumabe	"**Eventos adversos, porém comparáveis ao perfil de segurança do eculizumabe.**" (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

No que tange à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram experiências com anticoagulantes, imunossupressores, suplementação de ferro, transplante de medula óssea e danicopana. Os anticoagulantes foram considerados acessíveis e de fácil administração, embora não tratem a HPN. Em relação aos

imunossupressores, foram ressaltadas sua efetividade e a dificuldade de acesso. A suplementação de ferro foi associada à melhora da fadiga, mas também foi reconhecido que não trata a doença. Quanto ao transplante de medula óssea, abordaram os critérios de elegibilidade para sua realização e os riscos do procedimento. O danicopana foi associado ao aumento da hemoglobina, à melhora da fadiga, ao ganho de qualidade de vida e à redução da necessidade transfusional, apesar do custo elevado e da ocorrência de eventos adversos.

Destaca-se que o eculizumabe foi o medicamento mais citado pelos respondentes. Desse modo, a categorização foi baseada apenas nos relatos desse medicamento, por ser o comparador atualmente disponível no SUS.

Quanto aos aspectos positivos e às facilidades do eculizumabe, os participantes abordaram a efetividade do tratamento, com o controle da hemólise intravascular, a melhora dos sintomas, da anemia, da função renal e dos marcadores laboratoriais, além do ganho de funcionalidade, da redução de riscos e complicações associados à doença, especialmente dos eventos tromboembólicos, da redução ou independência transfusional e do aumento de sobrevida. Foram citados ainda a melhora da qualidade de vida, com o retorno às atividades cotidianas, e o perfil de segurança favorável (Quadro 40).

Quadro 40. Experiência acerca dos efeitos positivos e facilidades do eculizumabe mencionada pelos respondentes para o tratamento de HPN na CP nº 49/2026.

Categorias temáticas			**Trechos ilustrativos**
Efetividade	Controle da hemólise intravascular		"(...) melhora da hemólise intravascular permitindo normalização do quadro clínico (...)" (Profissional de saúde)
	Melhora dos sintomas		"(...) melhora da anemia e da sintomatologia associada." (Pessoa com a condição de saúde)
	Melhora da anemia		
	Melhora da função renal		**"Resposta na função renal** e **hemoglobina nos limites da normalidade**." (Profissional de saúde)
	Melhora dos marcadores laboratoriais		"(...) após a infusão **meus exames (indicadores) normalizaram, plaquetas subiram, LDH abaixou, hemácias e leucócitos melhoraram**. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
	Ganho de funcionalidade		"(...) Além disso, destaco a **melhora clínica geral, com redução da fadiga e maior capacidade funcional**, permitindo que os pacientes retomem suas atividades diárias com mais autonomia. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
	Redução de riscos e complicações associados à doença	Redução de eventos tromboembólicos	"(...) **Desde o início do tratamento não tive mais trombose**." (Pessoa com a condição de saúde)
	Redução ou independência transfusional		"(...) Com seu poder de diminuir a hemólise, visível pela expressiva redução da DHL, pude sobreviver a uma doença mortal, a HPN, voltar a ter vida, saúde e **me livrar de internações em UTI, transfusões de sangue e plaquetas, infecções e de dores** que eram tratadas com altas doses de morfina. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)

	Aumento de sobrevida	"**Diminuição de mortalidade, curva de sobrevida parecida com a de uma pessoa não portadora de HPN**, diminuição da hemólise." (Profissional de saúde)
Melhora da qualidade de vida		"**Qualidade de vida. Retorno ao trabalho. Poder fazer coisas simples como caminhar, lavar os cabelos, tomar banho em pé** e não sentada e menos transfusão de sangue." (Pessoa com a condição de saúde)
Perfil de segurança favorável		"Bastante eficaz no controle da doença e **efeitos colaterais manejáveis**." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

Os desafios do tratamento com eculizumabe foram associados à posologia e à administração do medicamento, considerando o menor intervalo entre as doses, que implica deslocamentos frequentes e pode prejudicar a adesão terapêutica, a redução da qualidade de vida, com alto absenteísmo laboral e com custo social e econômico ao usuário, dependência de acesso venoso, com desgaste das veias, e de centros de serviço especializados de infusão, episódios de hemólise de escape devido ao menor tempo de ação do medicamento no organismo e a dose fixa de manutenção, que dificulta a individualização terapêutica. Os respondentes também relataram o risco da ocorrência de infecções, o que demanda vacinação, a resposta terapêutica limitada em alguns casos, sem controle da hemólise extravascular, com anemia residual, e manutenção da necessidade transfusional, que pode gerar sobrecarga de ferro no organismo e nos órgãos. Por fim, mesmo o medicamento sendo disponibilizado na rede pública, alguns participantes mencionaram desafios associados a eventuais desabastecimentos do medicamento (Quadro 41).

Quadro 41. Experiência acerca dos efeitos negativos e dificuldades do eculizumabe mencionada pelos respondentes para o tratamento de HPN na CP 49/2026.

Categorias temáticas			**Trechos ilustrativos**
Dificuldades associadas à posologia e à administração do medicamento	Menor intervalo entre as doses	Necessidade de deslocamentos	"(...) **Um dos principais pontos é a necessidade de deslocamentos frequentes ao hemocentro ou centro de infusão, o que pode ser um fator limitante para muitos pacientes, especialmente aqueles que residem em regiões distantes ou com dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Essa logística impacta diretamente na adesão ao tratamento** e na qualidade de vida. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
		Prejuízo à adesão	
	Redução da qualidade de vida	Absenteísmo laboral	"(...) Essa frequência **impacta diretamente a rotina dos pacientes, com faltas ao trabalho, deslocamentos constantes ao hospital, custos financeiros e menos tempo para a convivência com a família**. (...)" (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
		Custo social e econômico	
	Dependência de acesso venoso		"(...) Ainda, a infusão (...) endovenosa, a cada 14 dias **prejudica as veias dos pacientes**, que ficam fracas, (...) (**já estou com as veias enfraquecidas, pele manchada com hematomas, às vezes três tentativas de pegar o acesso venoso e sem sucesso, veias estouram ou não refluem sangue**). (...)" (Pessoa com a condição de saúde)

	Necessidade de serviço especializado para infusão		"Só a **dependência da unidade de infusão** que fica a 400 km de casa." (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
	Menor tempo de ação do medicamento no organismo	Hemólise de escape	"(...) **sua meia-vida restrita predispõe os pacientes ao risco de hemólise de escape** (...)" (Profissional de saúde)
	Dose fixa de manutenção		"(...) a medicação tem necessidade não atendidas, como **dose fixa de manutenção que favorece a hemólise intravascular de escape e riso de trombose**." (Profissional de saúde)
Risco de infecções	Necessidade de vacinação		"(...) Outro aspecto importante é a **necessidade de vacinação e monitoramento rigoroso devido ao maior risco de infecções por bactérias encapsuladas, especialmente meningococo.** (...)" (Profissional de saúde)
Resposta terapêutica limitada	Manutenção hemólise extravascular	Anemia residual	"(...) **Alguns dos pacientes permanece com anemia residual devido à manutenção da hemólise extravascular.** (...)" (Profissional de saúde)
	Necessidade transfusional	Sobrecarga de ferro	"Eu si**go com anemia persistente, fraqueza, cansaço intenso e muita dor, principalmente nas pernas, lombar, cabeça e pescoço.** Além disso, já fiz e **continuo precisando fazer muitas transfusões. Isso trouxe outra complicação importante: sobrecarga de ferro.** Minha ferritina está muito alta, já tenho **ferro acumulado no fígado e isso já está afetando meu coração**. Ou seja, não é apenas uma questão de sintomas ou de qualidade de vida. **A anemia persistente e a necessidade recorrente de transfusões estão gerando complicações sérias no meu corpo.** Mesmo em tratamento, continuo indo ao hospital, tenho internações recorrentes e vivo com risco de piora. (...)" (Pessoa com a condição de saúde)
Eventuais desabastecimentos na rede pública			"(...) Também **ocorre por vezes desabastecimento da medicação e os pacientes acabam ficando sem infundir o eculizumabe**, ocorrendo **escapes de hemólise**, o que já vi ocorrer diversas vezes e em **uma ocasião levou a hemólise grave e risco de vida**." (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 49/2026, Conitec.

As contribuições à CP nº 49/2026 revelam um apoio expressivo à incorporação das tecnologias avaliadas, considerando a necessidade de estruturação do tratamento de HPN no SUS, contemplando as necessidades não atendidas e considerando o impacto na qualidade de vida, por meio do conforto posológico. Os relatos destacam que esquemas posológicos mais flexíveis (maiores intervalos entre as doses ou administração via oral e subcutânea) reduzem o absenteísmo laboral e os custos sociais e econômicos com os deslocamentos frequentes. Paralelamente, os participantes reforçam que a garantia de acesso pode reduzir barreiras de acesso e garantir a efetivação do direito à saúde do tratamento de uma doença grave e potencialmente fatal. Embora persistam preocupações acerca da sustentabilidade orçamentária, as contribuições a ampliação do arsenal terapêutico são percebidas como um avança relevante, que deve ser avaliado a partir de critérios clínicos.

20.2. Análise das contribuições relacionadas às evidências clínicas

No total, foram recebidas 730 contribuições, das quais 86 apresentaram contribuições técnicas às evidências científicas, com o envio de 33 anexos, distribuídos da seguinte forma:

- Sete anexos de empresas detentoras de registro e fabricantes, submetidos por Produtos Roche (crovalimabe), Novartis (iptacopana), AstraZeneca (ravulizumabe e eculizumabe), Pint Pharma (pegcetacoplana), além da Bionovis e Samsung Bioepis, integrantes da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do eculizumabe.

- Nove anexos de Associações de Pacientes, Sociedades Médicas e Centros de Referência, submetidos por Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP), Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale), Associação Crônicos do Dia a Dia (CDD), Hospital Universitário Pedro Ernesto, Ambulatório de Falências Medulares do CHC-UFPR, Casa Hunter e Associação de Apoio aos Pacientes e Familiares de Trombocitopenia Imune PTI Brasil. Em geral, as entidades defendem a complementaridade das tecnologias e a individualização do cuidado.

- Cinco anexos de Secretarias de Saúde, compostos pelas análises da SES-GO, SES-CE, SESAP-RN e uma manifestação conjunta do Hemocentro da Unicamp com a SES-SP. Estas secretarias, em sua maioria, divergem da recomendação preliminar desfavorável ampla e propõem incorporações segmentadas, condicionadas a acordos de preço e acompanhadas de estruturação da rede logística.

- 12 anexos submetidos por profissionais de saúde.

Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições encontram-se:

- Necessidades clínicas não atendidas e sequenciamento terapêutico: defende-se amplamente a incorporação de inibidores proximais (iptacopana e pegcetacoplana) como terapias de segunda linha para pacientes com resposta subótima, com anemia residual e hemólise extravascular crônica. Houve preferência pela iptacopana (via oral). Ressalvas à pegcetacoplana incluem sua complexidade logística devido à necessidade de bomba de infusão subcutânea domiciliar e risco de má adesão;

- Carga logística, barreiras geográficas e qualidade de vida: O impacto negativo das infusões intravenosas quinzenais de eculizumabe foi um argumento trazido por associações e secretarias estaduais. As contribuições ressaltam que todo o impacto logístico e o ônus na qualidade de vida dos pacientes podem não ter sido plenamente capturados pelas evidências clínicas avaliadas. Terapias com administração oral, subcutânea ou infusões a cada 8 semanas são defendidas como promotoras de autonomia, empregabilidade e qualidade de vida aos pacientes;

- Sustentabilidade do sistema: Os integrantes da PDP argumentam que o eculizumabe biossimilar deve ser preservado como padrão inicial para garantir a sustentabilidade do sistema e o desenvolvimento tecnológico nacional, defendendo que inovações importadas fiquem restritas apenas à segunda linha para pacientes com falha documentada. Sociedades médicas e instituições públicas avaliaram que os inibidores de C5 (eculizumabe,

ravulizumabe e crovalimabe) representam opções de primeira linha com eficácia e segurança clinicamente comparáveis no controle da doença. Segundo essas entidades, a escolha terapêutica na primeira linha fundamenta-se, sobretudo, nos diferenciais práticos e operacionais de cada tecnologia, como a via e a frequência de administração. Em contraponto, sob a ótica da gestão estadual e diante da transição para os biossimilares, pondera-se que a incorporação dessas inovações na primeira linha só deve ser recomendada caso a sua custo-efetividade frente ao eculizumabe seja comprovada no SUS;

- Atraso na implementação do ravulizumabe: as manifestações alertam sobre o não fornecimento do ravulizumabe no SUS apesar da decisão de incorporação (Portaria SECTICS/MS nº 10/2024)[106] e o risco jurídico de um parecer desfavorável;

- Necessidade de atualização do PCDT, revisão dos critérios de acesso na primeira linha e diretrizes para troca terapêutica: defende-se que o direcionamento às inovações seja para perfis clínicos específicos ou pacientes com resposta inadequada. Para isso, justifica-se a elaboração de critérios objetivos no PCDT, com regras claras de elegibilidade e diretrizes para a troca terapêutica segura. Uma secretaria defende que o SUS adote o conceito de "alta atividade de doença" para viabilizar tratamento precoce e prevenir sequelas irreversíveis no escopo de primeira linha de tratamento;

- Mecanismo de monitoramento e lógica de linha de cuidado estruturada: propõe-se uma incorporação condicionada associada ao monitoramento em vida real. As tecnologias permaneceriam sob acompanhamento contínuo e a decisão de ampliação, manutenção ou exclusão do uso na rede pública seria reavaliada periodicamente com base nesses dados empíricos coletados, incluindo dados de efetividade, segurança, qualidade de vida, redução de deslocamentos e custos totais;

- Um estudo agregou dados à síntese de evidências: comparação indireta entre iptacopana a pegcetacoplana, publicada posteriormente à elaboração do relatório preliminar (Kulasekararaj et al., 2026)[107];

- Duas publicações foram incorporadas como evidência complementar: evidência de mundo real de pacientes com HPN no Brasil, que documenta os padrões de tratamento e as disparidades de acesso geográfico no SUS, podendo gerar uma taxa de não persistência ao tratamento com eculizumabe de até 61%[108]; dados de extensão do estudo APPLY-PNH, indicando a manutenção dos benefícios como o aumento dos níveis de hemoglobina, a independência transfusional e o controle da hemólise por até 48 semanas[109].

As evidências científicas citadas nas contribuições foram avaliadas, e a elegibilidade quanto à síntese das evidências foi descrita no Apêndice 13.

20.2.1. Posicionamento de empresas detentoras do registro das tecnologias e/ou fabricantes

Empresa detentora do registro de crovalimabe - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

A Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. apresentou contribuição defendendo a disponibilização de mais uma alternativa terapêutica para o tratamento HPN no SUS, destacando potenciais benefícios tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde.

Em relação à necessidade terapêutica, a empresa argumenta que o crovalimabe apresenta como principais diferenciais a meia-vida prolongada (dose de manutenção a cada quatro semanas), a comodidade posológica decorrente da administração subcutânea em baixo volume e a inibição rápida, completa e sustentada da via terminal do complemento. Quanto à eficácia no controle da doença e na prevenção da hemólise de escape, as evidências apresentadas baseiam-se principalmente nos estudos COMMODORE 1 e COMMODORE 2, cujos resultados já foram descritos e discutidos no relatório de recomendação. No que se refere ao perfil de segurança, a contribuição destaca a ocorrência de reações transitórias por complexos imunes após a troca de eculizumabe por crovalimabe, descrevendo-as como predominantemente leves ou moderadas. Embora não mencione o caso de reação grave identificado durante a avaliação das evidências, as informações apresentadas são consistentes com aquelas já discutidas no relatório. Adicionalmente, são citados estudos que não foram incluídos pelo NATS na síntese de evidências por apresentarem dados duplicados ou por se tratar de resumos publicados em congressos. A empresa também apresenta dados sobre preferência dos pacientes, desfecho que não foi contemplado na presente avaliação e cuja evidência é proveniente exclusivamente de resumos apresentados em eventos científicos.

A contribuição também discute o bloqueio incompleto de C5 e a persistência de atividade hemolítica residual durante o tratamento com eculizumabe. Para isso, apresenta estimativas de hemólise de escape variando entre 11% e 27% em pacientes tratados com eculizumabe, baseadas em estudos que não foram incluídos no relatório por não atenderem aos critérios da PICO, uma vez que avaliam apenas o uso do eculizumabe. Em contrapartida, são apresentados os resultados dos estudos COMMODORE 2, demonstrando menor frequência de hemólise de escape com crovalimabe em comparação ao eculizumabe em pacientes *naive*, e dos estudos COMMODORE 1 e COMPOSER, que descrevem a manutenção do controle da doença após a migração de pacientes previamente tratados com eculizumabe. Embora essas informações sejam consistentes com as conclusões do relatório, parte das referências citadas não foi recuperada na busca sistemática ou foi excluída por não atender aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

A empresa também destaca a eficácia do crovalimabe em pacientes portadores de polimorfismos em C5, argumentando que essa população apresenta resistência ao tratamento com eculizumabe e ravulizumabe. As referências utilizadas para sustentar essa afirmação consistem em resumo de congresso e carta ao editor, tipos de publicação que não foram considerados na presente avaliação. Além disso, a eficácia das tecnologias avaliadas especificamente nessa subpopulação não fez parte da pergunta de pesquisa definida para este relatório, motivo pelo qual esses dados não foram analisados. A contribuição aborda ainda o uso do crovalimabe em pacientes pediátricos e adolescentes, ressaltando sua indicação para indivíduos com idade igual ou superior a 13 anos e peso mínimo de 40 kg, informação já contemplada no relatório.

Em relação aos benefícios para o sistema de saúde, a empresa argumenta que a administração subcutânea mensal, com possibilidade de autoadministração domiciliar, reduziria a necessidade de deslocamentos dos pacientes e contribuiria para a descompressão da capacidade instalada dos hospitais e centros de infusão. Reconhece, ainda, que o ravulizumabe representa um avanço em relação ao eculizumabe ao reduzir a frequência das infusões intravenosas, e sustenta que apenas o crovalimabe eliminaria a dependência da infraestrutura hospitalar por permitir a administração domiciliar. Esses potenciais benefícios já foram reconhecidos e discutidos no relatório de recomendação, ressaltando que a implementação da autoadministração no SUS demanda estratégias de capacitação dos pacientes e cuidadores, bem como mecanismos adequados de acompanhamento clínico.

Empresa detentora do registro de iptacopana - Novartis Biociências S.A

A empresa Novartis Biociências S.A. submeteu contribuição à Consulta Pública nº 49/2026 apresentando um histórico do processo de avaliação da incorporação da iptacopana ao SUS. Destacou que, em maio de 2025, submeteu demanda externa à Conitec para a incorporação da tecnologia no tratamento de pacientes adultos com HPN previamente tratados com inibidores de C5 e com hemoglobina <10 g/dL. Ressaltou que, em outubro de 2025, o Comitê de Medicamentos emitiu recomendação preliminar favorável à incorporação, fundamentada na superioridade clínica e na relação de custo-efetividade da iptacopana em comparação aos inibidores de C5. A empresa relembrou ainda que, durante a Consulta Pública nº 88/2025, apresentou contribuições técnico-científicas em resposta aos questionamentos sobre as evidências clínicas e econômicas, bem como uma nova proposta de preço para o medicamento.

Segundo a empresa, o processo atual de avaliação conjunta dos inibidores do complemento, iniciado em janeiro de 2026, manteve a análise da iptacopana para pacientes em segunda linha de tratamento com resposta inadequada aos inibidores de C5, população semelhante àquela contemplada na demanda externa anterior. Entretanto, argumenta que dois novos fatores alteraram substancialmente o contexto da avaliação: a consideração de novos cenários de preço para o eculizumabe, e a avaliação concomitante da pegcetacoplana para a mesma população-alvo. De acordo com a Novartis, esses fatores motivaram a mudança da recomendação preliminar para desfavorável à incorporação. Em contraposição a essa recomendação, a empresa apresentou novas evidências clínicas, contribuições metodológicas relativas às análises econômicas e de impacto orçamentário, além de uma nova proposta de preço para a iptacopana.

No âmbito das evidências clínicas, a Novartis manifestou concordância com o enquadramento da iptacopana como tratamento de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5, em consonância com a demanda originalmente submetida pela empresa. Reconheceu também que o estudo APPLY-PNH representa a evidência comparativa de maior qualidade disponível para essa população, uma vez que compara diretamente a iptacopana aos tratamentos atualmente recomendados pelo SUS. Adicionalmente, argumentou que dados de longo prazo indicam manutenção dos desfechos de eficácia e segurança por até quatro anos de acompanhamento, conforme

estudo de Peffault de Latour et al. (2026)[110]. Considerando que tais resultados derivam da publicação de um resumo apresentado em congresso, esses dados não foram incorporados à síntese de evidências do presente relatório, em conformidade com os critérios metodológicos previamente estabelecidos.

Em relação à comparação entre iptacopana e pegcetacoplana, a empresa questionou os resultados da comparação indireta incluída no relatório, argumentando que o método de Bucher, baseado em dados agregados, não seria capaz de ajustar diferenças metodológicas relevantes entre os estudos APPLY-PNH e PEGASUS, como diferenças nas características basais dos pacientes, na presença de período de *run-in* e nas definições dos desfechos clínicos.

Como alternativa, a Novartis apresentou o estudo de Kulasekararaj et al. (2026)[107], publicado após a realização da busca bibliográfica do presente relatório, que utilizou uma comparação indireta ajustada por pareamento (matching-adjusted indirect comparison – MAIC). Nesse estudo, a análise dos dados de pacientes individuais disponíveis do estudo APPLY-PNH permitiu o pareamento de pacientes tratados com iptacopana — excluindo aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão do estudo PEGASUS — e o ajuste de desequilíbrios em algumas características basais identificadas como potenciais modificadores do efeito do tratamento.

Os resultados indicaram superioridade estatisticamente significativa da iptacopana em relação à pegcetacoplana quanto ao aumento dos níveis de hemoglobina e à probabilidade de permanecer livre de transfusões. Para os desfechos de controle da hemólise intravascular (nível de LDH) e de fadiga (FACIT-Fatigue score), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Em relação à segurança, a menor ocorrência de eventos adversos graves favoreceu a iptacopana apenas em um dos cenários de ajuste avaliados. A tabela 55 resume os principais desfechos de eficácia e segurança para os dois cenários de ajuste analisados: o Cenário A (ajustado por hemoglobina basal, sexo e histórico de transfusão) e o Cenário B (ajustado pelos fatores do Cenário A mais contagem de reticulócitos, LDH basal e idade).[107]

Tabela 55. Resultados da comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana pelo método MAIC, conforme cenário de ajuste.

Desfecho Clínico (Iptacopana vs. Pegcetacoplana)	Cenário A	Cenário B	Interpretação
Melhora na Hemoglobina (Hb) (com dados pós-transfusão) - diferença média da variação em relação à linha de base	1,05 g/dL	0,76 g/dL	Favorece Iptacopana (p < 0,05)
Melhora na Hemoglobina (Hb) (sem dados pós-transfusão) - diferença média da variação em relação à linha de base	1,31 g/dL	1,01 g/dL	Favorece Iptacopana (p < 0,05)
Chance de evitar transfusão - Odds Ratio (OR)	9,17	12,71	Favorece Iptacopana (p < 0,05)
Níveis de Lactato Desidrogenase (LDH) - diferença média da variação em relação à linha de base	36,68 U/L	34,59 U/L	Sem diferença significativa
Escore FACIT-Fadiga - diferença média da variação em relação à linha de base	-2,32	-2,56	Sem diferença significativa

Eventos Adversos Graves - Odds Ratio (OR)	0,24	0,29	Favorece Iptacopana no Cenário A (p < 0,05)

O NATS reconhece a elegibilidade do estudo de Kulasekararaj e colaboradores (2026)[107], e que ele agrega informações relevantes ao relatório, uma vez que demonstra superioridade de iptacopana, em comparação à pegcetacoplana, para aumento dos níveis de hemoglobina, probabilidade de permanecer livre de transfusões e menor ocorrência de eventos adversos graves. Apesar disso, o NATS destaca que os achados devem ser interpretados com cautela. O método de Bucher, empregado no estudo incluído no relatório, apresenta limitações decorrentes das diferenças entre os estudos APPLY-PNH e PEGASUS, conforme apontado pela Novartis. Por outro lado, o MAIC, apresentado na contribuição, busca reduzir parte dessas diferenças por meio do ajuste de características basais utilizando dados individuais dos pacientes do estudo APPLY-PNH. Apesar dessa vantagem metodológica, trata-se de uma comparação indireta não ancorada, baseada em um tamanho efetivo de amostra reduzido após o pareamento, permanecendo sujeita a confundimento residual e aos pressupostos inerentes ao método. Dessa forma, embora represente uma abordagem potencialmente mais apropriada do que uma comparação indireta não ajustada nesse contexto, seus resultados ainda devem ser interpretados com cautela e não substituem evidências provenientes de estudos comparativos diretos.

O estudo de Risitano et al. (2025)[109], também citado na contribuição da Novartis, contribui com dados relevantes a serem agregados como evidência complementar no presente relatório. Corresponde à publicação dos resultados do período de extensão de 48 semanas do ensaio clínico APPLY-PNH, no qual os pacientes de ambos os braços do estudo passaram a receber iptacopana após o término da fase randomizada de 24 semanas. Entre os pacientes que receberam iptacopana desde o início do estudo, 86% apresentaram aumento da hemoglobina ≥2 g/dL e 68% atingiram níveis de hemoglobina ≥12 g/dL ao final do seguimento, independentemente de transfusões. Entre aqueles que migraram do tratamento com inibidores de C5 para iptacopana na semana 24, 72% alcançaram aumento da hemoglobina ≥2 g/dL e 59% atingiram hemoglobina ≥12 g/dL na semana 48. Em ambos os grupos, a concentração média de hemoglobina ao final do estudo foi semelhante (cerca de 12 g/dL), correspondendo a um aumento médio ajustado de 3,4 g/dL em relação à linha de base. A independência transfusional também foi mantida ao longo do seguimento, sendo observada em cerca de 90% dos pacientes. Da mesma forma, os ganhos em fadiga permaneceram sustentados até a semana 48, em ambos os grupos. O controle da hemólise intravascular foi igualmente mantido, permanecendo os níveis de LDH próximos aos valores basais ao longo do acompanhamento.

Em relação à segurança, não foram observados óbitos, interrupções do tratamento decorrentes de eventos adversos ou novos sinais de segurança durante o período de extensão. No grupo inicialmente tratado com iptacopana, foram registrados cinco novos episódios durante o período de extensão, além dos dois ocorridos na fase randomizada, enquanto apenas um episódio foi observado entre os pacientes que migraram dos inibidores de C5. Ressalta-se que, durante a fase randomizada, esse último grupo havia apresentado seis episódios de hemólise de escape enquanto

permanecia em tratamento com eculizumabe ou ravulizumabe. Foram registrados três eventos vasculares maiores ao longo do estudo, todos considerados não relacionados ao tratamento. O evento adverso mais frequente foi COVID-19, e a incidência de infecções permaneceu semelhante ou inferior à observada nas primeiras 24 semanas de tratamento.[109]

Os resultados desse estudo demonstram que os benefícios observados com iptacopana durante a fase randomizada foram mantidos até a semana 48. Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que, após a semana 24, todos os participantes passaram a receber iptacopana, deixando de existir um grupo comparador, o que limita a realização de inferências comparativas sobre a eficácia relativa da tecnologia em longo prazo.[109]

Por fim, a Novartis apresentou dados adicionais sobre hemólise de escape, ressaltando sua relevância clínica e sugerindo menor ocorrência desse evento com a iptacopana em comparação à pegcetacoplana. Para sustentar essa argumentação, utilizou o estudo de Fattizzo et al. (2025)[111], que descreveu a incidência de hemólise de escape na fase aberta de extensão dos ensaios clínicos individuais de iptacopana e pegcetacoplana. A publicação citada não atende aos critérios de elegibilidade estabelecidos para esse relatório, por se tratar de uma revisão narrativa. O NATS destaca, entretanto, que os dados dos estudos primários são relevantes para a discussão. No estudo de extensão do ECR APPLY-PNH, ao final de 48 semanas, episódios de hemólise de escape clínica ocorreram em 8% dos pacientes tratados com iptacopana desde o início do estudo, e em 3% daqueles que migraram de anti-C5 para iptacopana, com nenhuma descontinuação[109]. Já nos estudos de extensão do EC PEGASUS, hemólise de escape foi observada em 24% e 28% dos pacientes em uso de pegcetacoplana, em 48 semanas e 3 anos de seguimento respectivamente, com três pacientes descontinuando o tratamento ao final de 3 anos, conforme descrito nas evidências complementares do relatório[53].

Empresa detentora do registro de ravulizumabe e eculizumabe - AstraZeneca do Brasil Ltda

A empresa detentora do registro de ravulizumabe e eculizumabe manifestou-se em favor de ravulizumabe como tratamento preferencial para HPN, elencando os pontos de diferença clínica frente ao eculizumabe, evidências de longo prazo e adoção do ravulizumabe como padrão de cuidado em diversos países. Após análise da contribuição, nenhuma evidência adicional foi incorporada à síntese de evidência. Cabe o destaque aos seguintes pontos:

1. Controle de longo prazo e hemólise de escape com o uso de ravulizumabe: A empresa ressalta o controle da doença em 6 anos de seguimento e incidência de hemólise de escape de 1,8% com o uso de ravulizumabe ("*Dados robustos publicados em 2025 demonstram que ravulizumabe e eculizumabe não são clinicamente equivalentes: ravulizumabe apresenta inibição sustentada do complemento terminal e incidência de hemólise de escape de apenas 1,8%, frente a 11–27% com eculizumabe, demonstrando ser superior ao eculizumabe, com significativamente menos pacientes apresentando hemólise de escape.*"). Referente à hemólise de escape, cabe esclarecer, conforme os dados de extensão publicados por Kulasekararaj et al. (2025)[47], que a incidência real de pacientes acometidos foi de 14,8% (36 de 244 pacientes) na coorte *naive* (taxa de 1,0 evento por 10 pacientes-ano) e de 7,8% (15 de 191 pacientes) na

coorte previamente tratada com eculizumabe (taxa de 1,0 evento por 30 pacientes-ano). Ao todo, foram reportados 112 eventos de hemólise de escape ao longo do seguimento de seis anos. Destes episódios, 38,4% (43 eventos) ocorreram devido a condições amplificadoras do complemento (como infecções, cirurgias ou gravidez), 59,8% (67 eventos) não tiveram causa reportada, e apenas 2 eventos (1,8%) estiveram associados à inibição subótima do C5 (C5 livre sérico ≥ 0,5 µg/mL). Ressalta-se que a manutenção da eficácia e a independência transfusional em longo prazo, bem como o quantitativo de eventos de hemólise, já se encontram contemplados e descritos no relatório na seção de Evidência Complementar;

2. Alterações estruturais do ravulizumabe conferem à tecnologia um perfil farmacocinético sustentado que o diferencia do eculizumabe, pois evita a degradação lisossomal e garante a inibição contínua do complemento terminal ao longo de todo o intervalo entre as doses, mitigando o risco de hemólise de escape por perda de concentração do fármaco;

3. A empresa não realizou distinção entre evidências relacionadas a pacientes iC5 *naive* ou iC5 *experienced*, tal qual conduzido no relatório;

4. A empresa relata que "*As evidências atuais demonstram que esse fenômeno [hemólise de escape] não se manifesta de forma equivalente entre os iC5, evidenciando diferenças clinicamente significativas entre essas terapias*" citando dois estudos por Fattizzo et al, 2025. Tais estudos não foram incluídos na síntese de evidência e não atendem a PICO. O artigo de Fattizzo et al. (2025a)[111] trata-se de uma revisão narrativa e, portanto, não atende aos critérios de elegibilidade para compor a síntese de evidência. Já o estudo de Fattizzo et al. (2025b)[112], trata-se de um estudo observacional retrospectivo multicêntrico. Quanto ao desfecho de hemólise de escape, o estudo permite diferenciar a ocorrência absoluta de eventos (n, %) da taxa de incidência ajustada (eventos por paciente-ano de tratamento). Em termos absolutos, foram registrados 271 eventos de hemólise de escape: 181 (67%) com eculizumabe; 60 (22%) com outros inibidores de C5; 19 (7%) com inibidores da via alternativa; e 11 (4%) com pegcetacoplana. No grupo de "outros inibidores de C5" (n = 134 pacientes), 120 indivíduos receberam ravulizumabe, correspondendo a 48 dos eventos de hemólise de escape relatados nesta categoria. Ao corrigir os dados pelo tempo de exposição, a despeito da duração variável de uso das diferentes terapias, a incidência ajustada de hemólise de escape foi de 0,43 eventos por paciente-ano com pegcetacoplana (p = 0,004 *versus* eculizumabe), intermediária para inibidores da via alternativa (0,30 eventos por paciente-ano, sendo 0,45 especificamente para iptacopana; p = 0,03 *versus* eculizumabe) e menor para eculizumabe, ravulizumabe e outros inibidores de C5 (0,18 eventos por paciente-ano). Conforme apontado pelos próprios autores, este achado de mundo real está em consonância com os dados dos ensaios clínicos de registro, que reportam incidências de 0,1 a 0,2 eventos por paciente-ano para eculizumabe, < 0,1 para ravulizumabe e 0,33 para pegcetacoplana;

5. Em relação à contribuição de que "*a proporção de hemólise de escape nos pacientes tratados com eculizumabe reportada na literatura é de 11% a 27%*", baseada nas referências de Peffault de Latour et al. (2015)[113] e Nakayama et al. (2016)[114], a contribuição não apresenta evidências que alteram a síntese do relatório preliminar. A

referência de Nakayama (2016)[114] corresponde a uma coorte retrospectiva de 2010-2014 em um centro médico de Tóquio com 14 pacientes. O estudo discute que intervalos maiores de administração do que o previsto em bula (17 dias em vez de 14 dias) pode estar associado ao aumento de risco de hemólise de escape. Por sua vez, Peffault de Latour et al. (2015)[113] avaliaram uma amostra de 22 pacientes com histórico de hemólise não controlada, tendo como objetivo primário analisar o papel do marcador CH50 no monitoramento do bloqueio do complemento. Portanto, os estudos citados avaliam cenários de populações e desfechos diversos e não atendem aos critérios de elegibilidade da síntese de evidência por seus delineamentos;

6. Adoção do ravulizumabe como padrão de cuidado em diversos países: A fabricante afirma que os benefícios clínicos de longo prazo fundamentam o reconhecimento do ravulizumabe como padrão de tratamento de primeira linha em cerca de 70 países, com taxas de adoção superiores a 70% na Europa e na América Latina. Contudo, a contribuição agrupa a citação de um estudo observacional (Röth et al., 2026)[115] a um documento não publicado e não submetido ao MS (AstraZeneca Annual Report 2024, Q4 - Relatório de analistas). O estudo de Röth et al. (2026)[115], conduzido a partir do Registro Internacional de HPN, avalia desfechos de efetividade e segurança, não apresentando análises relativas à adoção de ravulizumabe em diferentes países. Os achados do estudo de registro prospectivo demonstram que os pacientes previamente tratados com eculizumabe mantêm o controle da doença, com estabilização dos níveis de LDH em 24 meses e alcançaram 86,8% de independência transfusional aos 12 meses. Por sua vez, os pacientes *naive* atingem estabilização de LDH (de 5,2 para 1,1 vez o LSN) e o aumento nos níveis de hemoglobina. O estudo corrobora as evidências observadas nos ensaios clínicos pivotais, indicando que os pacientes que fazem a transição do eculizumabe mantêm o controle da doença, enquanto os pacientes *naive* tade tratamento atingem a estabilização clínica;

7. PCDT da HPN aprovado e não publicado incluindo ravulizumabe como opção terapêutica: a empresa cita a ata da 137ª Reunião Ordinária da Conitec indicando que "*O novo PCDT de HPN, aprovado pela Conitec em fevereiro de 2025 (38), já prevê ravulizumabe como tratamento preferencial de início de tratamento e aguarda apenas publicação em Diário Oficial da União.*" Conforme a ata, houve recomendação de aprovação da atualização do PCDT da HPN e assinado Registro de Deliberação nº 981/2025[116]. O documento preliminar do PCDT[117] delimita critérios de utilização, ilustrado pelo trecho "*O uso de ravulizumabe é recomendado para pacientes com HPN, independentemente do histórico de transfusões e do tamanho do clone HPN. Sabe-se, no entanto, que os pacientes clone HPN acima de 50% são aqueles com maior probabilidade de apresentar hemólise intravascular relevante.(6, 19, 27) Assim, o ravulizumabe é a primeira opção terapêutica para pacientes virgens de tratamento com anti-C5 que apresentam alta atividade da doença. Pacientes clinicamente estáveis, com a doença de base controlada do ponto de vista clínico e laboratorial, em uso de eculizumabe pelos últimos 6 meses, no mínimo, podem mudar seu tratamento para o ravulizumabe, devido à eficácia e comodidade posológica*.". Entretanto, ressalta-se que a versão final do documento não se encontra publicada;

8. Impactos na qualidade de vida: A empresa argumenta que a transição do tratamento de eculizumabe para o ravulizumabe proporciona uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes com HPN, impulsionada pela redução na frequência de administração e, também, pela independência transfusional. O estudo de Kulasekararaj et al. (2025)[47] citado pela empresa, e apresentado no relatório como evidência complementar, conclui que o tratamento resultou em melhorias clinicamente significativas ou na manutenção da qualidade de vida, benefícios que se mantiveram por 6 anos e em conformidade com os valores normativos da população. Contudo, a análise demonstra desfechos diferentes para cada coorte. Para os pacientes que já utilizavam eculizumabe (iC5 *experienced*), a transição representou a manutenção de um quadro clínico já estabilizado e o ganho de comodidade posológica: no período basal, 91,3% já eram independentes de transfusões e os escores de fadiga (FACIT-F) eram de 41,6, resultando em 14,8% desses pacientes reportando uma nova melhora clinicamente significativa (aumento ≥ 5 pontos no FACIT-F) ao final dos 6 anos. Por outro lado, para pacientes *naive*, o impacto da introdução do medicamento na taxa de independência transfusional alterou de 24,8% no basal para 73,6%, e 60,8% alcançaram melhora clinicamente significativa na fadiga, com os escores do FACIT-F elevando-se de 36,8 para 44,1;

9. Há menção à tecnologia crovalimabe, limitando-se a descrevê-la como um inibidor de C5 com evidências focadas em populações asiáticas e a destacar o risco de ocorrência de reações de imunocomplexo do tipo III, cuja evidência já se encontra no presente relatório;

10. Preferência dos pacientes: a empresa utiliza o estudo de Kaiser et al. (2020)[118] para ilustrar o ganho de comodidade associado ao ravulizumabe. Cumpre esclarecer que o artigo se trata de um estudo metodológico qualitativo destinado ao desenvolvimento de um questionário de preferência (o instrumento PNH-PPQ, *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire*), e que, portanto, não atende aos critérios de elegibilidade da síntese de evidências conduzida pelo NATS;

11. A contribuição também utiliza dados internos e não publicados adicionais que impossibilitam a verificação independente pelo NATS (Data on file – AstraZeneca internal competitiveness analysis; Charles River Associates. Quantifying the socioeconomic impact of rare diseases in Brazil – data on file).

<u>Empresa que participa da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de eculizumabe no Brasil – Bionovis</u>

Empresa submeteu duas contribuições, na qual defende a manutenção do eculizumabe como referência terapêutica para a HPN e argumenta que a incorporação de novas tecnologias deve ocorrer de forma restrita e segmentada. Foram levantados os seguintes pontos:

1. A empresa ressalta que a implementação da PDP para a produção nacional de eculizumabe foi formalizada por meio do Termo de Compromisso nº 20/2026, assinado em 23 de fevereiro de 2026 entre a Samsung Bioepis, como parceira transferidora da tecnologia, e Bahiafarma e Bionovis, como parceiras receptoras, e publicado no Diário Oficial da União em 31 de março de 2026. Em contraste, Iptacopana, Ravulizumabe, Pegcetacoplana e Crovalimabe não possuem perspectiva de nacionalização no curto prazo;

2. Reforça que a conveniência posológica das demais terapias para HPN e possíveis ganhos operacionais são dimensões que diferem do fator de superioridade clínica;

3. Defende que eculizumabe, como terapia consolidada e com evidências de longo prazo, deve permanecer como referência terapêutica para HPN. Novas opções devem ser utilizadas quando houver justificativa clínica específica: a empresa argumenta que o lugar de cada tecnologia na linha de cuidado deve ser sequenciado por necessidade clínica. O documento cita que medicamentos como a pegcetacoplana e a iptacopana possuem um racional clínico evidente para subgrupos específicos de pacientes que apresentam necessidades não atendidas pelo eculizumabe — como anemia persistente, resposta hematológica subótima ou hemólise extravascular. Dessa forma, essas inovações deveriam ser posicionadas como terapias de resgate ou segunda linha, e não como substituição do eculizumabe;

4. A contribuição alerta para os riscos da transição terapêutica imotivada. A empresa defende que pacientes já em uso de eculizumabe com controle adequado da hemólise, estabilidade hematológica, independência transfusional e ausência de eventos tromboembólicos não devem ser submetidos à troca de tratamento motivada apenas por comodidade posológica, sob o risco de gerar descontinuidade assistencial e insegurança para o paciente;

5. Destaca que a oferta de um Programa de Suporte ao Paciente proporciona o que chama de "conveniência do cuidado organizado", auxiliando na monitorização, suporte vacinal e navegação assistencial. Essa dimensão, segundo a empresa, agrega maior valor público ao sistema de saúde e às pessoas com doenças raras do que a estrita "conveniência de produto" (como via de administração ou redução de infusões). Ainda, sugere que tal programa poderá ser associado ao biossimilar: "(...) *o Programa de Suporte ao Paciente associado ao eculizumabe/Herculiz pode agregar valor público ao tratamento ao apoiar dimensões críticas da jornada do paciente, incluindo conscientização sobre a doença, suspeição clínica, encaminhamento adequado, apoio à realização de exames, vacinação, adesão, orientação, monitoramento, navegação assistencial e logística de cuidado*." E que "*o valor do eculizumabe/Herculiz não deve ser analisado apenas como produto farmacológico, mas como parte de uma estratégia de cuidado organizado, capaz de responder às necessidades reais dos pacientes e do sistema.*".

Empresa que participa da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de eculizumabe no Brasil – Samsung Bioepis

A empresa Samsung Bioepis, na condição de fabricante e fornecedora de um biossimilar do eculizumabe e integrante da PDP firmada com o MS, em conjunto com o laboratório público Bahiafarma e a parceira privada Bionovis, manifestou-se contrariamente à incorporação das novas tecnologias em primeira linha. A empresa argumenta que a adoção de inovações importadas ameaça a sustentabilidade do SUS e a soberania tecnológica nacional atrelada ao Complexo Industrial da Saúde, defendendo que os novos fármacos sejam restritos a opções de segunda ou terceira linha, exclusivos para casos de falha documentada ao eculizumabe:

1. Evidências de mundo real e o risco da transição clínica: A Samsung Bioepis defende que o eculizumabe permanece como o padrão de tratamento de primeira linha devido às suas evidências populacionais de segurança a longo prazo. A empresa critica as terapias com mecanismos de ação novos (como os inibidores de C3 ou do Fator B), alegando que carecem de dados comparáveis de longo prazo e que substituir uma terapia comprovada introduziria riscos clínicos profundos e desnecessários para pacientes que já se encontram clinicamente estáveis;

2. Sequenciamento com diretrizes rigorosas para a terapia escalonada: A empresa argumenta que, caso a Conitec opte por incorporar qualquer uma das novas terapias avaliadas, a indicação destas deve ser obrigatoriamente restrita a opções de segunda ou terceira linha. O acesso a esses novos tratamentos deveria ser limitado apenas a pacientes que apresentem falha terapêutica grave e objetivamente documentada ao uso do eculizumabe na primeira linha;

3. Compromisso com o projeto do Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (CIBS): a empresa atrela o uso prioritário dos biossimilares de eculizumabe ao sucesso da infraestrutura do CIBS. A fabricante alerta que a adoção de múltiplas terapias inovadoras importadas desviaria recursos essenciais do desenvolvimento nacional, enfatizando que a manutenção do atual volume de produção local é imperativa para acelerar a pesquisa no Brasil, aprimorar a tecnologia de produção de biofármacos de alta complexidade e alcançar a plena soberania tecnológica nacional.

Empresa detentora do registro de pegcetacoplana – Pint Pharma Produtos Médicos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda

O anexo submetido pela empresa não contém dados relativos à síntese de evidências.

20.2.2. Posicionamento de entidades clínicas

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH

A ABHH manifesta-se por meio de seus Comitês de Falências Medulares, Glóbulos Vermelhos e Ferro, e Acesso a Novas Tecnologias, sem contestar a avaliação clínica/econômica realizada pela Conitec. O documento considera que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe (inibidores de C5) constituem opções terapêuticas de primeira linha para pacientes elegíveis ao bloqueio do complemento terminal, com eficácia clínica comparável entre si. Destaca que diferenças relacionadas à via e frequência de administração representam atributos clínico-assistenciais relevantes no contexto do SUS, com potencial impacto sobre deslocamentos, absenteísmo, organização dos serviços e adesão ao tratamento, devendo ser considerados de forma complementar às avaliações de eficácia e segurança.

Quanto aos inibidores do complemento proximal (pegcetacoplana e iptacopana), a ABHH destaca uma necessidade clínica não atendida em pacientes com resposta hematológica inadequada aos inibidores de C5, especialmente aqueles com anemia persistente associada à hemólise extravascular mediada pelo acúmulo de C3. A associação considera que ambas as tecnologias representam alternativas terapêuticas para esse subgrupo específico,

permitindo individualização da escolha conforme características clínicas do paciente e aspectos assistenciais relacionados à administração.

Destaca-se que o estudo citado na contribuição (Kulasekararaj et al., 2025)[47] já consta no relatório preliminar como evidência complementar. Trata-se de estudo de extensão aberta (OLE) dos estudos 301/302, que apresenta dados de seguimento prolongado de pacientes em uso de ravulizumabe por até seis anos. Conforme descrito no relatório, a evidência direta e a NMA que respondem à pergunta PICO consideraram estudos comparativos disponíveis com seguimento de até 26 semanas. Estudos de extensão aberta foram apresentados como evidência complementar devido à relevância dos dados de longo prazo, porém com a ponderação das limitações metodológicas inerentes ao desenho não controlado. Dessa forma, os achados desse estudo reforçam a segurança e manutenção da resposta ao ravulizumabe no longo prazo, mas não modificam a interpretação comparativa entre os inibidores de C5 apresentada no relatório.

O NATS considera que se trata de contribuição relevante para aspectos relacionados à implementação assistencial e individualização terapêutica, os quais complementam a avaliação das tecnologias. Ressalta-se, entretanto, que esses aspectos não modificam a síntese de evidências de eficácia e segurança apresentada no relatório.

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

A FHEMIG manifestou-se favoravelmente à disponibilização de novas alternativas terapêuticas para pacientes com HPN, ressaltando a importância do tratamento individualizado de acordo com características clínicas, resposta terapêutica e preferências dos pacientes.

A contribuição destaca que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentam mecanismo de ação comum por bloqueio do complemento terminal (C5), com evidências demonstrando eficácia no controle da hemólise intravascular, redução de eventos trombóticos e melhora dos parâmetros clínicos associados à doença. A manifestação enfatiza que as diferenças entre esses medicamentos estão relacionadas principalmente a características de administração, como frequência de infusão e via de aplicação, aspectos que podem influenciar a experiência do paciente e a organização da assistência. Em relação aos inibidores proximais do complemento (pegcetacoplana e iptacopana), a contribuição ressalta sua relevância para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5, especialmente aqueles com anemia residual associada à hemólise extravascular mediada por C3.

A contribuição da FHEMIG citou diversos estudos, alguns relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos da HPN, aos estudos pivotais das tecnologias avaliadas, aos estudos de extensão e estudos de comparações indiretas disponíveis entre tratamentos. O NATS verificou que as evidências científicas citadas na contribuição já haviam sido identificadas e consideradas no relatório preliminar, incluindo os estudos comparativos dos inibidores de C5, os estudos PEGASUS e APPLY-PNH, bem como as evidências relacionadas à comparação indireta entre pegcetacoplana e

iptacopana. Dessa forma, não foram identificadas novas evidências clínicas capazes de modificar a síntese de eficácia e segurança apresentada.

Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP) – Departamento Científico de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica

A SPSP, por meio do Departamento Científico de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, manifestou-se favoravelmente à disponibilização de alternativas terapêuticas para crianças e adolescentes com HPN, com foco no ravulizumabe e no crovalimabe, considerando a indicação dessas tecnologias para a população pediátrica. A contribuição destaca particularidades da HPN nessa população, incluindo a raridade da doença na infância, diferenças na apresentação clínica em relação aos adultos, maior associação com síndromes de falência medular e possíveis dificuldades relacionadas ao diagnóstico precoce.

Em relação aos inibidores do complemento terminal C5, a SPSP considera que eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe apresentam eficácia e segurança semelhantes nos principais desfechos clínicos, incluindo controle da hemólise, redução da necessidade transfusional, prevenção de eventos trombóticos e melhora da qualidade de vida, sem demonstração consistente de superioridade clínica entre os agentes. Ressalta que as principais diferenças estão relacionadas à via e frequência de administração, destacando potenciais implicações para crianças e adolescentes, como menor necessidade de acessos venosos repetidos, redução de deslocamentos aos centros especializados e menor impacto na rotina familiar.

A contribuição não apresenta lista de referências bibliográficas. Entre as evidências mencionadas, identifica-se nominalmente o estudo de Reiss et al., porém sem descrição do ano de publicação. É citado que o estudo abordou o uso de eculizumabe em crianças e adolescentes com HPN. É mencionado também estudo clínico fase 3 de ravulizumabe em pacientes menores de 18 anos, incluindo indivíduos virgens de tratamento e previamente expostos ao eculizumabe. Em ambos os casos, não são apresentadas informações bibliográficas suficientes para identificação inequívoca das publicações correspondentes. Quanto ao crovalimabe, são citados os estudos do programa COMMODORE, já identificados e considerados na avaliação apresentada no relatório preliminar.

O NATS considera que a contribuição apresenta aspectos relevantes relacionados às particularidades da população pediátrica e à implementação assistencial das tecnologias avaliadas. Entretanto, considerando que não foram apresentadas novas evidências comparativas capazes de modificar a síntese de eficácia e segurança do relatório preliminar, permanecem mantidas as conclusões previamente apresentadas.

Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale)

A contribuição da Abrale apresenta manifestação favorável à ampliação do acesso às quatro tecnologias avaliadas (ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana), fundamentando-se na perspectiva e nas necessidades dos pacientes, defendendo o sequenciamento terapêutico focado na individualização do cuidado. A entidade apresentou dados de mundo real sobre a elevada carga assistencial da HPN no SUS e solicitou urgência na

publicação do PCDT para viabilizar o acesso ao ravulizumabe, já incorporado, além de ressaltar a importância de inibidores proximais para pacientes refratários:

1. Complementaridade terapêutica das tecnologias: A Abrale defende que a avaliação conjunta não deve ser conduzida sob a lógica de competição ou substituição entre os medicamentos. A associação argumenta que as tecnologias possuem mecanismos de ação e indicações distintas, devendo compor um arsenal terapêutico para a individualização do cuidado ao longo da jornada da doença. O ravulizumabe e o crovalimabe são destacados pelos ganhos em autonomia e flexibilidade posológica, enquanto a pegcetacoplana e a iptacopana são apontadas como inovações essenciais para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5 e que mantêm anemia residual ou hemólise persistente. Ainda, a associação pontua que diferentes países já disponibilizam alternativas terapêuticas para HPN, reconhecendo que não existe uma única estratégia capaz de atender adequadamente todos os pacientes e permitindo que a escolha terapêutica seja direcionada às características clínicas de cada indivíduo. A incorporação progressiva fortaleceria os princípios da integralidade e da equidade previstos no SUS.

2. Implementação do ravulizumabe como medida prioritária: a Abrale alerta que a tecnologia já foi formalmente incorporada ao SUS (Portaria SECTICS/MS nº 10/2024)[106], mas permanece inacessível aos pacientes devido à ausência de publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HPN. A contribuição solicita à Conitec a priorização imediata da publicação do protocolo para garantir efetividade à decisão administrativa já proferida.

3. Carga da doença e o impacto socioeconômico: A contribuição utiliza dados do estudo próprio, intitulado "Panorama da HPN no Brasil: relato dos pacientes e perfil sociodemográfico", para demonstrar a alta complexidade do cuidado atual no SUS[119]. Trata-se de um estudo transversal descritivo quanti-qualitativo realizado em 2024 que teve como objetivo compreender a realidade das pessoas que vivem com a doença e os desafios enfrentados dentro do SUS. O estudo combinou análise de dados públicos do Datasus e escuta qualificada de pacientes por meio de grupo focal. Foram extraídos dados ambulatoriais e hospitalares utilizando a CID D59.5 para o período de 2018 a 2023, englobando as Autorizações de Internação Hospitalar (SIH) e os dados de Produção Ambulatorial (SIA), os quais foram sistematizados em um painel interativo no Microsoft PowerBI. O grupo focal envolveu a seleção de seis pacientes com HPN de diferentes estados do Brasil e já cadastrados no sistema de contatos da Abrale. Como resultado, registraram-se no período mais de 14 mil procedimentos ambulatoriais para aproximadamente 464 pacientes estimados, além de 444 internações (envolvendo cerca de 256 pacientes) e 18 óbitos. A associação reporta que, "*mesmo sendo uma doença rara, a HPN exige acompanhamento contínuo, utilização intensiva de recursos assistenciais e cuidados especializados*". A Abrale enfatiza que a necessidade de infusões frequentes, como ocorre com o eculizumabe, gera profundo impacto na rotina, acarretando perda de dias de trabalho, longos deslocamentos e a exclusão de adultos em idade produtiva do mercado de trabalho. O levantamento aponta que aproximadamente metade dos pacientes precisa realizar o tratamento em município diferente daquele onde reside. De acordo com a entidade, os relatos do grupo focal evidenciaram ainda que muitos pacientes permanecem o dia inteiro nos centros de tratamento, enfrentam

longas viagens e, frequentemente, necessitam se ausentar do emprego para receber o medicamento. A redução da frequência das infusões representaria não apenas maior comodidade, mas também expressiva redução da sobrecarga física, emocional, social e financeira, especialmente para pacientes residentes em regiões distantes dos centros especializados;

4. Valorização de desfechos centrados no paciente: A Abrale pontua que a análise de tecnologias deve considerar os ganhos reais em funcionalidade, saúde mental, capacidade laboral e reinserção social propiciados por opções mais convenientes ou que controlem sintomas incapacitantes como a fadiga extrema. A entidade argumenta que terapias que reduzem a necessidade de comparecimento frequente aos serviços de saúde possuem impacto relevante sobre empregabilidade, renda e inclusão social. A associação complementa que os benefícios clínicos reportados no relatório técnico, sob a perspectiva dos pacientes, traduzem-se em ganhos concretos de autonomia, funcionalidade, capacidade laboral e qualidade de vida, aspectos que precisam integrar de forma equilibrada o processo de tomada de decisão.

Por fim, a Abrale considera que as evidências clínicas disponíveis para crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana demonstram o potencial dessas tecnologias para atender necessidades ainda não contempladas no SUS, especialmente entre pacientes que não alcançam resposta adequada com os tratamentos atualmente disponíveis. Os representantes da associação endossam "(...) *a posição da sociedade de especialidade, a ABHH [Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular], que, diante das evidências de efetividade de mundo real e da economicidade demonstrada, recomenda a reversão do parecer preliminar*."

Associação Crônicos do Dia a Dia (CDD)

A associação de pacientes sem fins lucrativos CDD manifesta-se de forma contrária à desincorporação do ravulizumabe e favorável à incorporação de opções terapêuticas com opções de primeira e segunda linha para o tratamento da HPN. A CDD fundamenta sua contribuição nos seguintes pontos:

1. Fornecer acesso ao ravulizumabe: A CDD critica a possibilidade de exclusão do ravulizumabe da linha de cuidado, destaca que a tecnologia já foi incorporada em 2024, mas os pacientes enfrentam um atraso de mais de 800 dias sem acesso efetivo ao medicamento. A entidade defende que a atual ausência de dispensação configura um problema de gestão de acesso no SUS, não devendo ser utilizada como pretexto para a desincorporação de uma terapia com benefício clínico e comodidade posológica reconhecidos;

2. Valorizar a voz das pessoas com HPN no Brasil: A entidade utiliza dados do "White Paper HPN no Brasil (2025)" para ilustrar os impactos logísticos e clínicos da HPN, documento produzido pelas entidades CDD, Abrale e Casa Hunter para ilustrar os obstáculos e as oportunidades existentes para aprimorar a vida das pessoas que convivem com HPN[120]. O documento aponta que 100% dos pacientes entrevistados relatam a fadiga como sintoma e que 50% necessitam se deslocar para outro município para receber o tratamento (com distância média de 82,5 km), referenciando o estudo da Abrale citado na contribuição da subseção "Manifestação da Associação Brasileira de

Linfoma e Leucemia (Abrale)" deste relatório. A contribuição traz, ainda, citações de um estudo netnográfico próprio, que evidencia o forte peso emocional atrelado à rotina de infusões frequentes, relatando que a ausência de alívio completo dos sintomas tem gerado graves quadros de depressão e aversão ao ambiente hospitalar. A associação frisa a importância de garantir alternativas que visem a comodidade posológica, a difícil logística de acesso e a qualidade de vida para regiões em que as pessoas que vivem mais distantes dos centros de infusão não precisem se deslocar a cada 14 dias para realizar a infusão;

3. Fornecer alternativas terapêuticas para as necessidades clínicas não atendidas: A contribuição alerta que há pacientes que não alcançam resposta completa com os inibidores de C5 disponíveis, fazendo com que cerca de 40% dos pacientes permaneçam sintomáticos mesmo em tratamento. Para esse subgrupo, a CDD defende o acesso a terapias que atuem em etapas anteriores da cascata (inibidores de C3 e de fator B) para que os pacientes recuperem sua funcionalidade e capacidade produtiva.

Em análise a este argumento, o NATS aponta que não foram apresentadas referências para o valor referido de 40% de pacientes sem resposta completa, e que a classificação de resposta como métrica composta não foi abordada nas evidências captadas no relatório. Ao mesmo tempo, os resultados dos estudos clínicos pivotais apresentados na síntese de evidência evidenciam limitações no alcance do controle clínico total nos desfechos de normalização de LDH, controle de hemólise e independência de transfusão. A fração de pacientes *naive* que mantém dependência de transfusões sanguíneas excede 26%. Em relação ao controle de hemólise (LDH ≤ 1,5x LSN), os resultados do estudo 301 indicaram alcance de 53,6% no grupo ravulizumabe e de 49,4% no grupo eculizumabe, conforme indicado na Tabela AP8.1 do presente relatório.

4. Sustentabilidade, PDP e risco assistencial: A entidade pondera que uma recomendação desfavorável às novas tecnologias não deve ser embasada no preço futuro e estimado de um comparador, cuja concretização ainda depende do êxito da PDP. A associação afirma que a produção nacional não substitui a necessidade de inovação (visto que não atende aos refratários aos inibidores de C5) e alerta que a indisponibilidade de alternativas incorporadas de forma protocolar continuará fomentando a judicialização da saúde, aprofundando desigualdades regionais e impactando o orçamento dos estados.

Hospital Universitário Pedro Ernesto

O contribuinte, que é representante de um centro de referência para HPN, manifesta-se favoravelmente à incorporação do ravulizumabe como primeira linha de tratamento e da iptacopana como segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5. Argumenta que o ravulizumabe apresenta vantagens farmacocinéticas em relação ao eculizumabe, incluindo maior intervalo entre infusões, menor necessidade de utilização das cadeiras de infusão, melhor comodidade posológica e eficácia sustentada no controle da hemólise intravascular. Em relação à iptacopana, destaca a persistência de anemia residual em parte dos pacientes tratados com inibidores de C5, enfatizando a administração por via oral, a ausência de necessidade de refrigeração e dispositivos de infusão e um

perfil favorável quanto ao controle da hemólise de escape, concluindo que a tecnologia representa a alternativa mais segura, eficaz e conveniente para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5.

Os argumentos apresentados pelo contribuinte são compatíveis com o racional clínico discutido ao longo do relatório preliminar e refletem aspectos reconhecidos da prática assistencial, como a maior comodidade posológica do ravulizumabe em relação ao eculizumabe e a persistência de anemia residual em parte dos pacientes tratados com inibidores de C5. Essas características já foram consideradas na avaliação conduzida pela Conitec, incluindo a discussão sobre qualidade de vida, carga de tratamento e limitações dos inibidores terminais do complemento. Em relação à iptacopana, a contribuição destaca vantagens relacionadas à via de administração, facilidade de uso e controle da hemólise de escape. Entretanto, não são apresentadas novas evidências clínicas que permitam modificar as conclusões da síntese realizada no relatório preliminar.

Casa Hunter

A Casa Hunter apresentou contribuição manifestando-se favoravelmente à ampliação das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da HPN no âmbito do SUS. Inicialmente, a instituição reconheceu o esforço da Conitec na avaliação simultânea das tecnologias e concordou que a sustentabilidade do sistema e as incertezas relacionadas às análises econômicas constituem aspectos relevantes para o processo de incorporação. A contribuição destacou que a HPN apresenta importante heterogeneidade clínica e que parte dos pacientes permanece com necessidades clínicas e funcionais não plenamente atendidas, mesmo após tratamento com inibidores de C5, e que diferentes perfis clínicos podem demandar diferentes estratégias terapêuticas. Entre essas necessidades, foram citados anemia residual, fadiga persistente, hemólise residual, dependência transfusional, impacto sobre a qualidade de vida e limitações na autonomia funcional e participação social.

Em relação às tecnologias avaliadas, a instituição considerou que ravulizumabe e crovalimabe representam alternativas relevantes para pacientes elegíveis ao bloqueio do complemento terminal (C5), principalmente pela redução da carga assistencial decorrente da menor frequência de administração e da possibilidade de administração subcutânea, respectivamente. Para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5, entende que iptacopana e pegcetacoplana constituem alternativas terapêuticas relevantes.

A Casa Hunter propõe que eventual incorporação das tecnologias seja realizada de forma segmentada, acompanhada de atualização do PCDT, definição de critérios de elegibilidade e troca terapêutica, monitoramento estruturado de resultados, geração de evidências em mundo real e mecanismos de reavaliação periódica. Segundo a instituição, essa estratégia permitiria conciliar sustentabilidade do sistema, utilização racional dos recursos públicos e individualização do tratamento.

O NATS considera que a contribuição reforça aspectos já discutidos no relatório preliminar, especialmente aqueles relacionados à heterogeneidade clínica da HPN, à existência de pacientes com resposta inadequada ao bloqueio do complemento terminal e à importância da individualização terapêutica. Entretanto, a manifestação não

apresenta novas evidências científicas de eficácia ou segurança capazes de modificar a síntese de evidências apresentada no relatório. Adicionalmente, parte substancial da contribuição aborda aspectos relacionados à estratégia de incorporação, monitoramento pós-incorporação, geração de evidências em mundo real, atualização do PCDT e considerações de natureza organizacional, temas que extrapolam o escopo do relatório de ATS conduzido pelo NATS.

Ambulatório de Falências Medulares do CHC-UFPR

O Ambulatório de Falências Medulares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) apresentou contribuição relatando sua experiência como centro de referência para o tratamento da HPN, em acompanhamento de 24 pacientes em uso de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, iptacopana e pegcetacoplana. Manifestou ainda posição contrária à recomendação preliminar da Conitec, argumentando que essas tecnologias devem ser interpretadas como alternativas complementares que podem estruturar uma linha de cuidado mais moderna, individualizada e eficiente para pacientes com HPN no SUS. Para tal, propõe um modelo de sequenciamento terapêutico, sugerindo a utilização de inibidores de C5 de longa duração como primeira linha, e de inibidores proximais para pacientes com resposta inadequada ao bloqueio terminal do complemento, sujeita a critérios clínicos objetivos. Seguindo essa proposta, o Ambulatório demonstrou preocupação com encaminhamento precoce dos pacientes para a segunda linha, caso não exista uma alternativa de bloqueio terminal mais conveniente que o eculizumabe. Destacamos que essas considerações refletem a experiência assistencial do serviço e aspectos organizacionais do cuidado, não constituindo evidências científicas.

Quanto à síntese de evidências, foram reconhecidas as limitações metodológicas dos estudos apontadas no relatório, especialmente a ausência de estudos comparativos diretos entre as tecnologias e a necessidade de comparações indiretas para estimar sua eficácia relativa. De modo geral, as informações apresentadas na contribuição corroboram as conclusões já discutidas no relatório. A contribuição destacou que ravulizumabe e crovalimabe mantêm eficácia e segurança comparáveis às do eculizumabe, com menor frequência de administração, ressaltando ainda o maior tempo de seguimento clínico disponível para o ravulizumabe. O NATS reforça que, embora o maior tempo de seguimento do ravulizumabe reduza parcialmente as incertezas quanto à manutenção da eficácia e segurança em longo prazo, essa característica, isoladamente, não demonstra superioridade terapêutica. Em relação aos inibidores proximais, a contribuição ressalta os ganhos observados com iptacopana e pegcetacoplana em pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5. Foi afirmado ainda que a análise indireta conduzida no relatório preliminar sugeriu desempenho favorável da iptacopana quanto à menor necessidade transfusional e incidência de hemólise de escape. O NATS aponta que tais achados não constam no relatório.

Além do documento encaminhado em anexo, o Ambulatório do CHC-UFPR apresentou contribuição descritiva no campo de evidências clínicas, na qual relatou os achados do estudo de Risitano et al. (2025)[109], já discutido na análise crítica da contribuição da empresa Novartis, argumentando que os resultados de seguimento de 48 semanas

confirmam a manutenção dos benefícios da iptacopana, incluindo aumento sustentado dos níveis de hemoglobina, independência transfusional, controle persistente da hemólise intravascular (LDH) e perfil de segurança favorável. Cita ainda dados de outros estudos, que correspondem a um comentário editorial (Dingli, 2026)[121], uma revisão narrativa (Versino e Fattizzo, 2025)[122] e resumos apresentados em congressos científicos, tipos de publicação que não atendem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos para compor a síntese de evidências deste relatório.

Associação de Apoio aos Pacientes e Familiares de Trombocitopenia Imune PTI Brasil

A referida associação submeteu como contribuição o artigo PEGASUS, publicado por Hillmen et al., 2021[7], já contemplado na síntese de evidências do relatório preliminar.

20.2.3. Posicionamento de Secretarias da Saúde

Gerência de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO)

A SES-GO manifesta-se favoravelmente à incorporação das tecnologias avaliadas de forma condicionada. Defende a definição de critérios clínicos claros para a indicação conforme o perfil de cada paciente, a atualização do PCDT da HPN e o estabelecimento de critérios objetivos para o monitoramento da efetividade e da continuidade do tratamento. A SES-GO elenca os seguintes pontos de argumentação:

1. A experiência da gestão estadual revela que, dos 36 pacientes com HPN atualmente em acompanhamento em Goiás, 24 recebem eculizumabe regularmente por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Os outros 12 pacientes utilizam medicamentos obtidos por determinação judicial (sendo cinco em uso de ravulizumabe, cinco de eculizumabe e dois de iptacopana). Esse dado demonstra que aproximadamente um terço dos pacientes acompanhados pela SES-GO depende da via judicial para acessar o tratamento mais adequado à sua condição, evidenciando uma necessidade assistencial não plenamente atendida no cenário do SUS;

2. O esquema de administração intravenosa quinzenal com eculizumabe impõe uma elevada carga assistencial tanto aos serviços de saúde quanto aos pacientes, com repercussões em sua rotina laboral, social e familiar;

3. A não incorporação das tecnologias não elimina os custos para o sistema de saúde. Ao contrário, a indisponibilidade de alternativas resulta em crescente judicialização, o que gera aquisições individualizadas, menor previsibilidade orçamentária e maior complexidade administrativa. Ademais, a SES-GO reforça que pacientes com controle inadequado da doença tornam-se mais suscetíveis à necessidade de transfusões, internações, tratamento de complicações tromboembólicas e uso intensivo de outros recursos assistenciais.

Por fim, cabe registrar que a SES-GO embasou sua contribuição na experiência de gestão local e na análise do panorama assistencial, não tendo submetido novas evidências clínicas.

Secretaria de Estado da Saúde do Ceará (SES-CE)

A SES-CE manifesta discordância parcial em relação à recomendação preliminar desfavorável ampla. Argumenta a favor de uma incorporação criteriosa, escalonada e condicionada a critérios clínicos, econômicos e operacionais, defendendo que as tecnologias não sejam vistas como substitutas ordinárias, mas organizadas em uma linha de cuidado estruturada. A secretaria sugere:

1. Manter o eculizumabe como tecnologia de referência no SUS para o bloqueio terminal do complemento como uma primeira etapa da linha de cuidado;

2. Considerar a incorporação criteriosa do crovalimabe como alternativa de inibidor de C5 com maior diferenciação operacional, viabilizada pela administração subcutânea mensal e potencial de descentralização do cuidado após as administrações via intravenosa. A contribuição ressalta que a incorporação poderia se dar especialmente para pacientes sem tratamento prévio, alertando para o risco de reação por imunocomplexo tipo III em pacientes que migram de outro inibidor de C5 para crovalimabe ou de crovalimabe para outro inibidor de C5. A SES-CE enfatiza que *"(...) recomenda-se que eventual incorporação do crovalimabe seja acompanhada de: a) protocolo de transição entre inibidores de C5; b) monitoramento clínico intensificado nas primeiras semanas após a troca; c) registro de eventos adversos em base nacional; d) orientação formal a pacientes e cuidadores; e) vacinação adequada contra meningococo e demais medidas de prevenção de infecções associadas ao bloqueio do complemento; f) vedação de substituição automática em pacientes clinicamente estáveis sem justificativa individual.*"

3. Não excluir prematuramente o ravulizumabe da avaliação prospectiva, reconhecendo seu valor incremental sobre o eculizumabe pela maior meia-vida, menor frequência de infusões e potencial redução da carga assistencial, mas recomendando que sua ampliação de uso seja objeto de avaliação futura, inclusive quanto à possibilidade de substituição parcial ou progressiva do eculizumabe em perfis clínicos selecionados, desde que demonstrada viabilidade econômica, sustentabilidade orçamentária, manutenção de eficácia e segurança, e benefício operacional para a rede assistencial: "*sugere-se que o ravulizumabe permaneça sob monitoramento específico no âmbito do SUS, com coleta sistemática de dados de mundo real sobre efetividade, segurança, adesão, qualidade de vida, redução de deslocamentos, ocupação de serviços infusionais e custo total do cuidado. Esses dados poderão subsidiar avaliação futura quanto à sua posição na linha de cuidado da HPN, inclusive para eventual substituição parcial ou progressiva do eculizumabe em perfis clínicos selecionados*";

4. Posicionar iptacopana em etapa posterior da linha de cuidado, especialmente para pacientes previamente tratados com inibidores de C5 e com resposta clínica inadequada, anemia residual ou necessidade transfusional persistente;

5. Monitorar pegcetacoplana. Recomenda que não seja incorporada de imediato, devendo permanecer sob acompanhamento contínuo para eventual reavaliação futura. Ressalta que a sua principal limitação é operacional, considerando a administração subcutânea duas vezes por semana, com o uso de bomba de infusão, que eleva significativamente a complexidade assistencial e exige treinamento, manejo de insumos e atenção a reações locais.

Cabe registrar que a SES-CE embasou sua contribuição na proposta de organização da linha de cuidado, não tendo submetido novas evidências clínicas.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) e Hemocentro da Unicamp

A contribuição técnica submetida pelo Hemocentro da Unicamp e integralmente endossada e submetida novamente pela SES-SP apresenta uma avaliação favorável à incorporação das tecnologias, porém com ressalvas de custo-efetividade para a primeira linha e preferências clínicas bem definidas para a segunda linha. Os pontos centrais da argumentação incluem:

1. Primeira linha: a incorporação de ravulizumabe e crovalimabe só é recomendada se for demonstrada a custo-efetividade no contexto do SUS em relação ao eculizumabe;

2. Alerta para risco de insegurança jurídica: após a aprovação do Ravulizumabe pela Conitec em 2024, o acesso dos pacientes à terapia através da saúde suplementar foi garantido no Rol da ANS (Lei nº 14.307/2022). Caso o ravulizumabe seja desincorporado na presente avaliação, os pacientes da saúde suplementar perderão a garantia de cobertura, gerando incertezas sobre o retorno obrigatório ao eculizumabe ou a migração de demandas para o SUS;

3. Segunda linha: a maior urgência atual no SUS é o tratamento da hemólise extravascular crônica e da anemia persistente em pacientes com resposta subótima aos inibidores de C5. O centro recomenda fortemente a incorporação da iptacopana para pacientes adultos previamente tratados com inibidores de C5 que mantenham hemoglobina ≤ 10g/dL, desde que os aspectos farmacoeconômicos sejam sustentáveis ao serviço público de saúde. Destaca-se a conveniência posológica oral e os resultados dos estudos APPLY e APPOINT e na experiência favorável do centro com três pacientes;

4. Ressalvas à pegcetacoplana: não é considerada como primeira opção para a segunda linha. As preocupações listadas incluem complexidade logística (uso de bomba de infusão domiciliar); riscos de baixa adesão a longo prazo devido às frequentes injeções subcutâneas semanais (com potencial para hemólise de escape grave); e o alto índice de necessidade de ajuste/escalonamento de dose, o que aumentaria os custos projetados do tratamento no SUS;

5. Experiência de vida real do serviço: relata o acompanhamento de 19 pacientes com HPN hemolítica. Destes, 18 iniciaram tratamento padrão com eculizumabe, e um paciente optou por não realizar o tratamento. O serviço identificou que cerca de 40% desses pacientes apresentavam resposta parcial ou menor com base nos critérios do EBMT (Grupo Europeu para Transplante de Sangue e Medula), nenhum deles com eventos adversos importantes. Foram apresentados três casos clínicos de pacientes com resposta subótima ao eculizumabe/ravulizumabe que realizaram a transição para a iptacopana por meio de um programa de acesso compassivo da fabricante. Os dados longitudinais do acompanhamento desses pacientes mostram ótima tolerabilidade e ausência de eventos adversos significativos (apenas um caso de hemólise de escape leve associada a infecção); normalização dos níveis de hemoglobina, que alteraram de patamares ao redor de 8,0 g/dL para níveis entre 12,5 e 16,0 g/dL; resolução dos quadros de fadiga intensa, com ganho de capacidade laboral e cognitiva.

Cabe ressaltar que os relatos de casos apresentados consistem em dados observacionais de vida real não publicados. Com exceção da menção aos estudos clínicos pivotais e a artigos para a contextualização clínica da doença, não foram identificadas evidências clínicas adicionais na contribuição que pudessem ser extraídas para compor a síntese de evidências principal deste relatório. Por fim, a SES-SP informa que, no cenário atual do Estado de São Paulo, não há demandas judiciais ou administrativas ativas para as novas tecnologias avaliadas para o tratamento da HPN, indicando ausência de impacto financeiro e assistencial imediato decorrente de judicialização no estado para esses medicamentos.

Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte (SESAP-RN) e NATS/SESAP

A SESAP-RN manifesta-se de forma contrária à generalização da recomendação preliminar desfavorável da Conitec. A secretaria argumenta que a deliberação deveria diferenciar as recomendações de acordo com a subpopulação clínica e com a distinção do mecanismo de ação dos agentes, pontuando que uma "*resposta regulatória diferenciada, que reconheça a heterogeneidade da evidência, da necessidade clínica e das barreiras de acesso, é mais científica, mais justa e mais eficiente*". O posicionamento inclui os seguintes pontos:

1. Fatores críticos a serem reforçados para a tomada de decisão: as barreiras estruturais de acesso ao tratamento intravenoso em um território de dimensões continentais, quantificadas por estudo de mundo real publicado em 2026, e a defasagem entre os critérios de elegibilidade do PCDT vigente e os padrões internacionais consolidados de tratamento da HPN, que limita o acesso ao diagnóstico e ao tratamento mesmo para pacientes com critérios clínicos que o consenso científico reconhece como indicativos de tratamento;

2. Barreiras logísticas e persistência ao tratamento com eculizumabe: a SESAP-RN referencia o estudo de mundo real publicado em 2026 por Cançado e colaboradores, mesmo estudo que originou o "Panorama da HPN no Brasil: relato dos pacientes e perfil sociodemográfico" da Abrale, o qual destaca as iniquidades no tratamento frente às distâncias dos centros de saúde e a não persistência no tratamento. A secretaria destaca que os pacientes com HPN viajam, em média, 82 km por infusão (alcançando 149 km na região Norte). Esse ônus logístico resulta em taxas elevadas de não persistência ao eculizumabe, afetando a maioria dos pacientes que iniciam o tratamento. O estudo é detalhado pelo NATS na sequência;

3. Necessidades não atendidas e os inibidores proximais: para pacientes com resposta clínica inadequada aos inibidores de C5, a justificativa baseada exclusivamente na iminente entrada de biossimilares do eculizumabe não contempla a totalidade das necessidades, uma vez que estes não resolvem a hemólise extravascular responsável pela anemia residual. A secretaria defende que "*a incorporação de pelo menos um dos dois agentes, preferencialmente o iptacopana em razão de sua via oral [...] e da robustez da evidência clínica, com negociação de preço condicionante e critérios de elegibilidade restritos à subpopulação com resposta inadequada documentada, representa a alternativa clinicamente justificada e economicamente defensável*";

4. Cenário do Rio Grande do Norte: a secretaria expõe a fragilidade estrutural da rede de infusão do estado. Atualmente, a SESAP-RN não dispõe de unidade própria habilitada para as infusões, dependendo de arranjos com hospitais universitários e da iniciativa de Organizações da Sociedade Civil. Terapias não intravenosas reduziriam a vulnerabilidade do estado a esses arranjos não governamentais. Adicionalmente, ressalta a precariedade da rede diagnóstica no território nacional, visto que o RN e outros estados não possuem laboratórios públicos para diagnóstico de HPN por citometria de fluxo de alta sensibilidade, dependendo da rede privada ou de programas da indústria farmacêutica, o que gera desigualdades regionais no acesso à saúde;

5. Perspectiva sobre ravulizumabe e crovalimabe: para as terapias de primeira linha, a secretaria concorda que a recomendação desfavorável é tecnicamente coerente diante da transição para os biossimilares, porém ressalta que o ravulizumabe já foi incorporado ao SUS em 2024, o que "*torna sua avaliação na CP49 redundante nesse aspecto*";

6. Recomendação para a atualização do PCDT da HPN independentemente da decisão de incorporação de novas tecnologias: alerta que os critérios de elegibilidade do PCDT atual estão defasados em relação aos padrões internacionais, considerando-os restritivos quando comparados às diretrizes da Holanda, Bélgica e Canadá. O protocolo atual exige a presença de complicações graves (como histórico de tromboembolismo ou anemia crônica ≤ 7 g/dL) para liberação da terapia. A SESAP-RN pondera que essa lógica exclui pacientes que já apresentam alta atividade da doença (clone PNH > 10% e LDH ≥ 1,5x o limite superior da normalidade) e hemólise ativa, postergando a intervenção terapêutica que poderia prevenir danos permanentes. Diante disso, recomenda a atualização urgente do PCDT, independentemente da decisão de incorporação das inovações.

a. Neste contexto, a secretaria afirma que *"O PCDT (...) estabelece critérios de elegibilidade para o eculizumabe que incluem, como condições obrigatórias, a presença de clone PNH superior a 10%, lactato desidrogenase igual ou superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade e idade mínima de 14 anos. Além dessas condições, incluem critérios de critérios adicionais: história de tromboembolismo, anemia crônica com hemoglobina igual ou inferior a 7 g/dL ou igual ou inferior a 10 g/dL na presença de sintomas, hipertensão pulmonar com pressão sistólica de artéria pulmonar superior a 35 mmHg, insuficiência renal com taxa de filtração glomerular estimada igual ou inferior a 60 mL/min por 1,73 m², ou gestação com intercorrência prévia. A estrutura desses critérios segue uma lógica de contenção que privilegia a exclusão de pacientes com manifestações clínicas menos graves. Embora essa lógica seja compreensível do ponto de vista da gestão orçamentária em um sistema público com recursos limitados, ela produz um efeito colateral clinicamente significativo. Pacientes que já apresentam hemólise ativa, clone substancial de HPN e sintomas que comprometem a qualidade de vida e a função, mas que ainda não desenvolveram as complicações graves listadas no protocolo, são sistematicamente excluídos do acesso ao tratamento. Essa exclusão não ocorre porque esses pacientes não se beneficiariam terapeuticamente, mas porque ainda não se enquadram na definição de gravidade exigida pelo critério regulatório vigente.";*

b. Como desdobramento da análise do PCDT, a secretaria aponta que a parcela de pacientes elegíveis para inibidores proximais de segunda linha pode estar "*artificialmente reduzida pela subincorporação da primeira linha terapêutica*". Caso o protocolo brasileiro fosse atualizado para os padrões internacionais de tratamento precoce, a estimativa de demanda real seria superior à apresentada nas projeções de impacto orçamentário da Conitec, o que não foi endereçado em análises de sensibilidade;
c. Quanto às diferenças entre diretrizes, a secretaria argumenta que "*As orientações internacionais consolidadas baseiam a indicação de tratamento no conceito de alta atividade de doença, definida pela presença de LDH igual ou superior a 1,5 vezes o limite superior da normalidade associada a pelo menos um dos seguintes fatores: anemia sintomática, fadiga que compromete a qualidade de vida, dependência transfusional, trombocitopenia, leucopenia, evento tromboembólico, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, disfagia, disfunção erétil ou dor abdominal crônica. A amplitude dessa definição operacional reconhece que o impacto da HPN sobre a qualidade de vida dos pacientes não se limita às complicações orgânicas graves e que a prevenção dessas complicações é o objetivo central da terapia com inibidores de complemento*". A secretaria também argumenta que a diretriz holandesa admite o uso de eculizumabe em cenários como dependência de transfusão de hemácias, eventos tromboembólicos relacionados à HPN, hemólise causando comprometimento grave da qualidade de vida, insuficiência renal, hipertensão pulmonar, gravidez e casos excepcionais mediante acordo entre especialistas. Esta se difere do PCDT quanto ao comprometimento grave da qualidade de vida como critério independente, sem necessidade de complicações orgânicas documentadas;
d. A secretaria cita a revisão publicada por Brodsky (2021)[123], a qual aponta que o tratamento com inibidores de complemento deveria ser considerado em qualquer paciente com HPN e hemólise clínica ativa, independentemente da presença de complicações estabelecidas. Essa recomendação fundamenta-se na capacidade do tratamento de prevenir eventos tromboembólicos que frequentemente ocorrem de forma abrupta e catastrófica, sem progressão gradual que permita intervenção oportuna. O NATS destaca que o artigo não foi incorporado à síntese de evidências do relatório por não atender a PICO;
e. São sugeridos os seguintes eixos mínimos para atualização do PCDT: incorporação do conceito de alta atividade de doença como critério de elegibilidade para a primeira linha terapêutica; reconhecimento explícito da qualidade de vida comprometida pela hemólise ativa como desfecho clinicamente relevante e suficiente para indicação de tratamento, mesmo na ausência de complicações orgânicas estabelecidas; reconhecimento da anemia residual documentada sob inibidores de C5 como indicação formal de segunda linha terapêutica com inibidores proximais; e alinhamento dos limiares de

hemoglobina e dos critérios sintomáticos com os padrões das diretrizes de maior evidência produzidas na Europa, no Canadá e nos Estados Unidos;

f. A SESAP destaca, também, que a implementação precisa ser acompanhada da definição clara dos critérios de elegibilidade e dos centros habilitados para prescrição e acompanhamento, bem como da estruturação de um programa formal de capacitação e monitoramento continuado.

7. Qualidade da evidência e incorporação de incertezas: a SESAP-RN comenta que a classificação global da certeza da evidência como "baixa a muito baixa" não reflete adequadamente a heterogeneidade e as nuances das comparações entre as tecnologias. O documento sugere que a Conitec pode incorporar princípios bayesianos qualitativamente ao processo decisório, ponderando as evidências conforme sua qualidade e a distribuição de incerteza, reconhecendo explicitamente a distribuição de incerteza sobre cada comparação e ponderando evidências conforme sua qualidade, em alinhamento a práticas já aceitas por agências como FDA, EMA e NICE para doenças raras.

Descrição de evidência complementar citada na contribuição: Cançado et al, 2026[108]

A publicação de Cançado e colaboradores (2026)[108] consiste em um estudo observacional, de métodos mistos, integrando dados quantitativos do SUS e avaliações qualitativas via grupos focais. O objetivo da pesquisa foi delinear o panorama da HPN no Brasil, documentando o perfil sociodemográfico dos pacientes, os padrões de tratamento e as disparidades de acesso geográfico no SUS.

Entre 2010 e 2023, foram identificados 769 indivíduos com diagnóstico de HPN (CID-10 D59.5). Desse total, 326 pacientes (42,4%) receberam tratamento com eculizumabe em algum momento do período observado. O tempo médio entre a data índice (primeiro registro do CID) e o início do tratamento da HPN foi de 191,6 dias (Desvio Padrão [DP]: 389,4). Para a subcoorte de pacientes tratados com eculizumabe, esse tempo médio foi de 172,9 dias (DP: 372,5).

Quanto às barreiras geográficas, a distância da residência do paciente até as unidades médicas especializadas foi mensurada para 677 (88,0%) dos 769 indivíduos analisados. A análise espacial revelou variabilidade na distância que os pacientes precisam viajar, com a distância média de 82,5 km (DP: 225,0) para acessar o cuidado. Pacientes residentes na região Norte precisaram percorrer uma distância média de 149,1 km (DP: 361,4). Para aqueles que vivem nas regiões Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste, as distâncias médias percorridas foram de 116,4 km (DP: 357,2), 83,0 km (DP: 113,3), 73,2 km (DP: 180,8) e 62,7 km (DP: 151,2), respectivamente. Para o grupo de pacientes que iniciou o tratamento com eculizumabe, a persistência terapêutica foi avaliada sob duas metodologias. A primeira, baseada na consistência mensal, classificou como "não persistentes" os pacientes que apresentaram qualquer mês do seguimento sem registro de infusão, resultando em uma taxa de 21,2% de não persistência. A segunda abordagem calculou a média do intervalo entre as infusões dividindo o tempo total pelo número de registros, considerando como "não persistentes" aqueles com intervalo médio superior a 15 dias. Por este critério, 61,0% dos pacientes foram considerados não persistentes.

Os achados dos grupos focais convergem com as taxas elevadas de “não persistência”, demonstrando que barreiras geográficas se somam a desafios como infraestrutura de transporte inadequada, dificuldades financeiras e atrasos no atendimento. Os relatos descrevem a terapia intravenosa quinzenal como disruptiva para as rotinas diárias e laborais. Adicionalmente, os pacientes apontam a exigência burocrática para a manutenção do acesso, tais como exames semestrais, como uma carga extra ao ônus da própria patologia. Os autores incluem como limitações do estudo o seu caráter retrospectivo, o uso de um recorte temporal estático do banco de dados do DATASUS, a restrição da análise de persistência estruturada exclusivamente aos usuários de eculizumabe e o fato de os grupos focais estarem sujeito a viés de seleção. Na análise do NATS, o estudo é considerado relevante por fornecer evidência de mundo real sobre os pacientes com HPN no Brasil.

20.2.4. Manifestação de profissionais de saúde

1. Um profissional de saúde submeteu como contribuição o *guideline* para HPN da Onkopedia, publicado pela Sociedade Alemã de Hematologia e Oncologia Médica[124]. A diretriz apresenta recomendações para o uso de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, iptacopana, pegcetacoplana e danicopana, abordando indicações, esquemas terapêuticos, critérios para troca entre tratamentos e estratégias para o manejo da hemólise residual e da hemólise de escape. Adicionalmente, o participante citou em sua manifestação evidências para justificar o uso de ravulizumabe (Portaria de incorporação do ravulizumabe ao SUS[106]), de crovalimabe (editorial de revista – Anwar et al, 2025[125]) e de pegcetacoplana (revisão narrativa – Bektas et al., 2020[126]). Entretanto, tanto a diretriz clínica quanto as demais publicações apresentadas não se enquadram no escopo da síntese de evidências deste relatório, a qual contemplou estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos na pergunta PICO.

2. Um profissional de saúde do Rio de Janeiro submeteu o artigo por Peipert et al. (2020)[127]. Trata-se de um estudo com 95 participantes do período de extensão do estudo 302 (ALXN1210-PNH-302) focado na avaliação de desfechos reportados pelo paciente, investigando as preferências e o impacto na qualidade de vida associados ao tratamento com ravulizumabe comparado ao eculizumabe. Os resultados apontam que 93% dos pacientes preferiram o ravulizumabe, tendo como principais fatores de escolha a menor frequência de infusões (43%), a melhora na qualidade de vida global (23%) e a maior facilidade para planejar atividades diárias (12%). Os achados corroboram a perspectiva de que a maior conveniência e a flexibilidade posológica se traduzem em maior satisfação global com a terapia, na redução da exaustão associada à rotina hospitalar e na consequente melhora da funcionalidade social e laboral dos pacientes submetidos ao bloqueio terminal do complemento. O estudo não foi incluído na síntese de evidências por não atender aos critérios de elegibilidade devido ao seu delineamento.

3. A contribuição defende a superioridade do ravulizumabe em relação ao eculizumabe e ao crovalimabe na primeira linha de tratamento, bem como da iptacopana em relação à pegcetacoplana na segunda linha. Para fundamentar esses argumentos, apresenta resultados de estudos já contemplados na síntese de evidências do

presente relatório, incluindo os estudos 301 e 302, COMMODORE 2, APPLY-PNH, PEGASUS e o estudo de extensão de Kulasekararaj et al. (2025)[47]. Adicionalmente, cita estudos excluídos da revisão por apresentarem dados duplicados, além de revisões narrativas, editorial, bulas de medicamentos e resultados apresentados em congresso, que não atendem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. A contribuição também aborda aspectos relacionados à adesão ao tratamento e a disponibilidade de biossimilares, que não acrescentam novas evidências clínicas à presente avaliação. Em síntese, a contribuição reúne predominantemente evidências já consideradas no relatório ou publicações não elegíveis, não apresentando informações capazes de modificar as conclusões da síntese de evidências.

4. Profissional de saúde apresentou contribuição, que de modo geral, refletiu a sua experiência clínica e posicionamento em relação ao sequenciamento terapêutico. Para a primeira linha de tratamento, defendeu as vantagens do ravulizumabe em relação ao eculizumabe e ao crovalimabe. Argumentou que o parecer favorável anteriormente emitido pela Conitec para a incorporação do ravulizumabe reforçaria sua eficácia e segurança, além de destacar sua utilização como tratamento de primeira linha em outros países. O NATS salienta que as recomendações das agências da Inglaterra, Escócia e Canadá restringem o uso do ravulizumabe a pacientes previamente tratados com eculizumabe e clinicamente estáveis, não caracterizando uma recomendação ampla como tratamento inicial. Em relação ao crovalimabe, o participante reconheceu a vantagem da comodidade posológica, mas manifestou preocupação quanto ao armazenamento do medicamento nas diferentes realidades do país e à necessidade de capacitação dos pacientes para a autoadministração. Para a segunda linha, sugeriu vantagem da iptacopana em relação à pegcetacoplana. Trouxe dados de ocorrência de hemólise de escape durante o tratamento de longo prazo com pegcetacoplana semelhantes aos do relatório, e argumentou que, embora existam protocolos bem estabelecidos para o manejo desses episódios, com administração de doses adicionais, sua implementação representa um desafio operacional no contexto do SUS. As alegações de eficácia e segurança dos medicamentos não estão acompanhadas de referências científicas que permitam verificar sua consistência, e embora algumas alegações sejam consistentes com os achados já discutidos no relatório, a ausência de referências bibliográficas impede sua verificação.

5. Uma enfermeira, atuante em centro de referência para pacientes com HPN, manifestou-se de forma favorável à incorporação da iptacopana. Fundamentou sua posição na experiência assistencial e em evidências que sugerem benefícios relacionados ao controle da hemólise, melhora da fadiga e da qualidade de vida, conveniência da administração oral, preferência dos pacientes por terapias domiciliares e potencial redução da necessidade de transfusões. Também argumentou que a terapia oral poderia otimizar a organização dos serviços de saúde ao reduzir a demanda por infusões intravenosas. As referências apresentadas na contribuição foram citadas de forma incompleta, exigindo identificação adicional pelo NATS para verificação das evidências mencionadas. O NATS destaca que a maior parte dos argumentos apresentados pela contribuinte baseia-se em evidências já consideradas na elaboração do relatório preliminar, especialmente aquelas derivadas do estudo APPLY-PNH e de suas análises

secundárias. As evidências adicionais apresentadas na consulta pública correspondem principalmente a um resumo de congresso sobre preferência dos pacientes por terapias orais e a uma comparação indireta (MAIC) publicada em 2026, que já foi explorada em outra análise, ambas com limitações metodológicas que não reduzem substancialmente as incertezas previamente identificadas no relatório preliminar.

6. Um profissional de saúde manifestou discordância à recomendação preliminar da Conitec. Reconheceu que a incorporação do eculizumabe modificou o paradigma terapêutico da doença no SUS, mas ressaltou que parte dos pacientes permanece com resposta clínica insatisfatória, especialmente aqueles com anemia residual durante o tratamento com inibidores de C5. Destacou ainda que o ravulizumabe representou um avanço em relação à comodidade posológica, embora sua incorporação ainda não tenha sido implementada na prática assistencial. Argumentou que a avaliação simultânea de quatro tecnologias dificultou a discussão sobre a otimização da linha de cuidado para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5. Defendeu que a iptacopana e a pegcetacoplana representam alternativas terapêuticas para esse subgrupo de pacientes, porém sustentou que as tecnologias apresentam diferenças relevantes quanto à eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida, posicionando-se favoravelmente à incorporação prioritária da iptacopana. Entre os argumentos apresentados, destacou a administração por via oral, a maior conveniência terapêutica e o potencial benefício para a adesão ao tratamento.

A contribuição enfatizou que parte dos pacientes tratados com inibidores de C5 permanece com anemia importante e necessidade de transfusões, ressaltando o impacto da fadiga e da limitação funcional sobre a qualidade de vida. O contribuinte argumentou que o controle adequado da HPN deve contemplar simultaneamente a hemólise intravascular e a hemólise extravascular, utilizando como parâmetros laboratoriais a LDH, a hemoglobina e a contagem absoluta de reticulócitos. Nesse contexto, contestou a interpretação de equivalência entre pegcetacoplana e iptacopana apresentada durante a reunião do Comitê de Medicamentos da Conitec, afirmando que evidências científicas mais recentes demonstrariam diferenças entre essas tecnologias quanto à eficácia e à segurança. Em apoio a essa argumentação, citou estudos publicados, dados apresentados em congresso científico, informações provenientes da bula da pegcetacoplana e relatos de experiência de pacientes em uso da tecnologia.

Dentre as evidências descritas na contribuição, o NATS destaca a comparação indireta de Kulasekararaj e colaboradores (2026)[107], descrita detalhadamente na análise da contribuição da empresa Novartis, e a publicação de Peffault de Latour et al. (2026)[110], que corresponde a um resumo de congresso, também citado na contribuição da Novartis. Apesar de fornecer informações sobre a durabilidade da resposta à iptacopana em até quatro anos de seguimento, trata-se de resumo apresentado em congresso, a descrição metodológica é limitada e os resultados ainda não foram publicados em artigo revisado por pares. As demais referências bibliográficas apresentadas pelo contribuinte já estão descritas no relatório preliminar ou não atendem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos para a revisão sistemática.

7. Contribuição consiste em um estudo de custo-efetividade publicado por Quist e colaboradores (2023)[128], que não contempla os critérios de elegibilidade.

8. Contribuição corresponde ao estudo de Kulasekararaj et al. (2026)[107], adicionado ao escopo das evidências e já descrito previamente na contribuição da empresa Novartis.

9. Outras quatro contribuições de profissionais de saúde correspondem a estudos já contemplados no relatório preliminar: Lee et al. (2019)[12], Hillmen et al., 2021[7].

20.3. Análise das contribuições relacionadas às avaliações econômicas

Das contribuições técnico cientificas validadas, 72 apresentaram repercussão sobre evidências clínicas e 14 trataram predominantemente de aspectos econômicos. Entre os temas de repercussão econômica, predominaram: (i) comodidade posológica como redutor de custo assistencial, (ii) o escopo da avaliação econômica (custos indiretos e manejo da hemólise de escape), (iii) o uso de preços futuros do biossimilar do eculizumabe como cenário de caso-base da análise de impacto orçamentário, (iv) a organização das tecnologias na linha de cuidado conforme a respectiva vantagem de custo e o impacto orçamentário e (v) a custo-efetividade e o impacto orçamentário do ravulizumabe. As contribuições das empresas fabricantes concentraram-se em novas propostas comerciais e em análises econômicas atualizadas.

De forma geral, as contribuições econômicas defenderam que a comparação entre as tecnologias não fosse restrita ao custo de aquisição dos medicamentos, mencionando custos de preparo e administração, uso de centros de infusão, materiais, monitoramento, transfusões, internações e manejo de complicações. Para o ravulizumabe e o crovalimabe, foram destacadas possíveis economias associadas à menor frequência de administração; para a iptacopana, a eliminação de custos de infusão e de dispositivos; e, para a pegcetacoplana, os custos da administração subcutânea frequente e de eventual ajuste posológico. Também foram reiterados impactos sobre pacientes e cuidadores, como perda de produtividade, absenteísmo, transporte, alimentação, hospedagem e perda de renda, relevantes para a compreensão do impacto social, mas que não integram diretamente a perspectiva do SUS adotada na avaliação e foram considerados informações complementares.

Houve maior convergência quanto à existência de necessidade clínica não atendida na segunda linha de tratamento. Parte dos pacientes permanece com resposta hematológica inadequada ao bloqueio terminal, incluindo anemia residual, hemólise extravascular, fadiga persistente e necessidade transfusional. Nesse contexto, iptacopana e pegcetacoplana foram reconhecidas como alternativas potencialmente relevantes para essa população.

As contribuições das empresas foram particularmente relevantes por incluírem novas propostas comerciais, análises econômicas revisadas e estimativas atualizadas de impacto orçamentário, avaliadas separadamente por poderem modificar diretamente os custos de tratamento e os resultados dos modelos. A seguir, apresentam-se os principais pontos de cada fabricante e as respectivas respostas do parecerista.

20.3.1. Posicionamento de empresas detentoras do registro das tecnologias e/ou fabricantes

20.3.1.1. Posicionamento da empresa detentora do registro de crovalimabe - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

A Roche apresentou nova proposta comercial para o crovalimabe, no valor de R$ 28.200,00 por frasco-ampola de 340 mg, o que corresponde a uma redução de 23,2% em relação à proposta inicial de R$ 36.700,00. A empresa atualizou a análise de custo-minimização (ACM) e os cenários de análise de impacto orçamentário (AIO), sustentando que o crovalimabe passaria a apresentar o menor custo anual de tratamento entre os inibidores de C5 no cenário de preço atual do eculizumabe, com custos anuais de R$ 950.308,29 no primeiro ano e R$ 751.645,28 nos anos subsequentes, e projetando economia acumulada de aproximadamente R$ 353 milhões em cinco anos nesse cenário. A contribuição enfatizou os ganhos operacionais da administração subcutânea mensal e domiciliar e questionou o cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe por frasco (R$ 6.918,90), por ausência de memória de cálculo, país de referência e conversão cambial, sustentando que, com a inclusão de impostos, o valor equivalente seria de R$ 9.450,21.

Resposta do parecerista. O NATS reproduziu a análise de custo-minimização com os novos preços e obteve, para o crovalimabe, custo anual de R$ 947.520,00 no primeiro ano e R$ 747.864,00 nos custos de manutenção (anos seguintes). A divergência em relação aos valores informados pela empresa decorre da composição de custos adotada pelo NATS, decorre do esquema posológico e do número de frascos adotados por faixa de peso. Confirmou-se que o crovalimabe apresenta o menor custo anual por paciente nos cenários de preço atual e oe possível preço do eculizumabe biossimilar, situação que se inverte no cenário de menor preço internacional. Quanto ao preço internacional do eculizumabe, assim como o possível preço do biossimilar, são tratados como cenários prospectivos de mercado, uma vez que o preço do eculizumabe a ser praticado no âmbito da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) é protegido por sigilo industrial e comercial (art. 22 da Lei nº 12.527/2011 e Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017), tornando-se público apenas na Fase 3 do processo de PDP, por ocasião das aquisições efetivas . Os ganhos operacionais descritos são relevantes para a organização da assistência, mas não foram incorporados como custos diretos por extrapolarem a perspectiva do SUS adotada na avaliação econômica.

20.3.1.2. Posicionamento da empresa detentora do registro de ravulizumabe - AstraZeneca

A AstraZeneca apresentou nova proposta comercial para o ravulizumabe, no valor de R$ 11.400,00 por frasco de 300 mg, correspondente à redução de 22,9% em relação à proposta anterior e a um desconto de 65,68% sobre o preço fábrica CMED com alíquota de 18%. A empresa atualizou o custo anual de manutenção para R$ 815.100,00, com base em 71,5 frascos por ano, sustentando que seria inferior ao do eculizumabe, e manifestou interesse em Parceria

para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). No âmbito metodológico, questionou o uso de preços futuros hipotéticos do eculizumabe (biossimilar e menor preço internacional) como caso-base, defendendo que fossem restritos à análise de sensibilidade, e apontou possível inconsistência na interpretação do resultado no sumário, no qual o resultado da AIO do ravulizumabe frente ao eculizumabe a preço atual (R$ 4.329.948,72) teria sido apresentado como incremento, quando na verdade representaria economia. Indicou, ainda, que parcela dos pacientes em uso de eculizumabe utilizaria doses acima da posologia de bula.

Resposta do parecerista. A equipe técnica atualizou a análise de custo-minimização do ravulizumabe com base na nova proposta, obtendo custo anual de R$ 1.001.934,60 no primeiro ano e R$ 802.503,00 na manutenção, valores que consideram o consumo médio de frascos por administração ponderado pela distribuição de faixas de peso da população de pacientes com HPN no SUS, e não um consumo fixo por faixa de peso e, por isso, diferem do custo anual informado pela empresa. Quanto ao questionamento referente à apresentação do resultado no sumário executivo, procedeu-se à conferência dos resultados, não tendo sido identificada inconsistência entre o sumário e o quadro correspondente. Em relação ao uso de preços futuros do eculizumabe, os cenários de possível preço do biossimilar e de menor preço internacional são apresentados como análises de sensibilidade e não substituem o cenário de preço vigente do eculizumabe. O argumento sobre doses acima da bula permanece como uma possível limitação do modelo.

20.3.1.3. Posicionamento da empresa detentora do registro de iptacopana - Novartis

A Novartis apresentou nova proposta comercial, reduzindo o preço proposto de R$ 1.421,65 para R$ 1.072,72 por cápsula (R$ 60.072,43 por embalagem com 56 cápsulas), o que corresponde a um desconto de 24,5%[1], além de revisões da ACU e da AIO. Nas análises atualizadas, sustentou que a iptacopana seria dominante em relação ao eculizumabe nos cenários de preço atual e de preço com desconto, com resultados favoráveis também na análise de sensibilidade probabilística. A fabricante encaminhou a publicação de uma comparação indireta ajustada por MAIC entre iptacopana e pegcetacoplana e apontou limitações relativas ao modelo econômico feito pelo NATS. Também ressaltou que, conforme previsto na bula, pacientes com LDH superior a duas vezes o limite superior da normalidade podem necessitar de aumento da dose de pegcetacoplana, com potencial impacto no consumo do medicamento e nos custos do tratamento. A empresa não considerou o cenário de menor preço internacional, por entender que não configura preço efetivamente praticado na perspectiva do SUS.

Resposta do parecerista. O apontamento relativo à ausência de ajuste de dose da pegcetacoplana na ACU e à comparação incremental entre iptacopana e pegcetacoplana foi identificado e acatado pelo NATS, com a correspondente alteração no modelo. O custo de aquisição de pegcetacoplana foi atualizado considerando que alguns

[1] O preço vigente no modelo pré-CP é R$ 1.421,65/cápsula (proposta apresentada na CP nº 88/2025), e não R$ 1.535,44 da demanda externa original. A redução efetiva sobre o modelo é, portanto, de -24,5%.

pacientes teriam um aumento de dose. O custo passou a ser uma média ponderada, onde 12,2% dos pacientes utilizariam o medicamento a cada três dias (aumento de dose) e 87,8% utilizariam o medicamento duas vezes ao dia (dose habitual). Criou-se um cenário no qual 12,2% dos pacientes apresentam necessidade de intensificação posológica, parcela estimada a partir do estudo de extensão de 48 semanas de Peffault de Latour et al., 2024 (PEGASUS), aplicando-se, para esse subgrupo, a orientação de bula de administração a cada três dias quando o LDH se mantém acima do limite superior de normalidade, o que corresponde a 122 doses anuais nessa fração da população. A revisão da análise de custo-utilidade, com atualização de preços e parâmetros, foi incorporada pela equipe técnica. Mantém-se a análise do iptacopana na segunda linha de tratamento, para pacientes com resposta hematológica inadequada aos inibidores de C5. A comparação indireta foi considerada evidência de menor certeza, dadas as limitações metodológicas do pareamento individual dos participantes dos estudos. Do ponto de vista das avaliações econômicas, os parâmetros de efetividade adotados pelo NATS foram confrontados com os resultados do estudo de Kulasekararaj et al. (2026)[129]. A proporção de independência transfusional utilizada para a pegcetacoplana no modelo (85,0%) é consistente com o valor reportado no MAIC (85,4%), e o valor adotado para a iptacopana (95,0%) é conservador em relação às estimativas do estudo (98,2% e 98,7% nos cenários A e B, respectivamente). Para os desfechos de controle da hemólise intravascular e de fadiga, em que o MAIC não identificou diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias, o modelo igualmente não atribui vantagem a nenhuma das tecnologias. Dessa forma, o estudo apresentado corrobora a parametrização adotada pelo NATS e indica que, caso os valores do MAIC fossem incorporados ao modelo, as conclusões da avaliação econômica seriam mantidas — com possível ampliação da vantagem já estimada para a iptacopana.

20.3.1.4. Posicionamento da empresa detentora do registro de pegcetacoplana - Pint Pharma

A Pint Pharma apresentou nova proposta comercial para a pegcetacoplana, com preço de R$ 9.123,30 por frasco, correspondente a uma redução de 5,0% em relação à proposta inicial. Diferentemente das demais empresas, a contribuição não foi acompanhada de carta técnica ou de argumentação clínica e econômica detalhada, consistindo apenas em anexo com um cenário exploratório de ajustes na análise de impacto orçamentário. Nesse cenário, a empresa recalculou o consumo anual considerando 364 dias de tratamento, reduzindo de 105 para 104 frascos de pegcetacoplana por ano e de 730 para 728 comprimidos de iptacopana por ano, e, considerando o cenário do possível preço do eculizumabe biossimilar (R$ 11.421,13), concluiu por diferença favorável à pegcetacoplana em relação à iptacopana da ordem de R$ 46 milhões em cinco anos.

Resposta do parecerista. Para a análise técnica, manteve-se o horizonte anual de 365 dias, por representar integralmente um ano de tratamento. Não foi acatada a redução para 104 doses de pegcetacoplana em todos os anos para a parcela de pacientes sem necessidade de ajuste do esquema terapêutico: mantiveram-se 105 doses no primeiro ano de tratamento, aplicando-se o quantitativo revisto apenas nos anos subsequentes para os 87,8% da população

sem ajuste de dose. Para os 12,2% com intensificação posológica, adotou-se a quantidade de 122 doses anuais, conforme descrito na devolutiva relativa à iptacopana. Incorporou-se à análise a nova proposta de preço. Registra-se, ainda, que, no anexo apresentado, os custos de administração das duas tecnologias são apresentados como nulos, o que não corresponde à composição de custos adotada pelo NATS (Tabela 56).

Tabela 56 . Síntese dos descontos ofertados pelas empresas após a Consulta Pública.

Medicamento	Preço antes da consulta	Preço após a consulta	Desconto
Ravulizumabe (frasco)	R$ 14.778,40	**R$ 11.400,00**	**22,9%**
Crovalimabe (frasco-ampola)	R$ 36.700,00	**R$ 28.200,00**	**23,2%**
Iptacopana (comprimido)	R$ 1.421,65	**R$ 1.072,72**	**24,5 %**
Pegcetacoplana (frasco)	R$ 9.603,37	**R$ 9.123,30**	**5,0%**

Fonte: elaboração própria

20.3.1.5. Posicionamento da detentora do registro de eculizumabe e biossimilares e instituições relacionadas à produção nacional

As empresas e os participantes relacionados ao eculizumabe e ao seu biossimilar enfatizaram a perspectiva de redução de preços com o aumento da concorrência, a produção nacional e as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, defendendo a manutenção do eculizumabe como referência e argumentando que as decisões de incorporação deveriam considerar a possível alteração futura do mercado. Em sentido oposto, outros participantes destacaram que os preços futuros permanecem incertos e que a redução do custo de aquisição não elimina as barreiras logísticas relacionadas ao tratamento.

Resposta do parecerista. Reconhece-se a relevância das perspectivas de redução de preço do eculizumabe, incorporando-as como cenários de análise de sensibilidade (possível preço do biossimilar e menor preço internacional), sem substituição do cenário de preço vigente adotado como referência. A esse respeito, a Resolução CM/CMED nº 3/2025[130] prevê teto de 80% do preço-fábrica do originador para biossimilares (deságio de 20%), o que confere alguma previsibilidade regulatória, mas cuja aplicação ao eculizumabe permanece condicionada à entrada efetiva de biossimilar no mercado. Ademais, de maneira complementar, foi aplicado o desconto médio comercial de 40% observado na aquisição atual pelo Ministério da Saúde do medicamento em questão, chegando-se ao possível preço do eculizumabe biossimilar. Reforça-se, mais uma vez, que esta estimativa, juntamente com o menor preço internacional, configura como cenários prospectivos de mercado, uma vez que o preço do eculizumabe a ser praticado no âmbito da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) é protegido por sigilo industrial e comercial (art. 22 da Lei nº 12.527/2011 e Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017), tornando-se público apenas na Fase 3 do

processo de PDP, por ocasião das aquisições efetivas. A utilização dessa tríplice gradação de preços permitiu delimitar uma faixa de oscilação do mercado futuro de biossimilares no Brasil, estabelecendo o teto em R$ 15.081,70; o valor intermediário provável em R$ 11.421,13 e o menor valor em R$ 6.918,90.

20.3.2. Avaliação econômica após a Consulta Pública

Inibidores de C5 em indivíduos *naive* e indivíduos iC5 *experienced* estáveis

Diante das novas propostas comerciais, os custos de tratamento com as tecnologias foram atualizados, mantendo-se as premissas metodológicas do relatório preliminar e atualizando-se os preços e os custos de administração. Os custos anuais de tratamento por paciente resultantes são apresentados a seguir (Tabela 57).

Tabela 57. Custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço do eculizumabe.

Medicamento	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento em diante
Crovalimabe	R$ 947.520,00	R$ 747.864,00
Ravulizumabe	R$ 1.001.934,60	R$ 802.503,00
Eculizumabe (preço atual praticado pelo MS)	R$ 1.251.781,10	R$ 1.176.372,60
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 947.953,79	R$ 890.848,14
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 574.268,70	R$ 539.674,20

Fonte: elaboração própria

Crovalimabe e ravulizumabe passaram a apresentar custos anuais de tratamento inferiores ao custo de tratamento atual do eculizumabe, considerando os cenários de preço atual e possível preço do biossimilar. Considerando o cenário de preço atual do eculizumabe, o crovalimabe apresentou o menor custo anual entre os inibidores de C5, com diferença de R$ 304.261,10 no primeiro ano e de R$ 428.508,60 na manutenção em relação ao eculizumabe, e de R$ 54.414,60 e R$ 54.639,00, respectivamente, em relação ao ravulizumabe (Tabela 58).

Tabela 58. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço atual do eculizumabe (caso-base)

		1º ANO DE TRATAMENTO	2º ANO DE TRATAMENTO+
OPERAÇÃO			
Ravulizumabe -	Eculizumabe	-R$ 249.846,50	-R$ 373.869,60
Crovalimabe -	Eculizumabe	-R$ 304.261,10	-R$ 428.508,60
Crovalimabe -	Ravulizumabe	-R$ 54.414,60	-R$ 54.639,00

Fonte: elaboração própria

No segundo cenário, considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, apenas o primeiro ano de tratamento com ravulizumabe mostrou-se superior ao custo anual de tratamento. A diferença de custo anual entre crovalimabe e eculizumabe, com a proposta comercial de desconto, reduziu-se no primeiro ano de tratamento para R$ 433,79 e no segundo ano de tratamento em diante para R$ 142.984,14, sempre em favor do crovalimabe (Tabela 59).

Tabela 59. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço alternativo (eculizumabe com desconto).

		1º ANO DE TRATAMENTO	2º ANO DE TRATAMENTO+
OPERAÇÃO			
Ravulizumabe -	Eculizumabe	R$ 53.980,81	-R$ 88.345,14
Crovalimabe -	Eculizumabe	-R$ 433,79	-R$ 142.984,14
Crovalimabe -	Ravulizumabe	-R$ 54.414,60	-R$ 54.639,00

Fonte: elaboração própria

No terceiro cenário, de menor preço internacional do eculizumabe, a ordenação se inverte e o eculizumabe passa a ser a alternativa de menor custo anual, com diferença de R$ 373.251,30 no primeiro ano e R$ 208.189,80 na manutenção frente ao crovalimabe (Tabela 60).

Tabela 60. Diferença entre custos anuais de tratamento por paciente após Consulta Pública, por tecnologia e cenário de preço alternativo (eculizumabe com menor preço internacional).

		1º ANO DE TRATAMENTO	2º ANO DE TRATAMENTO+
OPERAÇÃO			
Ravulizumabe -	Eculizumabe	R$ 427.665,90	R$ 262.828,80
Crovalimabe -	Eculizumabe	R$ 373.251,30	R$ 208.189,80
Crovalimabe -	Ravulizumabe	-R$ 54.414,60	-R$ 54.639,00

Fonte: elaboração própria

Comparação Inibidores proximais de C3 em indivíduos *experienced* com resposta inadequada

Ainda mantendo os parâmetros de custos iniciais (apresentados antes da consulta pública), o modelo de ACU elaborado foi revisado. Durante a revisão, foi identificada a necessidade de ajuste na fórmula de cálculo dos descontos nos custos e nas utilidades. A correção preservou o sentido do resultado, custo e utilidade incrementais favoráveis à iptacopana, mas alterou a magnitude da RCUI. Com o ajuste realizado, a ACU continuou apresentando custo e utilidade incrementais, mas um custo incremental de R$ 347.459,99 e uma utilidade incremental de 0,0169. A RCUI foi estimada em R$ 20.616.754,27 por ano de vida ajustado por qualidade. A Tabela 61 detalha o resultado do modelo ajustado de ACU, considerando os preços de aquisição antes da CP.

Tabela 61. Resultado do modelo ajustado de ACU, considerando os preços de aquisição antes da CP

Comparadores	Custos	Custo incremental	QALYs	QALYs incremental	RCUI
Iptacopana	R$ 15.068.835,78	R$ 347.459,99	11,6016	0,0169	R$ 20.616.754,27
Pegcetacoplana	R$ 14.721.375,79	-	11,5847	-	-

Fonte: elaboração própria

Tendo sido corrigido o modelo de ACU, após o fim da CP, os parâmetros de custos foram atualizados de acordo com as propostas de descontos comerciais recebidas (Tabela 56). Com isso, houve uma inversão no resultado da ACU apresentada antes da CP. O desconto oferecido pela fabricante do iptacopana fez com que este medicamento apresentasse um custo de tratamento R$ 2.534.508,42 menor que o tratamento com pegcetacoplana, mantendo a diferença de QALY incremental em 0,0169. Nesse sentido iptacopana, após a atualização do modelo de ACU se mostrou uma tecnologia dominante. A Tabela 62 detalha o resultado da ACU considerando os preços propostos durante CP.

Tabela 62. Resultado do modelo atualizado de ACU, considerando os preços de aquisição propostos durante CP

Comparadores	Custos	Custo incremental	QALYs	QALYs incremental	RCUI
Iptacopana	R$ 11.371.143,09	- R$ 2.534.508,42	11,6016	0,0169	Dominante (-R$ 150.386.629,46)
Pegcetacoplana	R$ 13.905.651,50	-	11,5847	-	-

Fonte: elaboração própria

As análises de sensibilidade também foram atualizadas. Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros de maior influência sobre o resultado foram as probabilidades de transição entre os estágios de saúde do modelo de Markov.

Na análise de sensibilidade probabilística, as simulações de Monte Carlo mantiveram a dominância de Iptacopana na maioria dos casos. Em 78,6% iptacopana é dominante, ou seja, é mais efetiva e mais barata, em 20,2% dos casos a iptacopana é mais barata mas menos efetiva e em 1,2% das simulações a iptacopana se mostrou mais cara e mais efetiva ou mais cara e menos efetiva (cenário onde a iptacopana seria dominada ou a pegcetacoplana seria dominante sobre a iptacopana. A Figura 15 apresenta as 1.000 simulações de Monte Carlo, resultado da análise de sensibilidade probabilística após CP.

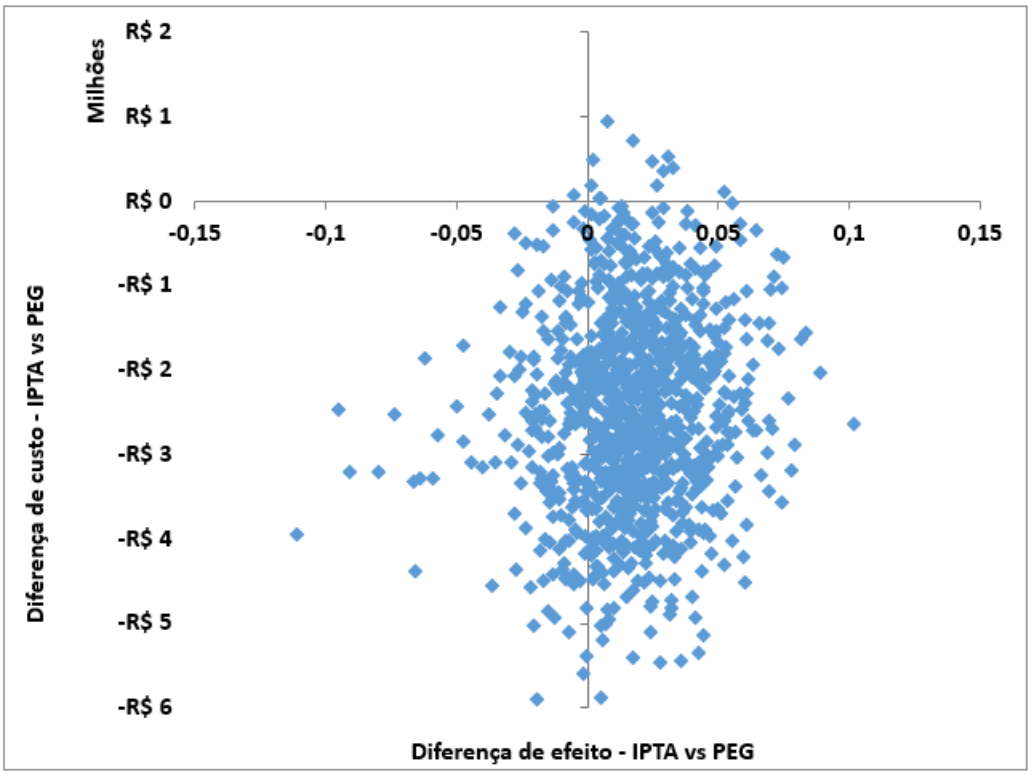


Figura 15. Simulações de Monte Carlo, resultado da análise de sensibilidade probabilística após a Consulta Pública

Fonte: autoria própria
Legenda: IPTA: iptacopana; PEG: pegcetacoplana.

20.3.3. Análise de impacto orçamentário após a Consulta Pública

Após a Consulta Pública nº 49/2026, as análises de impacto orçamentário foram revisadas em decorrência das contribuições apresentadas pelos fabricantes e da reavaliação técnica realizada pelo parecerista. Além da incorporação das novas propostas comerciais apresentadas pelos fabricantes, foram revisadas algumas premissas metodológicas do modelo, visando aprimorar sua consistência.

Entre as alterações incorporadas, destacam-se a atualização dos custos de manutenção (a partir do segundo ano de tratamento) dos medicamentos, a revisão da composição dos custos de pegcetacoplana e a atualização do número anual de administrações para os pacientes sem necessidade de ajuste posológico. O modelo também passou a contemplar um cenário de aumento da dose para pacientes em uso de pegcetacoplana que apresentassem persistência da elevação de LDH, conforme previsto em bula[33]. Para esse subgrupo, estimado em 12,2% dos pacientes[50], adotou-se a administração do medicamento a cada três dias, totalizando 122 doses anuais, enquanto os demais pacientes permaneceram com 105 doses no primeiro ano e 104 doses anuais nos anos subsequentes.

Também foram revisados os custos utilizados no modelo. No cenário considerando o menor preço internacional do eculizumabe para pacientes *experienced* com anemia, identificou-se que os custos de transfusão

sanguínea não estavam sendo adequadamente projetados a partir do segundo ano do horizonte temporal. O impacto dos custos de transfusão, eventos adversos, vacinação e administração já foi detalhado previamente no Relatório, na seção 11.2.3.5. Os custos com essas categorias são proporcionalmente muito inferiores aos custos com a aquisição dos medicamentos, os ajustes feitos não geram desdobramentos relevantes, conforme descrito na seção 11.2.3.5 e Figura 12. Após a correção, os custos anuais foram recalculados, o que resultou em um aumento do custo acumulado das transfusões ao longo dos cinco anos analisados. Da mesma forma, os custos relacionados à vacinação da iptacopana foram ajustados para refletir sua realização apenas no primeiro ano de tratamento, em substituição à premissa anteriormente utilizada, que aplicava esse custo durante todo o horizonte temporal.

A análise de impacto orçamentário foi atualizada por população (indivíduos *naive*, iC5 *experienced* estáveis e iC5 *experienced* com resposta inadequada) e por cenário de preço do eculizumabe (preço atual, possível preço do biossimilar e menor preço internacional), incorporando as novas propostas comerciais e os ajustes descritos nas respostas às contribuições. Os resultados são apresentados nas tabelas a seguir.

Para **o grupo de pacientes *naive***, as contribuições recebidas durante a Consulta Pública resultaram na atualização das propostas comerciais apresentadas pelos fabricantes e, consequentemente, na revisão dos custos anuais de tratamento e das estimativas da análise de impacto orçamentário. Não houve alterações na estrutura do modelo nem nas premissas metodológicas adotadas, mantendo-se os cenários de comparação e a interpretação dos resultados segundo os diferentes cenários de preço do eculizumabe.

No cenário proposto 1, que comparou a incorporação do crovalimabe ao tratamento de referência, considerando o preço atualmente praticado para o eculizumabe, a incorporação do crovalimabe resultou em redução do impacto orçamentário em relação ao cenário de referência. Em comparação ao eculizumabe, estimou-se uma economia de R$ 4.259.655,40 no primeiro ano de tratamento e uma economia acumulada de R$ 27.992.021,20 ao final de cinco anos. Em relação ao relatório preliminar, manteve-se a conclusão da análise, porém com aumento da economia estimada em decorrência da atualização da proposta comercial apresentada durante a Consulta Pública.

No cenário alternativo, considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, o crovalimabe permaneceu associado à redução do impacto orçamentário, com economia de R$ 6.073,06 no primeiro ano e de R$ 39.908,68 ao final do horizonte de análise. Em comparação ao relatório preliminar, houve mudança na conclusão desse cenário, que passou de impacto orçamentário incremental para economia após a atualização da proposta comercial apresentada durante a Consulta Pública.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, este permaneceu como a alternativa de menor custo, resultando em impacto orçamentário incremental para a incorporação do crovalimabe de R$

5.225.518,20 no primeiro ano e de R$ 34.339.119,60 ao final de cinco anos. Em relação ao relatório preliminar, manteve-se a conclusão da análise, embora a magnitude do impacto orçamentário incremental tenha sido reduzida após a atualização da proposta comercial. A Tabela 63 detalha o impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos *naive* com HPN após a CP.

Tabela 63. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos naive com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 56.330.149,50	R$ 56.330.149,50	R$ 56.330.149,50	R$ 57.581.930,60	R$ 57.581.930,60	R$ 284.154.309,70
Cenário proposto 1	R$ 52.070.494,10	R$ 51.461.971,90	R$ 50.853.449,70	R$ 51.192.447,50	R$ 50.583.925,30	R$ 256.162.288,50
Impacto incremental	**-R$ 4.259.655,40**	**-R$ 4.868.177,60**	**-R$ 5.476.699,80**	**-R$ 6.389.483,10**	**-R$ 6.998.005,30**	**-R$ 27.992.021,20**

Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 42.657.920,55	R$ 42.657.920,55	R$ 42.657.920,55	R$ 43.605.874,34	R$ 43.605.874,34	R$ 215.185.510,33
Cenário proposto 1	R$ 42.651.847,49	R$ 42.650.979,91	R$ 42.650.112,33	R$ 43.596.764,75	R$ 43.595.897,17	R$ 215.145.601,65
Impacto incremental	**-R$ 6.073,06**	**-R$ 6.940,64**	**-R$ 7.808,22**	**-R$ 9.109,59**	**-R$ 9.977,17**	**-R$ 39.908,68**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 25.842.091,50	R$ 25.842.091,50	R$ 25.842.091,50	R$ 26.416.360,20	R$ 26.416.360,20	R$ 130.358.994,90
Cenário proposto 1	R$ 31.067.609,70	R$ 31.814.112,30	R$ 32.560.614,90	R$ 34.254.637,50	R$ 35.001.140,10	R$ 164.698.114,50
Impacto incremental	**R$ 5.225.518,20**	**R$ 5.972.020,80**	**R$ 6.718.523,40**	**R$ 7.838.277,30**	**R$ 8.584.779,90**	**R$ 34.339.119,60**

Fonte: elaboração própria.

Após a Consulta Pública, a nova proposta comercial do ravulizumabe, com redução de R$ 14.778,40 para R$ 11.400,00 por frasco, alterou significativamente os resultados da análise de impacto orçamentário para pacientes *naive*. A estrutura do modelo, a população elegível, as taxas de difusão e os três cenários de preço do eculizumabe foram mantidos; a principal alteração foi a atualização do custo do ravulizumabe.

No cenário com base no preço atual do eculizumabe, o relatório preliminar estimava que a incorporação do ravulizumabe produziria um incremento orçamentário de R$ 658.905,24 no primeiro ano e de R$ 4.329.948,72 em cinco anos. Após a Consulta Pública, houve inversão desse resultado: o ravulizumabe passou a gerar economia de R$ 3.497.851,00 no primeiro ano e economia acumulada de R$ 22.985.878,00 ao final de cinco anos. No relatório preliminar, a incorporação do ravulizumabe estava associada a um impacto orçamentário incremental no cenário de preço atual do eculizumabe. Após a atualização da proposta comercial e a reanálise do modelo, esse cenário passou a apresentar economia acumulada ao longo de cinco anos.

No cenário alternativo considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, o ravulizumabe permaneceu associado a um incremento orçamentário, mas sua magnitude foi substancialmente reduzida. Antes da Consulta Pública, estimava-se um incremento de R$ 4.912.487,58 no primeiro ano e de R$ 32.282.061,24 ao longo de cinco anos. Após a atualização do preço do ravulizumabe, esses valores diminuíram para R$ 755.731,34 no primeiro ano e R$ 4.966.234,52 ao final de cinco anos.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, manteve-se a vantagem econômica do eculizumabe em relação ao ravulizumabe. Contudo, o impacto incremental da incorporação também foi reduzido: passou de R$ 10.144.078,84 para R$ 5.987.322,60 no primeiro ano e de R$ 66.661.089,52 para R$ 39.345.262,80 ao final de cinco anos. A Tabela 64 detalha o impacto incremental da manutenção da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos *naive* com HPN após a CP.

Tabela 64. Impacto incremental da manutenção da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos naive com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 56.330.149,50	R$ 56.330.149,50	R$ 56.330.149,50	R$ 57.581.930,60	R$ 57.581.930,60	R$ 284.154.309,70
Cenário proposto 2	R$ 52.832.298,50	R$ 52.332.605,50	R$ 51.832.912,50	R$ 52.335.154,10	R$ 51.835.461,10	R$ 261.168.431,70
Impacto incremental	**-R$ 3.497.851,00**	**-R$ 3.997.544,00**	**-R$ 4.497.237,00**	**-R$ 5.246.776,50**	**-R$ 5.746.469,50**	**-R$ 22.985.878,00**

Preço alternativo 1 (possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 42.657.920,55	R$ 42.657.920,55	R$ 42.657.920,55	R$ 43.605.874,34	R$ 43.605.874,34	R$ 215.185.510,33
Cenário proposto 2	R$ 43.413.651,89	R$ 43.521.613,51	R$ 43.629.575,13	R$ 44.739.471,35	R$ 44.847.432,97	R$ 220.151.744,85
Impacto incremental	**R$ 755.731,34**	**R$ 863.692,96**	**R$ 971.654,58**	**R$ 1.133.597,01**	**R$ 1.241.558,63**	**R$ 4.966.234,52**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 25.842.091,50	R$ 25.842.091,50	R$ 25.842.091,50	R$ 26.416.360,20	R$ 26.416.360,20	R$ 130.358.994,90
Cenário proposto 2	R$ 31.829.414,10	R$ 32.684.745,90	R$ 33.540.077,70	R$ 35.397.344,10	R$ 36.252.675,90	R$ 169.704.257,70
Impacto incremental	**R$ 5.987.322,60**	**R$ 6.842.654,40**	**R$ 7.697.986,20**	**R$ 8.980.983,90**	**R$ 9.836.315,70**	**R$ 39.345.262,80**

Fonte: elaboração própria.

Para os indivíduos **iC5 *experienced* estáveis**, a Consulta Pública resultou em alterações relevantes na análise de impacto orçamentário da incorporação do crovalimabe. Diferentemente do grupo *naive*, a reanálise não se limitou à atualização do preço do medicamento: além da redução do preço do crovalimabe de R$ 36.700,00 para R$ 28.200,00 por frasco-ampola, foi corrigida a estimativa da população elegível, considerando os pacientes em manutenção e a proporção de indivíduos estáveis oriundos do grupo *naive*. Os custos anuais do crovalimabe também foram recalculados.

No cenário com base no preço atual do eculizumabe, o relatório preliminar estimava um incremento orçamentário de R$ 6.185.809,95 no primeiro ano, seguido de economias nos anos subsequentes, totalizando uma economia de R$ 129.321.759,45 ao longo de cinco anos. Após a Consulta Pública, houve inversão do resultado já no primeiro ano, que passou a apresentar economia de R$ 24.944.933,40, enquanto a economia acumulada aumentou para R$ 326.458.333,90 ao final de cinco anos. Portanto, nesse cenário, a incorporação do crovalimabe tornou-se mais favorável e deixou de gerar o custo-incremental inicialmente previsto no primeiro ano.

No cenário alternativo considerando o possível preço de eculizumabe biossimilar, a mudança foi ainda mais expressiva. Antes da Consulta Pública, a incorporação do crovalimabe estava associada a um incremento em todos os anos, alcançando R$ 27.307.976,09 no primeiro ano e R$ 114.230.604,93 acumulados ao longo de cinco anos. Após a reanálise, permaneceu um incremento de R$ 6.177.232,74 no primeiro ano, mas os anos subsequentes passaram a apresentar economias, resultando em economia acumulada de R$ 82.905.969,52 ao final de cinco anos. Assim, houve inversão do resultado acumulado, que passou de incremento para economia.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, manteve-se a vantagem econômica do eculizumabe. Entretanto, o impacto incremental da incorporação do crovalimabe foi reduzido. No relatório preliminar, estimava-se um incremento de R$ 75.585.957,35 no primeiro ano e de R$ 413.782.146,35 em cinco anos. Após a Consulta Pública, esses valores diminuíram para R$ 44.455.192,20 no primeiro ano e R$ 216.645.401,30 ao final de cinco anos. A Tabela 65 detalha o impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN após a CP

Tabela 65. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos iC5 experienced estáveis com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 425.846.881,20	R$ 458.785.314,00	R$ 491.723.746,80	R$ 524.662.179,60	R$ 558.776.985,00	R$ 2.459.795.106,60
Cenário proposto 1	R$ 400.901.947,80	R$ 403.953.760,82	R$ 423.962.217,46	R$ 442.914.000,89	R$ 461.604.845,74	R$ 2.133.336.772,70
Impacto incremental	**-R$ 24.944.933,40**	**-R$ 54.831.553,18**	**-R$ 67.761.529,34**	**-R$ 81.748.178,71**	**-R$ 97.172.139,26**	**-R$ 326.458.333,90**

Preço alternativo 1 (eculizumabe desconto)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 322.487.026,68	R$ 347.430.774,60	R$ 372.374.522,52	R$ 397.318.270,44	R$ 423.152.866,50	R$ 1.862.763.460,74
Cenário proposto 1	R$ 328.664.259,42	R$ 331.716.072,44	R$ 352.581.102,46	R$ 372.960.508,19	R$ 393.935.548,72	R$ 1.779.857.491,22
Impacto incremental	**R$ 6.177.232,74**	**-R$ 15.714.702,16**	**-R$ 19.793.420,06**	**-R$ 24.357.762,25**	**-R$ 29.217.317,78**	**-R$ 82.905.969,52**

Preço alternativo 2 (eculizumabe menor preço)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 195.362.060,40	R$ 210.472.938,00	R$ 225.583.815,60	R$ 240.694.693,20	R$ 256.345.245,00	R$ 1.128.458.752,20
Cenário proposto 1	R$ 239.817.252,60	R$ 242.869.065,62	R$ 264.787.617,46	R$ 286.922.892,89	R$ 310.707.324,94	R$ 1.345.104.153,50
Impacto incremental	**R$ 44.455.192,20**	**R$ 32.396.127,62**	**R$ 39.203.801,86**	**R$ 46.228.199,69**	**R$ 54.362.079,94**	**R$ 216.645.401,30**

Fonte: elaboração própria.

Ainda para **os indivíduos iC5 *experienced* estáveis**, a análise de impacto orçamentário foi atualizada após a Consulta Pública em decorrência da nova proposta comercial apresentada pela AstraZeneca para o ravulizumabe e da revisão da estimativa da população elegível desse grupo de pacientes. A reanálise manteve as demais premissas metodológicas do modelo, sendo atualizadas apenas as estimativas de custos e da população elegível.

No cenário de referência, considerando o preço atualmente praticado pelo Ministério da Saúde para o eculizumabe, a incorporação do ravulizumabe passou a apresentar economia desde o primeiro ano de tratamento, estimada em R$ 19.013.742,00, alcançando economia acumulada de R$ 279.895.167,17 ao final de cinco anos. No relatório preliminar, esse cenário apresentava incremento orçamentário no primeiro ano, seguido de economias nos anos subsequentes, resultando em economia acumulada de R$ 72.354.972,31 ao final do horizonte temporal. Assim, a atualização da proposta comercial e da população elegível ampliou substancialmente a economia estimada para esse cenário.

No cenário alternativo, considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, a manutenção da incorporação do ravulizumabe permaneceu associada a incremento orçamentário no primeiro ano, estimado em R$ 12.108.424,14. Entretanto, nos anos subsequentes, a redução dos custos de manutenção resultou em economia acumulada de R$ 36.342.802,79 ao final de cinco anos. No relatório preliminar, esse mesmo cenário apresentava impacto orçamentário incremental acumulado de R$ 171.197.392,07, de modo que a reanálise modificou a conclusão da avaliação, passando de incremento acumulado a economia acumulada ao final do horizonte temporal.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, manteve-se a vantagem econômica do eculizumabe, permanecendo a incorporação do ravulizumabe associada a um impacto orçamentário incremental. Todavia, a atualização da proposta comercial reduziu expressivamente esse impacto, que passou a R$ 50.386.383,60 no primeiro ano e R$ 263.208.568,03 ao final de cinco anos, em comparação aos R$ 470.748.933,49 estimados no relatório preliminar. A Tabela 66 detalha o impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 *experienced* estáveis com HPN após a CP.

Tabela 66. Impacto incremental da manutenção da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos iC5 experienced estáveis com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 425.846.881,20	R$ 458.785.314,00	R$ 491.723.746,80	R$ 524.662.179,60	R$ 558.776.985,00	R$ 2.459.795.106,60
Cenário proposto 2	R$ 406.833.139,20	R$ 411.434.949,57	R$ 433.136.817,56	R$ 453.891.514,76	R$ 474.603.518,35	R$ 2.179.899.939,43
Impacto incremental	**-R$ 19.013.742,00**	**-R$ 47.350.364,43**	**-R$ 58.586.929,24**	**-R$ 70.770.664,84**	**-R$ 84.173.466,65**	**-R$ 279.895.167,17**

Preço alternativo 1 (possível preço de eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 322.487.026,68	R$ 347.430.774,60	R$ 372.374.522,52	R$ 397.318.270,44	R$ 423.152.866,50	R$ 1.862.763.460,74
Cenário proposto 2	R$ 334.595.450,82	R$ 339.197.261,19	R$ 361.755.702,56	R$ 383.938.022,06	R$ 406.934.221,33	R$ 1.826.420.657,95
Impacto incremental	**R$ 12.108.424,14**	**-R$ 8.233.513,41**	**-R$ 10.618.819,96**	**-R$ 13.380.248,38**	**-R$ 16.218.645,17**	**-R$ 36.342.802,79**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 195.362.060,40	R$ 210.472.938,00	R$ 225.583.815,60	R$ 240.694.693,20	R$ 256.345.245,00	R$ 1.128.458.752,20
Cenário proposto 2	R$ 245.748.444,00	R$ 250.350.254,37	R$ 273.962.217,56	R$ 297.900.406,76	R$ 323.705.997,55	R$ 1.391.667.320,23
Impacto incremental	**R$ 50.386.383,60**	**R$ 39.877.316,37**	**R$ 48.378.401,96**	**R$ 57.205.713,56**	**R$ 67.360.752,55**	**R$ 263.208.568,03**

Fonte: elaboração própria.

Em síntese, o impacto incremental **total para pacientes em primeira linha, ou seja, a soma do impacto de pacientes iC5 *naive* e *experienced* estáveis** foi descrito nas Tabelas 67 e 68:

Tabela 67. Impacto incremental da incorporação de crovalimabe para tratamento de indivíduos com HPN em primeira linha (iC5 naive e experienced estáveis) após a CP.

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 482.177.030,70	R$ 515.115.463,50	R$ 548.053.896,30	R$ 582.244.110,20	R$ 616.358.915,60	R$ 2.743.949.416,30
Cenário proposto 1	R$ 452.972.441,90	R$ 455.415.732,72	R$ 474.815.667,16	R$ 494.106.448,39	R$ 512.188.771,04	R$ 2.389.499.061,20
Impacto incremental	**-R$ 29.204.588,80**	**-R$ 59.699.730,78**	**-R$ 73.238.229,14**	**-R$ 88.137.661,81**	**-R$ 104.170.144,56**	**-R$ 354.450.355,10**

Preço alternativo 1 (possível preço de eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 365.144.947,23	R$ 390.088.695,15	R$ 415.032.443,07	R$ 440.924.144,78	R$ 466.758.740,84	R$ 2.077.948.971,07
Cenário proposto 1	R$ 371.316.106,91	R$ 374.367.052,35	R$ 395.231.214,79	R$ 416.557.272,94	R$ 437.531.445,89	R$ 1.995.003.092,87
Impacto incremental	**R$ 6.171.159,68**	**-R$ 15.721.642,80**	**-R$ 19.801.228,28**	**-R$ 24.366.871,84**	**-R$ 29.227.294,95**	**-R$ 82.945.878,20**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 221.204.151,90	R$ 236.315.029,50	R$ 251.425.907,10	R$ 267.111.053,40	R$ 282.761.605,20	R$ 1.258.817.747,10
Cenário proposto1	R$ 270.884.862,30	R$ 274.683.177,92	R$ 297.348.232,36	R$ 321.177.530,39	R$ 345.708.465,04	R$ 1.509.802.268,00
Impacto incremental	**R$ 49.680.710,40**	**R$ 38.368.148,42**	**R$ 45.922.325,26**	**R$ 54.066.476,99**	**R$ 62.946.859,84**	**R$ 250.984.520,90**

Fonte: elaboração própria.

Tabela 68. Impacto incremental da manutenção da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos com HPN em primeira linha (iC5 naive e experienced estáveis) após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 482.177.030,70	R$ 515.115.463,50	R$ 548.053.896,30	R$ 582.244.110,20	R$ 616.358.915,60	R$ 2.743.949.416,30
Cenário proposto 2	R$ 459.665.437,70	R$ 463.767.555,07	R$ 484.969.730,06	R$ 506.226.668,86	R$ 526.438.979,45	R$ 2.441.068.371,13
Impacto incremental	**-R$ 22.511.593,00**	**-R$ 51.347.908,43**	**-R$ 63.084.166,24**	**-R$ 76.017.441,34**	**-R$ 89.919.936,15**	**-R$ 302.881.045,17**

Preço alternativo 1 (possível preço de eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 365.144.947,23	R$ 390.088.695,15	R$ 415.032.443,07	R$ 440.924.144,78	R$ 466.758.740,84	R$ 2.077.948.971,07
Cenário proposto 2	R$ 378.009.102,71	R$ 382.718.874,70	R$ 405.385.277,69	R$ 428.677.493,41	R$ 451.781.654,30	R$ 2.046.572.402,80
Impacto incremental	**R$ 12.864.155,48**	**-R$ 7.369.820,45**	**-R$ 9.647.165,38**	**-R$ 12.246.651,37**	**-R$ 14.977.086,54**	**-R$ 31.376.568,27**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 221.204.151,90	R$ 236.315.029,50	R$ 251.425.907,10	R$ 267.111.053,40	R$ 282.761.605,20	R$ 1.258.817.747,10
Cenário proposto 2	R$ 277.577.858,10	R$ 283.035.000,27	R$ 307.502.295,26	R$ 333.297.750,86	R$ 359.958.673,45	R$ 1.561.371.577,93
Impacto incremental	**R$ 56.373.706,20**	**R$ 46.719.970,77**	**R$ 56.076.388,16**	**R$ 66.186.697,46**	**R$ 77.197.068,25**	**R$ 302.553.830,83**

Fonte: elaboração própria.

Para os indivíduos **iC5 *experienced* com resposta inadequada**, a análise de impacto orçamentário da iptacopana foi atualizada após a Consulta Pública com a incorporação da nova proposta comercial da Novartis e a revisão de parâmetros de custo do modelo. Entre os ajustes, o custo da vacinação passou a ser aplicado apenas aos pacientes no primeiro ano de tratamento, e foram corrigidos os custos de transfusão sanguínea no cenário de menor preço internacional do eculizumabe. A população elegível, as taxas de difusão e o horizonte temporal permaneceram os mesmos. Não foram considerados custos com a bomba de infusão para o pegcetacoplana

No cenário base, considerando o preço atual do eculizumabe, a iptacopana já apresentava economia no relatório preliminar, estimada em R$ 9.618.833,89 no primeiro ano e R$ 94.960.445,30 acumulados ao longo de cinco anos. Após a Consulta Pública, a economia aumentou para R$ 27.194.524,93 no primeiro ano e para R$ 268.170.154,10 ao final de cinco anos. Portanto, manteve-se a conclusão favorável à iptacopana nesse cenário, mas com ampliação expressiva da economia estimada.

No cenário alternativo, considerando o possível preço de eculizumabe biossimilar, houve alteração na conclusão da análise. Antes da Consulta Pública, a incorporação da iptacopana estava associada a um impacto orçamentário incremental de R$ 10.082.353,85 no primeiro ano e de R$ 99.196.187,50 ao longo de cinco anos. Após a reanálise, esse cenário passou a apresentar uma economia de R$ 7.493.337,19 no primeiro ano, alcançando R$ 74.013.521,30 de economia acumulada ao final de cinco anos. Assim, o resultado foi invertido, passando de incremento para economia.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, manteve-se a vantagem econômica do comparador. Entretanto, o impacto incremental da incorporação da iptacopana foi reduzido. No relatório preliminar, estimava-se um incremento de R$ 34.313.369,51 no primeiro ano e de R$ 337.994.602,70 ao final de cinco anos. Após a Consulta Pública, esses valores foram reduzidos para R$ 16.737.664,67 no primeiro ano e para R$ 164.784.757,90 em cinco anos.

Tabela 69. Impacto incremental da incorporação de iptacopana para tratamento de indivíduos experienced com resposta inadequada com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 268.506.559,32	R$ 289.704.445,58	R$ 310.902.331,85	R$ 332.100.218,11	R$ 353.298.104,37	R$ 1.554.511.659,23
Cenário proposto 1	R$ 241.312.034,39	R$ 250.661.823,35	R$ 258.843.027,78	R$ 265.052.553,98	R$ 270.472.065,63	R$ 1.286.341.505,13
Impacto incremental	**-R$ 27.194.524,93**	**-R$ 39.042.622,23**	**-R$ 52.059.304,07**	**-R$ 67.047.664,13**	**-R$ 82.826.038,74**	**-R$ 268.170.154,10**

Preço alternativo 1 (possível preço de eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 203.406.982,44	R$ 219.465.428,42	R$ 235.523.874,41	R$ 251.582.320,39	R$ 267.640.766,37	R$ 1.177.619.372,03
Cenário proposto 1	R$ 195.913.645,25	R$ 208.689.727,73	R$ 221.153.799,06	R$ 233.073.814,46	R$ 244.774.864,23	R$ 1.103.605.850,73
Impacto incremental	**-R$ 7.493.337,19**	**-R$ 10.775.700,69**	**-R$ 14.370.075,35**	**-R$ 18.508.505,93**	**-R$ 22.865.902,14**	**-R$ 74.013.521,30**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 123.339.324,12	R$ 133.076.639,18	R$ 142.813.954,25	R$ 152.551.269,31	R$ 162.288.584,37	R$ 714.069.771,23
Cenário proposto 1	R$ 140.076.988,79	R$ 157.067.158,55	R$ 174.798.838,98	R$ 193.742.333,18	R$ 213.169.209,63	R$ 878.854.529,13
Impacto incremental	**R$ 16.737.664,67**	**R$ 23.990.519,37**	**R$ 31.984.884,73**	**R$ 41.191.063,87**	**R$ 50.880.625,26**	**R$ 164.784.757,90**

Fonte: elaboração própria.

Em relação à pegcetacoplana, a análise de impacto orçamentário também foi atualizada após a Consulta Pública, incorporando a nova proposta comercial apresentada pela Pint Pharma, que reduziu o preço de R$ 9.603,37 para R$ 9.123,30 por frasco, e as revisões metodológicas realizadas no modelo econômico. Entre as principais alterações destacam-se a atualização da composição dos custos do tratamento, sem a contabilização da bomba de infusão, a revisão do consumo anual do medicamento e a incorporação de um cenário de ajuste posológico para pacientes com necessidade de aumento da frequência de administração. O consumo de pegcetacoplana passou a ser de 105 doses no primeiro ano e 104 doses nos anos subsequentes para 88% dos pacientes, além de 122 doses anuais para os 12% com necessidade de ajuste posológico.

No cenário base, considerando o preço atual do eculizumabe praticado pelo Ministério da Saúde, a pegcetacoplana já estava associada à redução do impacto orçamentário no relatório preliminar, com economia de R$ 3.771.250,40 no primeiro ano e de R$ 79.862.480,27 ao final de cinco anos. Após a Consulta Pública, a economia aumentou para R$ 7.632.066,90 no primeiro ano e R$ 121.672.231,86 acumulados em cinco anos. Assim, a conclusão permaneceu favorável à pegcetacoplana nesse cenário, mas com ampliação da economia estimada.

No cenário alternativo, considerando possível preço de eculizumabe biossimilar, a incorporação da pegcetacoplana permaneceu associada a um impacto orçamentário incremental. Contudo, sua magnitude foi reduzida: no relatório preliminar, estimava-se um incremento de R$ 15.929.937,34 no primeiro ano e de R$ 114.294.152,53 ao final de cinco anos; após a reanálise, esses valores passaram para R$ 12.069.120,84 no primeiro ano e R$ 72.484.400,94 acumulados ao final de cinco anos. Portanto, não houve inversão da conclusão, mas sim uma redução do impacto incremental estimado.

No cenário exploratório de menor preço internacional do eculizumabe, manteve-se a vantagem econômica do comparador. O impacto incremental da pegcetacoplana, entretanto, também foi reduzido: de R$ 40.160.953,00 para R$ 36.300.122,70 no primeiro ano e de R$ 353.092.567,73 para R$ 311.282.680,14 ao final de cinco anos.

Tabela 70. Impacto incremental da incorporação de pegcetacoplana para tratamento de indivíduos experienced com resposta inadequada com HPN após a CP

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 268.506.559,32	R$ 289.704.445,58	R$ 310.902.331,85	R$ 332.100.218,11	R$ 353.298.104,37	R$ 1.554.511.659,23
Cenário proposto 2	R$ 260.874.492,42	R$ 271.933.708,93	R$ 286.516.093,71	R$ 300.248.891,92	R$ 313.266.240,38	R$ 1.432.839.427,37
Impacto incremental	**-R$ 7.632.066,90**	**-R$ 17.770.736,66**	**-R$ 24.386.238,13**	**-R$ 31.851.326,19**	**-R$ 40.031.863,99**	**-R$ 121.672.231,86**

Preço alternativo 1 (possível preço de eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 203.406.982,44	R$ 219.465.428,42	R$ 235.523.874,41	R$ 251.582.320,39	R$ 267.640.766,37	R$ 1.177.619.372,03
Cenário proposto 2	R$ 215.476.103,28	R$ 229.961.613,31	R$ 248.826.864,99	R$ 268.270.152,40	R$ 287.569.038,98	R$ 1.250.103.772,97
Impacto incremental	**R$ 12.069.120,84**	**R$ 10.496.184,88**	**R$ 13.302.990,59**	**R$ 16.687.832,01**	**R$ 19.928.272,61**	**R$ 72.484.400,94**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 123.339.324,12	R$ 133.076.639,18	R$ 142.813.954,25	R$ 152.551.269,31	R$ 162.288.584,37	R$ 714.069.771,23
Cenário proposto 2	R$ 159.639.446,82	R$ 178.339.044,13	R$ 202.471.904,91	R$ 228.938.671,12	R$ 255.963.384,38	R$ 1.025.352.451,37
Impacto incremental	**R$ 36.300.122,70**	**R$ 45.262.404,94**	**R$ 59.657.950,67**	**R$ 76.387.401,81**	**R$ 93.674.800,01**	**R$ 311.282.680,14**

Fonte: elaboração própria.

20.3.4. Cenário exploratório comparativo de custo entre iptacopana e pegcetacoplana

O cenário exploratório que comparou diretamente iptacopana e pegcetacoplana para indivíduos iC5 *experienced* com resposta hematológica inadequada também foi reavaliado. Em decorrência das atualizações incorporadas ao modelo após a Consulta Pública, as estimativas de custos foram recalculadas, a fim de refletir as novas propostas comerciais e as revisões metodológicas previamente descritas. Neste cenário, não foram considerados os custos com a bomba de infusão para o pegcetacoplana.

No relatório preliminar, a comparação entre as tecnologias indicava menor custo para a iptacopana, com diferença acumulada de R$ 9.783.405,29 ao final de cinco anos. Após a reanálise, a redução do custo foi mais pronunciada para a iptacopana do que para a pegcetacoplana, o que ampliou a diferença entre as tecnologias. O custo acumulado em 5 anos foi estimado em R$ 516.954.006,91 para a iptacopana e R$ 653.841.947,69 para a pegcetacoplana, resultando em diferença acumulada de R$ 136.887.940,78 em favor da iptacopana, conforme descrito na Tabela 71.

Ressalta-se que essa análise exploratória compara o custo de tratamento associado a iptacopana e pegcetacoplana quando aplicados a uma coorte hipotética de mesmo tamanho com partição hipotética e artificial de 50% para cada tecnologia, com o propósito de neutralizar o efeito do tamanho da população e evidenciar a diferença de custo entre as duas alternativas quando aplicadas a uma coorte de mesmo tamanho. Essa partição não representa uma estimativa de participação de mercado esperada e não constitui uma projeção de impacto orçamentário[131,132].

Tabela 71. Diferença de custo de tratamento entre iptacopana e pegcetacoplana após a Consulta Pública (análise exploratória)

Diferença entre iptacopana e pegcetacoplana						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Iptacopana	R$ 89.323.194,99	R$ 96.334.728,32	R$ 103.383.378,09	R$ 110.432.027,87	R$ 117.480.677,64	R$ 516.954.006,91
Pegcetacoplana	R$ 121.643.777,83	R$ 119.978.780,38	R$ 128.692.621,77	R$ 137.406.463,16	R$ 146.120.304,55	R$ 653.841.947,69
Diferença	**R$ 32.320.582,83**	**R$ 23.644.052,07**	**R$ 25.309.243,68**	**R$ 26.974.435,29**	**R$ 28.639.626,91**	**R$ 136.887.940,78**

Fonte: elaboração própria.

20.4. Considerações finais da consulta pública

Quanto à síntese de evidências, as contribuições reforçam a necessidade de disponibilização de inibidores proximais como opção terapêutica de segunda linha para pacientes com resposta inadequada aos inibidores de C5. Destaca-se a apresentação de um novo estudo de comparação indireta entre iptacopana e pegcetacoplana, publicado após o relatório preliminar, e que representa um avanço metodológico em relação à análise anteriormente considerada. Esse estudo demonstrou superioridade de iptacopana quanto ao aumento dos níveis de hemoglobina, à independência transfusional e à menor ocorrência de eventos adversos graves. Entretanto, por se tratar de uma comparação indireta não ancorada, baseada em reduzido tamanho efetivo de amostra e sujeita às limitações inerentes ao método, seus resultados não são suficientes para reduzir de forma decisiva a incerteza quanto à eficácia comparativa entre as tecnologias nem substituem evidências provenientes de estudos comparativos diretos.

Em relação às evidências econômicas, as atualizações decorrentes da Consulta Pública tornaram as estimativas de impacto orçamentário mais favoráveis para todas as tecnologias avaliadas, em razão das novas propostas comerciais apresentadas pelos fabricantes. Para os pacientes *naive*, o crovalimabe manteve-se como a alternativa de menor impacto orçamentário no cenário de preço atual do eculizumabe, enquanto o ravulizumabe passou a apresentar economia nesse mesmo cenário.

Para os pacientes iC5 *experienced* estáveis, tanto o crovalimabe quanto o ravulizumabe apresentaram redução adicional do impacto orçamentário, ampliando as economias estimadas em relação ao relatório preliminar. Entre os pacientes iC5 *experienced* com resposta inadequada, a iptacopana permaneceu como a alternativa associada ao menor impacto orçamentário, com ampliação da economia estimada. Como consequência, a comparação exploratória entre essas tecnologias passou a evidenciar uma vantagem econômica mais ampla de iptacopana em relação à pegcetacoplana. Nos cenários exploratórios que consideraram o menor preço internacional do eculizumabe, mantiveram-se as conclusões do relatório preliminar, permanecendo o eculizumabe como a alternativa de menor impacto orçamentário.

20.5. Custo de desembolso após a Consulta Pública

20.5.1. Custos de desembolso para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública

Os custos de desembolso das tecnologias consideradas para a primeira linha de tratamento – eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe – foram inicialmente apresentados de forma agregada, considerando tanto os grupos de indivíduos iC5 *naive* e iC5 *experienced* estáveis quanto as diferentes fases do tratamento, correspondentes ao primeiro ano de tratamento e à manutenção.

No grupo iC5 *naive*, todos os indivíduos foram considerados no primeiro ano de tratamento, não havendo pacientes em fase de manutenção. Para os cenários de ravulizumabe e crovalimabe, o custo agregado considera, além dos indivíduos iC5 *naive* no primeiro ano de tratamento, a migração de indivíduos iC5 experienced estáveis previamente tratados com eculizumabe para a respectiva tecnologia avaliada, conforme as premissas de *market share* adotadas, que variam entre 30% e 50%.

Portanto, o custo de desembolso de crovalimabe para indivíduos em primeira linha, acumulado em cinco anos, foi de R$ 764.159.333,90, conforme Tabela 72:

Tabela 72. Custos de desembolso de crovalimabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública

Custo paciente/ano	
1º ano de tratamento	**2º ano de tratamento**
R$ 947.520,00	R$ 747.864,00

Custo de desembolso					
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
População efetiva					
1º ano de tratamento	123	35	39	43	47
Manutenção	0	118	147	179	214
Desembolso total	R$ 116.544.960,00	R$ 121.491.813,02	R$ 146.924.427,46	R$ 174.600.633,89	R$ 204.597.499,54

Fonte: elaboração própria

Para o ravulizumabe, o custo de desembolso acumulado em cinco anos foi de R$ 815.728.643,83, considerando o preço proposto pela CP de R$ 11.400,00/frasco, conforme a Tabela 73:

Tabela 73. Custos de desembolso de ravulizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, após a Consulta Pública

Custo paciente/ano	
1º ano de tratamento	**2º ano de tratamento**
R$ 1.001.934,60	R$ 802.503,00

Custo de desembolso					
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
População efetiva					
1º ano de tratamento	123	35	39	43	47
Manutenção	0	118	147	179	214
Desembolso total	R$ 123.237.955,80	R$ 129.843.635,37	R$ 157.078.490,36	R$ 186.720.854,36	R$ 218.847.707,95

Fonte: elaboração própria

Além disso, foi realizado o levantamento do custo de desembolso associado ao eculizumabe, considerando os três cenários de preço. Para eculizumabe, os custos referentes ao primeiro ano de tratamento são compostos exclusivamente pelos indivíduos iC5 *naive*, enquanto todos os indivíduos iC5 *experienced* estáveis são considerados em fase de manutenção. Assim, não há indivíduos iC5 *experienced* estáveis no primeiro ano de tratamento com eculizumabe.

Na Tabela 74 seguir, são apresentados os custos de desembolso estimados para eculizumabe, conforme cada premissa de preço adotada.

Tabela 74. Custos de desembolso de eculizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento

	Custo paciente/ano	
Preço eculizumabe	**1º ano de tratamento**	**2º ano de tratamento**
Preço atual *R$ 15.081,70*	R$ 1.251.781,10	R$ 1.176.372,60
Possível preço do biossimilar *R$ 11.421,13*	R$ 947.953,79	R$ 890.848,14
Menor preço internacional *R$ 6.918,90*	R$ 574.268,70	R$ 539.674,20

Custo de desembolso					
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
População efetiva					
1º ano de tratamento	31	29	27	25	23
Manutenção	253	253	250	245	237
Desembolso total					
Preço atual *R$ 15.081,70*	R$ 336.427.481,90	R$ 333.923.919,70	R$ 327.891.239,70	R$ 319.505.814,50	R$ 307.591.271,50
Possível preço do biossimilar *R$ 11.421,13*	R$ 254.771.146,91	R$ 252.875.239,33	R$ 248.306.787,33	R$ 241.956.639,05	R$ 232.933.946,35
Menor preço internacional *R$ 6.918,90*	R$ 154.339.902,30	R$ 153.191.364,90	R$ 150.423.804,90	R$ 146.576.896,50	R$ 141.110.965,50

Fonte: elaboração própria

Adicionalmente, os custos foram detalhados de acordo com os grupos de tratamento e as respectivas fases terapêuticas, de modo a identificar a composição dos valores agregados. Os custos do grupo iC5 naive são apresentados na **subseção 20.5.1.1**, enquanto os custos do grupo iC5 experienced estáveis são apresentados na **subseção 20.5.1.2**.

20.5.1.1. Custos de desembolso de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naive*, após a Consulta Pública

Após a Consulta Pública nº 49/2026, os custos com desembolso para crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *naive* foram recalculados e detalhados nas Tabelas 75 e 76. Para o crovalimabe, o custo por paciente/ano passou de R$ 1.233.120,00 para R$ 947.520,00. O custo de desembolso acumulado em 5 anos reduziu de R$ 113.447.040,00 para R$ 87.171.840,00 com a redução de 23,20% no preço do frasco.

Para o ravulizumabe, o custo por paciente/ano passou de R$ 1.298.860,06 para R$ 1.001.934,60. O custo de desembolso acumulado em 5 anos reduziu de R$ 119.495.125,30 para R$ 92.177.983,20 com a redução de 22,90% no preço do frasco.

Tabela 75. Custos de desembolso de crovalimabe em indivíduos naive após a Consulta Pública

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano	**R$ 947.520,00**	**R$ 947.520,00**	**R$ 947.520,00**	**R$ 947.520,00**	**R$ 947.520,00**
População efetiva	14	16	18	21	23
Desembolso	**R$ 13.265.280,00**	**R$ 15.160.320,00**	**R$ 17.055.360,00**	**R$ 19.897.920,00**	**R$ 21.792.960,00**

Fonte: elaboração própria

Tabela 76. Custos de desembolso de ravulizumabe em indivíduos naive após a Consulta Pública

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano	**R$ 1.001.934,60**	**R$ 1.001.934,60**	**R$ 1.001.934,60**	**R$ 1.001.934,60**	**R$ 1.001.934,60**
População efetiva	14	16	18	21	23
Desembolso	**R$ 14.027.084,40**	**R$ 16.030.953,60**	**R$ 18.034.822,80**	**R$ 21.040.626,60**	**R$ 23.044.495,80**

Fonte: elaboração própria

20.5.1.2. Custos de desembolso de crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis, após a Consulta Pública

Os custos com desembolso para crovalimabe e ravulizumabe em indivíduos *experienced* estáveis após a aplicação dos descontos de 23,20% e 22,90% nos preços dos frascos de crovalimabe e ravulizumabe foram detalhados nas Tabelas a seguir.

Tabela 77. Custos de desembolso de crovalimabe em indivíduos experienced estáveis após a Consulta Pública

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 947.520,00	R$ 947.520,00	R$ 947.520,00	R$ 947.520,00	R$ 947.520,00
População efetiva	109	19	21	22	24
Desembolso	**R$ 103.279.680,00**	**R$ 18.385.678,08**	**R$ 20.064.683,52**	**R$ 20.796.168,96**	**R$22.840.917,12**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 747.864,00	R$ 747.864,00	R$ 747.864,00	R$ 747.864,00	R$ 747.864,00
População efetiva	0	118	147	179	214

Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 87.945.814,94**	**R$ 109.804.383,94**	**R$ 133.906.544,93**	**R$ 159.963.622,42**
TOTAL	**R$ 103.279.680,00**	**R$ 106.331.493,02**	**R$ 129.869.067,46**	**R$ 154.702.713,89**	**R$ 182.804.539,54**

Fonte: elaboração própria

Tabela 78. Custos de desembolso de ravulizumabe em indivíduos experienced estáveis após a Consulta Pública

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 1.001.934,60	R$ 1.001.934,60	R$ 1.001.934,60	R$ 1.001.934,60	R$ 1.001.934,60
População efetiva	109	19	21	22	24
Desembolso	**R$ 109.210.871,40**	**R$ 19.441.538,98**	**R$ 21.216.967,09**	**R$ 21.990.460,60**	**R$ 24.152.635,47**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 802.503,00	R$ 802.503,00	R$ 802.503,00	R$ 802.503,00	R$ 802.503,00
População efetiva	0	118	147	179	214
Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 94.371.142,79**	**R$ 117.826.700,47**	**R$ 143.689.767,16**	**R$ 171.650.675,68**
TOTAL	**R$ 109.210.871,40**	**R$ 113.812.681,77**	**R$ 139.043.667,56**	**R$ 165.680.227,76**	**R$ 195.803.212,15**

Fonte: elaboração própria

20.5.2. Custos de desembolso de iptacopana e pegcetacoplana em indivíduos em segunda linha de tratamento, após a Consulta Pública

Os custos com desembolso para a segunda linha de tratamento (iptacopana e pegcetacoplana) em indivíduos experienced estáveis após a aplicação dos descontos de 24,5% e 5,0% nos preços dos frascos das tecnologias foram detalhados nas Tabelas 79 e 80.

Tabela 79. Custos de desembolso de iptacopana em indivíduos experienced com resposta clínica inadequada após a Consulta Pública.

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60
População efetiva	69	30	33	38	40
Desembolso	**R$ 54.032.906,40**	**R$ 23.492.568,00**	**R$ 25.841.824,80**	**R$ 29.757.252,80**	**R$ 31.323.424,00**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60	R$ 783.085,60
População efetiva	0	69	99	132	170
Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 54.032.906,40**	**R$ 77.525.474,40**	**R$ 103.367.299,20**	**R$ 133.124.552,00**
TOTAL	**R$ 54.032.906,40**	**R$ 77.525.474,40**	**R$ 103.367.299,20**	**R$ 133.124.552,00**	**R$ 164.447.976,00**

Fonte: elaboração própria

Tabela 80. Custos de desembolso de pegcetacoplana em indivíduos experienced com resposta clínica inadequada após a Consulta Pública

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo paciente/ano (1º ano de tratamento)	R$ 1.066.400,48	R$ 1.066.400,48	R$ 1.066.400,48	R$ 1.066.400,48	R$ 1.066.400,48
População efetiva	69	30	33	38	40
Desembolso	**R$ 73.581.632,96**	**R$ 31.992.014,33**	**R$ 35.191.215,76**	**R$ 40.523.218,15**	**R$ 42.656.019,11**
Custo paciente/ano (manutenção)	R$ 967.909,14	R$ 967.909,14	R$ 967.909,14	R$ 967.909,14	R$ 967.909,14
População efetiva	0	69	99	132	170
Desembolso	**R$ 0,00**	**R$ 66.785.730,91**	**R$ 95.823.005,22**	**R$ 127.764.006,96**	**R$ 164.544.554,41**
TOTAL	**R$ 73.581.632,96**	**R$ 98.777.745,24**	**R$ 131.014.220,98**	**R$ 168.287.225,11**	**R$ 207.200.573,52**

Fonte: elaboração própria

21. PROPOSTA DE PREÇO PARA RAVULIZUMABE APRESENTADA NA APRECIAÇÃO FINAL

Durante a 30ª Reunião Extraordinária da Conitec, a farmacêutica AstraZeneca, detentora do registro da tecnologia ravulizumabe, apresentou uma nova proposta de preço do frasco do medicamento. A proposta consistiu em um desconto de aproximadamente 8% sobre o valor proposto na Consulta Pública nº 49/2026. Portanto, o valor de frasco reduziu de R$ 11.400,00 para R$ 10.500,00.

Com o desconto, o custo de tratamento no 1º ano com ravulizumabe reduziu de R$ 1.001.934,60 para R$ 922.834,50 e de R$ 802.503,00 para R$ 739.147,50 no segundo ano em diante (manutenção). Diante da nova proposta comercial, foi apresentado uma atualização dos custos anuais de tratamento (Tabela 81).

Tabela 81. Custos anuais de tratamento, atualizados conforme nova proposta comercial da AstraZeneca durante a 30ª Reunião Extraordinária

Medicamento	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento em diante
Crovalimabe	R$ 947.520,00	R$ 747.864,00
Ravulizumabe	R$ 922.834,50	R$ 739.147,50
Eculizumabe (preço atual)	R$ 1.251.781,10	R$ 1.176.372,60
Eculizumabe (possível preço do biossimilar)	R$ 947.953,79	R$ 890.848,14
Eculizumabe (menor preço internacional)	R$ 574.268,70	R$ 539.674,20

Fonte: elaboração própria

No cenário base, a economia do ravulizumabe em relação ao eculizumabe aumentou de R$ 249.846,50 para R$ 328.946,60 no primeiro ano e de R$ 373.869,60 para R$ 437.225,10 na manutenção. Já no cenário considerando o possível preço do biossimilar, o resultado do primeiro ano passou de um custo adicional de R$ 53.980,81 para uma economia de R$ 25.119,29. Na manutenção, a economia aumentou de R$ 88.345,14 para R$ 151.700,64. Por fim, no cenário de menor preço internacional do eculizumabe, o custo adicional do ravulizumabe caiu de R$ 427.665,90 para R$ 348.565,80 no primeiro ano e de R$ 262.828,80 para R$ 199.473,30 na manutenção.

Na comparação entre crovalimabe e ravulizumabe, o resultado passou de uma economia de R$ 54.414,60 para um custo adicional de R$ 24.685,50 no primeiro ano. Na manutenção, passou de uma economia de R$ 54.639,00 para um custo adicional de R$ 8.716,50. Dessa forma, o ravulizumabe apresentou um custo discretamente inferior ao crovalimabe.

Os resultados atualizados da ACM foram descritos na Tabela a seguir.

Tabela 82. Diferença entre os custos anuais de tratamento, atualizados conforme nova proposta comercial da AstraZeneca durante a 30ª Reunião Extraordinária

Operação	1º ano		Manutenção	
	Pré-CP	Pós-CP	Pré-CP	Pós-CP
Cenário base — preço atual do eculizumabe				
Ravulizumabe – Eculizumabe	R$ 47.064,66	-R$ 328.946,60	-R$ 136.047,13	-R$ 437.225,10

Operação	1º ano		Manutenção	
	Pré-CP	Pós-CP	Pré-CP	Pós-CP
Crovalimabe – Eculizumabe	-R$ 18.677,48	-R$ 304.261,10	-R$ 203.088,60	-R$ 428.508,60
Cenário alternativo 1 — possível preço do eculizumabe biossimilar				
Ravulizumabe – Eculizumabe	R$ 350.891,97	-R$ 25.119,29	R$ 149.477,33	-R$ 151.700,64
Crovalimabe – Eculizumabe	R$ 285.149,83	-R$ 433,79	R$ 82.435,86	-R$ 142.984,14
Cenário alternativo 2 — menor preço internacional do eculizumabe				
Ravulizumabe – Eculizumabe	R$ 724.577,06	R$ 348.565,80	R$ 500.651,47	R$ 199.473,30
Crovalimabe – Eculizumabe	R$ 658.834,92	R$ 373.251,30	R$ 433.610,00	R$ 208.189,80
ACM				
Crovalimabe - Ravulizumabe	-R$ 65.742,14	R$ 24.685,50	-R$ 67.041,47	R$ 8.716,50

Fonte: elaboração própria.

Também foram atualizados os valores da AIO referente ao cenário proposto 2 (manutenção da incorporação de ravulizumabe). Com a redução do valor do frasco proposta durante a reunião, a economia com a manutenção da incorporação do ravulizumabe considerando o preço base do eculizumabe aumentou de R$ 302.881.045,17 para R$ 367.280.674,94. No cenário considerando o possível preço do eculizumabe biossimilar, a economia também aumentou, de R$ 31.376.568,27 para R$ 95.776.198,04. No cenário de menor preço internacional do eculizumabe, o impacto incremental reduziu de R$ 302.553.830,83 para R$ 238.154.201,06. Os valores atualizados da AIO foram descritos na Tabela 83 a seguir.

Tabela 83. Impacto incremental da incorporação de ravulizumabe para tratamento de indivíduos com HPN em 1ª linha (naive e experienced estáveis), atualizado conforme nova proposta de preço da AstraZeneca durante a apreciação final

Preço base (eculizumabe preço atual praticado pelo Ministério da Saúde)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 482.177.030,70	R$ 515.115.463,50	R$ 548.053.896,30	R$ 582.244.110,20	R$ 616.358.915,60	R$ 2.743.949.416,30
Cenário proposto 1	R$ 449.936.125,40	R$ 453.516.741,75	R$ 472.568.796,61	R$ 491.485.548,78	R$ 509.161.528,82	R$ 2.376.668.741,36
Impacto incremental	**-R$ 32.240.905,30**	**-R$ 61.598.721,75**	**-R$ 75.485.099,69**	**-R$ 90.758.561,42**	**-R$ 107.197.386,78**	**-R$ 367.280.674,94**

Preço alternativo 1 (Possível preço do eculizumabe biossimilar)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 365.144.947,23	R$ 390.088.695,15	R$ 415.032.443,07	R$ 440.924.144,78	R$ 466.758.740,84	R$ 2.077.948.971,07
Cenário proposto 1	R$ 368.279.790,41	R$ 372.468.061,38	R$ 392.984.344,24	R$ 413.936.373,33	R$ 434.504.203,67	R$ 1.982.172.773,03
Impacto incremental	**R$ 3.134.843,18**	**-R$ 17.620.633,77**	**-R$ 22.048.098,83**	**-R$ 26.987.771,45**	**-R$ 32.254.537,17**	**-R$ 95.776.198,04**

Preço alternativo 2 (menor preço internacional de eculizumabe)						
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Total**
Cenário de referência	R$ 221.204.151,90	R$ 236.315.029,50	R$ 251.425.907,10	R$ 267.111.053,40	R$ 282.761.605,20	R$ 1.258.817.747,10
Cenário proposto 1	R$ 267.848.545,80	R$ 272.784.186,95	R$ 295.101.361,81	R$ 318.556.630,78	R$ 342.681.222,82	R$ 1.496.971.948,16
Impacto incremental	**R$ 46.644.393,90**	**R$ 36.469.157,45**	**R$ 43.675.454,71**	**R$ 51.445.577,38**	**R$ 59.919.617,62**	**R$ 238.154.201,06**

Fonte: elaboração própria.

Os custos de desembolso conforme a nova proposta de preço para ravulizumabe (R$ 10.500,00/frasco) também foram atualizados, conforme a Tabela 84. O custo de desembolso total para ravulizumabe (incluindo *naive* e *experienced* estáveis), acumulado em cinco anos, reduziu de R$ 815,728,643.83 para R$ 751.329.014,06.

Tabela 84. Custos de desembolso de ravulizumabe para indivíduos em primeira linha de tratamento, conforme nova proposta comercial oferecida durante a apreciação final

Custo paciente/ano	
1º ano de tratamento	**2º ano de tratamento**
R$ 922.834,50	R$ 739.147,50

Custo de desembolso					
	2027	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**
População efetiva					
1º ano de tratamento	123	35	39	43	47
Manutenção	0	118	147	179	214
Desembolso total	R$ 113.508.643,50	R$ 119.592.822,05	R$ 144.677.556,91	R$ 171.979.734,28	R$ 201.570.257,32

Fonte: elaboração própria

22. DISCUSSÃO FINAL

Durante a 30ª Reunião Extraordinária da Conitec, ocorrida no dia 19 de agosto de 2026, foram apreciadas, de forma conjunta, as tecnologias destinadas ao tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), contemplando quatro moléculas — ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana e iptacopana —, organizadas em duas linhas de tratamento: a primeira, composta pelos inibidores de C5, ravulizumabe e crovalimabe; e a segunda, pelos inibidores proximais do complemento, pegcetacoplana e iptacopana. A discussão contemplou as evidências clínicas, os resultados das avaliações econômicas e aspectos relacionados à efetividade, segurança, modo de administração, praticidade e implicações para o SUS, com o objetivo de promover uma avaliação comparativa e subsidiar uma deliberação integrada.

Embora os pedidos individuais de avaliação em curso (crovalimabe, iptacopana e pegcetacoplana) possuam processo administrativo próprio e sigam os respectivos ritos administrativos, estas avaliações, juntamente com a análise conjunta solicitada pelo DAF/SCTIE/MS (crovalimabe, ravulizumabe, iptacopana, pegcetacoplana) foram objeto de avaliação e apreciação final de forma articulada pelo Comitê. A apresentação dos resultados das avaliações e das contribuições decorrentes das consultas públicas foi realizada de maneira conjunta, de modo a favorecer maior coerência, consistência e comparabilidade na análise e na tomada de decisão pelo Comitê.

22.1. Primeira linha de tratamento (eculizumabe, ravulizumabe e crovalimabe)

Durante a apreciação final das tecnologias destinadas à primeira linha de tratamento da HPN, o Comitê discutiu as evidências clínicas, os aspectos relacionados à administração e à organização da assistência, bem como os resultados das avaliações econômicas. Também foi contextualizado o cenário atual do eculizumabe no SUS, utilizado como comparador, considerando a existência de uma PDP, a perspectiva de entrada de biossimilares e a possibilidade de ampliação da concorrência e redução dos preços nos próximos anos. Nesse contexto, destacou-se a necessidade de considerar o cenário futuro de preços do eculizumabe nas análises econômicas.

No âmbito das evidências clínicas, o Comitê considerou que os estudos disponíveis demonstraram benefícios clínicos semelhantes entre as tecnologias, sem evidências de inferioridade do ravulizumabe e do crovalimabe em relação ao eculizumabe. Também foram discutidos aspectos de segurança, incluindo os dados disponíveis para uso durante a gestação, considerados mais consolidados para eculizumabe e ravulizumabe, enquanto para crovalimabe as evidências ainda são mais limitadas.

Diante da equivalência clínica observada, os resultados da análise de custo-minimização (ACM) e da análise de impacto orçamentário (AIO) assumiram papel relevante na discussão. O Comitê destacou que os resultados foram sensíveis ao preço considerado para o eculizumabe.

Para capturar as incertezas econômicas decorrentes da expiração da patente do eculizumabe e da perspectiva de entrada de biossimilares no mercado a partir de 2027, bem como a existência de uma PDP para o medicamento em questão, as avaliações de custo e de impacto orçamentário consideraram três cenários de preço para a tecnologia comparadora de referência. O primeiro cenário adotou o preço atual praticado pelo Ministério da Saúde (R$ 15.081,70

por frasco), valor estipulado no contrato de aquisição mais recente firmado pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/MS).

O segundo cenário contemplou o possível preço do eculizumabe biossimilar com desconto prospectivo (R$ 11.421,13 por frasco), estimado a partir do PMVG 18% do medicamento referência (R$ 23.794,03) mediante a aplicação de desconto inicial de 20% (percentual observado após inserção de biossimilares no mercado) e a manutenção do desconto médio comercial de 40% observado na aquisição pelo Ministério da Saúde.

O terceiro cenário correspondeu ao menor preço internacional (R$ 6.918,90 por frasco), fundamentado em busca sistematizada realizada pelo Ministério da Saúde na base de dados Cortellis (Global Princing Trends do Cortellis Product Intelligenc), em 16 de março de 2026, que identificou a menor cotação pública de reembolso regulatório para o eculizumabe biossimilar no cenário internacional, referente ao medicamento Bekemv® (Amgen), frasco-ampola de 300 mg (10 mg/mL), registrado na Bulgária no valor de USD 1.383,78 (convertido para R$ 6.918,90). Este terceiro parâmetro foi utilizado como cenário de limite inferior (piso) em análise de sensibilidade extrema, representando um desconto de até 71% sobre o PMVG originador.

Os valores apresentados referentes ao possível preço do eculizumabe biossimilar e o menor preço internacional figuram como cenários prospectivos de mercado, uma vez que o preço do eculizumabe a ser praticado no âmbito da Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) é protegido por sigilo industrial e comercial (art. 22 da Lei nº 12.527/2011 e Portaria de Consolidação GM/MS nº 5/2017), tornando-se público apenas na Fase 3 do processo de PDP, por ocasião das aquisições efetivas.

A utilização desse tríplice gradação de preços permitiu delimitar uma faixa de oscilação do mercado futuro de biossimilares no Brasil, estabelecendo o teto em R$ 15.081,70; o valor intermediário provável em R$ 11.421,13 e o menor valor em R$ 6.918,90. As análises demonstraram que, à medida que o preço do eculizumabe se aproxima do menor preço internacional, este medicamento retoma a dominância econômica absoluta na primeira linha de tratamento, fornecendo ao Comitê parâmetros consistentes para balizar a deliberação e resguardar a sustentabilidade financeira do SUS.

Nos cenários baseados no preço atualmente praticado e no possível preço do eculizumabe biossimilar, a manutenção da incorporação do ravulizumabe e a incorporação do crovalimabe poderiam resultar em economia para o SUS. Entretanto, no cenário que considerou o menor preço internacional do eculizumabe, a ACM favoreceu o eculizumabe, devido aos maiores custos de tratamento com ravulizumabe e crovalimabe. Nesse contexto, a definição das estimativas de preço do eculizumabe utilizadas no estudo constituiu um dos principais pontos de discussão.

No que se refere ao ravulizumabe, a Conitec deliberou, em 2024, pela sua incorporação para o tratamento da HPN, tendo o processo de incorporação avançado em algumas de suas etapas. Entretanto, a tecnologia não chegou a ser implementada. Nesse contexto, o ravulizumabe passou a ser reavaliado em conjunto com as demais alternativas terapêuticas, considerando as atualizações do mercado e a necessidade de atualização do PCDT. Ressaltou-se, ainda, que não há desassistência aos pacientes, uma vez que aqueles atualmente em tratamento permanecem em uso do eculizumabe disponibilizado na rede.

Durante a reunião de apreciação final, a fabricante AstraZeneca apresentou uma nova proposta de preço para o ravulizumabe, que foi considerada pelo Comitê na discussão, reduzindo o valor do frasco de R$ 11.400,00 (valor apresentado na Consulta Pública) para R$ 10.500,00. No cenário que utilizou o menor preço internacional do eculizumabe como comparador, ambas as alternativas (ravulizumabe e crovalimabe) ainda geraram impacto orçamentário incremental, porém de menor magnitude. Na comparação direta entre as duas tecnologias, a diferença foi discreta, mas favorável ao ravulizumabe. Assim, embora os resultados apresentados durante a Consulta Pública tenham indicado o crovalimabe como a alternativa mais favorável, a nova proposta de preço modificou essa comparação e passou a favorecer o ravulizumabe, exceto dos cenários de menor preço internacional do eculizumabe. Os resultados da análise conduzida com o preço de ravulizumabe proposto durante a reunião foram detalhados na seção 21

Pontuou-se, ainda, que não há divulgação do preço atualmente praticado no âmbito da PDP, razão pela qual foram adotados parâmetros econômicos que delimitam uma faixa de possíveis preços para o eculizumabe biossimilar, conferindo maior objetividade à análise. Destacou-se que essa faixa não deve ser interpretada como uma previsão do preço que será efetivamente praticado, uma vez que o preço do biossimilar poderá, inclusive, situar-se abaixo desses valores. Também foi pontuado que a própria PDP prevê redução progressiva de preços ao longo dos anos, reforçando a necessidade de considerar diferentes cenários na avaliação.

Destacou-se, também, o caráter estratégico da análise conjunta das tecnologias, uma vez que a concorrência entre diferentes alternativas terapêuticas e as propostas de produção nacional poderiam ampliar o poder de negociação do Ministério da Saúde e favorecer a obtenção de condições comerciais mais vantajosas. Nesse sentido, foi discutido que a priorização de moléculas submetidas a condições de monopólio poderia limitar as possibilidades de negociação e de obtenção de preços mais favoráveis para o SUS.

Os aspectos relacionados à administração das tecnologias também foram considerados relevantes para a tomada de decisão. Destacou-se a menor frequência de administração do ravulizumabe em comparação ao eculizumabe e a possibilidade de autoadministração do crovalimabe, após treinamento adequado, com potencial redução da necessidade de deslocamento dos pacientes aos centros de infusão. Em contrapartida, foi discutida a insuficiência da rede de centros de terapia assistida e os desafios relacionados à sua implementação e estruturação. Ressaltou-se que a ampliação desses serviços envolve, entre outros aspectos, questões orçamentárias, constituindo um dos principais desafios para a organização da rede de assistência. Destacou-se que a carência de centros de infusão não impacta apenas o tratamento da HPN, mas também outras tecnologias e condições de saúde que dependem desses serviços. Nesse sentido, considerou-se delicado assumir um impacto adicional relacionado à utilização de outras tecnologias enquanto permanece o desafio de estruturação dos centros de infusão na rede. Embora reconhecido como um desafio de grande relevância a ser superado, ponderou-se que sua solução não deveria ser atribuída exclusivamente à adoção de tecnologias que reduzam a necessidade de infusões, sendo necessário considerar a organização da rede como um todo.

Em relação à possibilidade de troca entre as tecnologias, o Comitê discutiu os potenciais impactos para os pacientes, ressaltando que as moléculas apresentam diferentes vias e frequências de administração e esquemas posológicos, não sendo intercambiáveis. Embora não fossem identificadas preocupações relevantes quanto à eficácia nas possíveis trocas, destacou-se, por outro lado, que mudanças frequentes de terapia poderiam gerar instabilidade e insegurança para os pacientes, uma vez que a troca não envolveria apenas a substituição da molécula, mas também alterações na via e na frequência de administração. Nesse sentido, destacou-se o risco de retrocesso na perspectiva do paciente diante de mudanças sucessivas de tratamento, considerando-se que a realização de trocas constantes entre as tecnologias não seria desejável do ponto de vista assistencial.

Ao final da apreciação, considerando as evidências clínicas, os resultados econômicos, os aspectos relacionados à administração e as perspectivas de evolução do mercado do eculizumabe, o Comitê deliberou, por maioria simples, pela manutenção do eculizumabe no SUS, pela exclusão do ravulizumabe e pela não incorporação do crovalimabe para a primeira linha de tratamento da HPN. A decisão considerou, principalmente, a equivalência clínica entre as tecnologias e os resultados econômicos no cenário de menor preço do eculizumabe, entendido pelo Comitê como mais representativo da perspectiva futura de mercado.

22.2. Segunda linha de tratamento (iptacopana e pegcetacoplana)

No que se refere às tecnologias avaliadas para pacientes com resposta inadequada aos inibidores terminais do complemento, iptacopana e pegcetacoplana, o Comitê considerou relevante a disponibilidade de alternativas terapêuticas. Destacou-se que o eculizumabe, atualmente a única tecnologia disponível no SUS para o tratamento da HPN, está associado a um elevado custo de tratamento e pode não proporcionar resposta clínica ou hematológica adequada a todos os pacientes, o que evidencia uma necessidade terapêutica não atendida.

Sobre os pacientes, não respondentes, refratários à uso do eculizumabe e sobre o que é feito atualmente o Comitê, com a participação do médico especialista, discutiu a proporção de pacientes que apresentam resposta hematológica inadequada ao tratamento com eculizumabe e a conduta adotada nesses casos. A discussão destacou que a resposta ao tratamento é heterogênea e que os níveis de hemoglobina devem ser interpretados em conjunto com os sintomas, a necessidade de transfusões, a atividade hemolítica e as características individuais de cada paciente.

Discutiu-se que pacientes com níveis de hemoglobina inferiores a 8 g/dL tendem a apresentar maior comprometimento clínico. Pacientes com níveis entre 10 e 12 g/dL podem apresentar sintomas ou limitações que exigem avaliação individualizada, enquanto níveis entre 8 e 10 g/dL podem estar associados a impacto mais importante nas atividades cotidianas e na qualidade de vida. Nesse contexto, ressaltou-se a importância de manter níveis adequados de hemoglobina, especialmente considerando que parte dos pacientes com HPN é composta por adultos jovens, para os quais a anemia persistente pode comprometer atividades profissionais, sociais e físicas.

O Comitê discutiu os resultados do estudo de Debureaux e colaboradores (2021)76, utilizado como referência para a estimativa de população elegível para tratamento de segunda linha. Conforme a classificação de resposta

hematológica adotada pelos autores, 11,8% dos pacientes apresentaram resposta menor ou nenhuma resposta, com níveis de hemoglobina inferiores a 8 g/dL, e 26,8% apresentaram resposta parcial, com níveis de hemoglobina iguais ou superiores a 8 g/dL e inferiores a 10 g/dL. Esses resultados reforçam que uma parcela dos pacientes permanece com anemia clinicamente relevante apesar do tratamento com eculizumabe76. Diante desse contexto, os membros do Comitê reafirmaram a necessidade de critérios clínicos objetivos para elegibilidade ao tratamento de segunda linha.

Quanto à condução desses pacientes, discutiu-se que a manutenção do eculizumabe continua necessária enquanto houver benefício clínico, uma vez que sua suspensão pode resultar no retorno da atividade da doença e em hemólise importante. Esclareceu que, embora o eculizumabe não atenda plenamente às necessidades dos pacientes com anemia residual, seu efeito no controle da hemólise intravascular permanece relevante. Assim, a retirada do bloqueio de C5, na ausência de uma alternativa terapêutica adequada, não seria uma conduta apropriada.

O especialista explicou que os inibidores de C5, como o eculizumabe, controlam a hemólise intravascular, mas não impedem a ativação do complemento nas etapas anteriores da cascata. Assim, em alguns pacientes, a persistência da anemia está relacionada à hemólise extravascular mediada por C3, mecanismo que não é adequadamente controlado pelos inibidores terminais. Nesses casos, a substituição do eculizumabe por outro inibidor de C5 não necessariamente resolveria a anemia residual, pois as tecnologias atuam sobre o mesmo ponto da cascata do complemento. Portanto, conforme o especialista, os inibidores proximais atuam em etapas anteriores e, por isso, podem controlar a hemólise intravascular e a hemólise extravascular associada à deposição de C3.

Em relação à iptacopana e à pegcetacopana, o Comitê considerou o conjunto das evidências clínicas e econômicas disponíveis, incluindo efetividade, segurança, relação de custo-efetividade, forma e via de administração e potenciais benefícios aos pacientes. No caso da iptacopana, destacou-se a comodidade da administração oral, enquanto a necessidade de administração subcutânea por meio de bomba de infusão foi considerada uma limitação da pegcetacopana.

Nesse contexto, o Comitê considerou que a iptacopana apresentava um conjunto de características favoráveis para o atendimento da necessidade terapêutica identificada. Ressaltou-se que a avaliação das tecnologias não deveria considerar a via de administração de forma isolada ou como um fator gerador de custos, mas em conjunto com os resultados clínicos proporcionados pelo tratamento. Destacou-se, ainda, que o manejo dos pacientes que não apresentam resposta clínica ou hematológica adequada ao eculizumabe já representa um importante dispêndio de recursos no sistema de saúde, reforçando a necessidade de uma alternativa terapêutica capaz de oferecer benefício clínico adicional para essa população.

Diante das questões apresentadas, o Comitê deliberou por unanimidade, a incorporação de iptacopana para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL, e por maioria simples, a não incorporação de pegcetacoplana para o tratamento de indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidor de C5 e com hemoglobina <10 g/dL. A decisão

considerou as evidências clínicas e econômicas, a necessidade terapêutica dos pacientes e as características de administração das tecnologias.

23. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 30ª Reunião Extraordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, realizada em 19 de agosto de 2026, deliberaram, por maioria simples, recomendar a exclusão do ravulizumabe e a não incorporação do crovalimabe para o tratamento de pacientes com HPN em primeira linha. A deliberação considerou, entre outros aspectos, as incertezas relacionadas à definição do preço futuro do eculizumabe e os resultados econômicos, especialmente o elevado impacto orçamentário incremental associado à manutenção da incorporação do ravulizumabe e à incorporação do crovalimabe no cenário que utilizou o menor preço internacional do eculizumabe como comparador. Os membros também deliberaram, por maioria simples, pela recomendação de não incorporação da pegcetacoplana e, por unanimidade, pela recomendação de incorporação da iptacopana como opção de segunda linha para o tratamento da HPN. Para essa deliberação, foram consideradas as evidências clínicas e econômicas, as características de administração das tecnologias e a necessidade terapêutica não atendida dos pacientes com anemia residual e resposta inadequada aos inibidores terminais do complemento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.135/2026.

24. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online 2019. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt__hpn.pdf
2. Menosi Gualandro SF, Salvino MA, Bassolli De Oliveira Alves L, Jehá T. Characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients in Brazil: A retrospective administrative claims database analysis of PNH patients in Brazilian public healthcare system. Kenmoe S, ed. *PLoS ONE*. 2023;18(7):e0288708. doi:10.1371/journal.pone.0288708
3. Chatzileontiadou S, Hatjiharissi E, Angelopoulou M, et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13:1128994. doi:10.3389/fonc.2023.1128994
4. Malato A, Saccullo G. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfusion*. Published online 2012. doi:10.2450/2012.0161-11
5. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709. doi:10.1182/blood-2005-04-1717
6. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128
7. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMoa2029073
8. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258. doi:10.1056/NEJM199511093331904
9. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100. doi:10.1182/blood-2008-11-189944
10. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor–naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances*. 2023;7(11):2468-2478. doi:10.1182/bloodadvances.2022009129
11. Peffault De Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008. doi:10.1056/NEJMoa2308695
12. Lee JW, Sicre De Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136
13. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA*. 2005;293(13):1653. doi:10.1001/jama.293.13.1653
14. Jang JH, Kim JS, Lim CTK, et al. Impact of Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin Levels on Clinical Outcomes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results From the National Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2024;39(8):e81. doi:10.3346/jkms.2024.39.e81
15. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016(1):208-216. doi:10.1182/asheducation-2016.1.208
16. Ehlert LR, Silva CLD, Grando AC. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2021;57. doi:10.5935/1676-2444.20210019
17. Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *The EMBO Journal*. 1994;13(1):110-117. doi:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x

18. De Azambuja AP, Oliveira MM, Bitencourt MA, Bonfim C, Malvezzi M, Pasquini R. Analysis of baseline characteristics, disease burden and long-term follow-up of 167 patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a single center in Brazil. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2021;92:102605. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102605

19. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157. doi:10.3389/fimmu.2019.01157

20. Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573. doi:10.3324/haematol.2009.007229

21. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929. doi:10.3324/haematol.2013.093161

22. Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA naive to complement inhibition. *American J Hematol*. 2024;99(9):1768-1777. doi:10.1002/ajh.27412

23. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American J Hematol*. 2024;99(9):1757-1767. doi:10.1002/ajh.27413

24. Soliris® (eculizumabe). AstraZeneca do Brasil Ltda. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180304

25. Socié G, Caby-Tosi M, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297-310. doi:10.1111/bjh.15790

26. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 413. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxistica Noturna. Published online December 2018. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_eculizumabe_hpn.pdf

27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 659. Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online August 2021. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909_relatorio_eculizumabe_hpn_659_2020_final.pdf

28. Ultomiris® (Ravulizumabe). AstraZeneca do Brasil Ltda. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180301

29. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 875. Ravulizumabe no tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online February 2024. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240307_Relatorio_875_ravulizumabe_HPN.pdf

30. Piasky® (crovalimabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Published online 2026. Accessed February 28, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000677

31. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 954. Pegcetacoplana para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna previamente tratados com inibidores do complemento. Published online December 2024. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-954-pegcetacoplana

32. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 955. Pegcetacoplana no tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna sem tratamento prévio. Published online December 2024. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-955-pegcetacoplana

33. Empaveli (pegcetacoplana). Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos LTDA. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=139000007

34. Fabhalta® (iptacopana). Novartis Biociências S.A. Published online 2025. Accessed February 28, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681187

35. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243. doi:10.1056/NEJMoa061648

36. Wong R, Fishman J, Wilson K, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2023;40(4):1571-1589. doi:10.1007/s12325-023-02438-9

37. Wong R, Fishman J, Wilson K, et al. Correction to: Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2023;40(12):5591-5595. doi:10.1007/s12325-023-02640-9

38. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549. doi:10.1182/blood-2018-09-876805

39. De Latour RP, Kulasekararaj A, Dingli D, et al. Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *European J of Haematology*. 2025;115(2):125-133. doi:10.1111/ejh.14422

40. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. Accessed March 1, 2026. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-11

41. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(11):1913-1923. doi:10.1080/03007995.2021.1971182

42. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082. doi:10.1371/journal.pmed.1003082

43. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Systematic Reviews*. 2020;16(1):e1080. doi:10.1002/cl2.1080

44. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *European J of Haematology*. 2021;106(3):389-397. doi:10.1111/ejh.13564

45. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2020;11:2040620720966137. doi:10.1177/2040620720966137

46. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *European J of Haematology*. 2022;109(3):205-214. doi:10.1111/ejh.13783

47. Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. Published online January 22, 2025. doi:10.1007/s00277-025-06193-5

48. Kulasekararaj AG, Lee JW, Patriquin CJ, et al. Characterizing clinically significant extravascular hemolysis in adults with PNH on ravulizumab or eculizumab treatment. *Blood Advances*. 2025;9(19):4936-4945. doi:10.1182/bloodadvances.2024015490

49. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *European J of Haematology*. 2023;111(2):300-310. doi:10.1111/ejh.14011

50. De Latour RP, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(9):e648-e659. doi:10.1016/S2352-3026(22)00210-1

51. Peffault De Latour R, Griffin M, Kelly RJ, et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances*. 2024;8(11):2718-2725. doi:10.1182/bloodadvances.2024012672

52. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, et al. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Adv Ther*. 2024;41(5):2050-2069. doi:10.1007/s12325-024-02827-8

53. De Castro C, Kelly RJ, Griffin M, et al. Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan. *Adv Ther*. 2025;42(9):4641-4658. doi:10.1007/s12325-025-03310-8

54. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. doi:10.1182/blood-2007-06-095646

55. CHEERS. ISPOR.org. Accessed April 24, 2026. https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers

56. Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, et al. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res*. 2022;11(13):969-985. doi:10.2217/cer-2022-0076

57. Panse J, Daguindau N, Okuyama S, et al. Improvements in hematologic markers and decreases in fatigue with pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and mild or moderate anemia (hemoglobin ≥10 g/dL) who had received eculizumab or were naive to complement inhibitors. *PLOS ONE*. 2024;19(7):e0306407. doi:10.1371/journal.pone.0306407

58. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2nd ed. 2014. https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas

59. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(9):981-994. doi:10.1007/s40273-020-00929-z

60. Brasil M da. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published online 2025. Accessed August 13, 2025. http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

61. Bini R, D'Anna L, Valsecchi D, Mazzoni S, Perrone V, Degli Esposti L. Real-World Evidence of the Disease Burden and Economic Impact of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italy. *J Clin Med*. 2025;14(9):2889. doi:10.3390/jcm14092889

62. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *European Journal of Haematology*. 2021;107(2):211-218. doi:10.1111/ejh.13640

63. Projeções da População | IBGE. Accessed December 30, 2025. https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109projecao-da-populacao.html

64. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, DAF/SECTICS/MS. Nota Técnica nº 654/2025.

65. de Azambuja AP, Malvezzi M, Bitencourt MA, Oliveira MM, Medeiros LA, Pasquini R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(2):90-97. doi:10.1016/j.bjhh.2015.01.001

66. Fattizzo B, Pedone GL, Metafuni E, et al. Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience. *American Journal of Hematology*. 2025;100(11):1963-1971. doi:10.1002/ajh.70032

67. Pires da Silva BGP, Fonseca NP, Catto LFB, Pereira GC, Calado RT. The spectrum of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clinical presentation in a Brazilian single referral center. *Ann Hematol*. 2022;101(5):999-1007. doi:10.1007/s00277-022-04797-9

68. de Azambuja AP, Oliveira MM, Bitencourt MA, Bonfim C, Malvezzi M, Pasquini R. Analysis of baseline characteristics, disease burden and long-term follow-up of 167 patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria at a single center in Brazil. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2021;92:102605. doi:10.1016/j.bcmd.2021.102605

69. Justino CC, Yamakawa PE, Azambuja AP, et al. Terminal Complement Inhibition Exhibiting Higher Response in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Multicentric Real-World Evidence in Brazil. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):5689-5689. doi:10.1182/blood-2024-209210

70. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. 2024;64:101158. doi:10.1016/j.blre.2023.101158

71. Bienz M, Oliver M, Sperlich C, Patriquin CJ. Optimizing Care in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Managing Suboptimal Response and Uncontrolled Disease. *J Blood Med*. 2026;17:561117. doi:10.2147/JBM.S561117

72. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929. doi:10.3324/haematol.2013.093161

73. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient-reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):102. doi:10.1186/s41687-021-00376-0

74. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100. doi:10.1182/blood-2008-11-189944

75. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01157

76. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2600-2602. doi:10.1038/s41409-021-01372-0

77. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16-24. doi:10.1111/ejh.12021

78. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670. doi:10.1155/2015/635670

79. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *JMCP*. 2020;26(12-b Suppl):S8-S14. doi:10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8

80. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):389-397. doi:10.1111/ejh.13564

81. Página Inicial da Anvisa - Anvisa. Accessed February 28, 2026. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados

82. Página Inicial do ClínicalTrials.gov. Accessed February 28, 2026. https://clinicaltrials.gov/

83. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report." Accessed February 27, 2026. https://www.cortellis.com/intelligence/home.do

84. Página Inicial da Anvisa - Anvisa. Accessed February 27, 2026. https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/

85. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency. Accessed February 27, 2026. https://www.ema.europa.eu/en/homepage

86. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration. Accessed February 27, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

87. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence. Accessed February 27, 2026. https://www.nice.org.uk

88. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency. Accessed February 27, 2026. https://www.cda-amc.ca/

89. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CEDAC FINAL RECOMMENDATION ECULIZUMAB. Published online 2010. Accessed March 10, 2026. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf

90. Pharmaceutical Management Agency - PHARMAC. Memorandum of board meeting 2 december 2013. Published online 2013. Accessed March 10, 2026. https://www.pharmac.govt.nz/assets/eculizumab-2013-11-board-decision-paper.pdf

91. SMC - Scottish Medicines Consortium. Eculizumab 300mg/30mL vial concentrate for solution for infusion (Soliris®) SMC No. (1130/16). Published online 2016. Accessed March 10, 2026. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf

92. INFARMED. Relatorio de Avaliação_Soliris_Eculizumab. Accessed March 10, 2026. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed&_101_assetEntryId=2712748&_101_type=document&inheri

93. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (TA698). Published online May 19, 2021. Accessed March 10, 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/resources/ravulizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82609447238341

94. SMC - Scottish Medicines Consortium. Ravulizumab (Ultomiris). Accessed March 10, 2026. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/

95. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Ravulizumab. December 14, 2021. Accessed March 10, 2026. https://www.cadth.ca/ravulizumab-0

96. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Crovalimab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in people 12 years and over. (TA1019). Published online November 20, 2024. Accessed March 10, 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1019/resources/crovalimab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-in-people-12-years-and-over-pdf-2973528282160069

97. SMC - Scottish Medicines Consortium. Advice document SMC2728. Crovalimab solution for injection/infusion (Piasky®). Published online December 6, 2024. Accessed March 10, 2026. https://scottishmedicines.org.uk/media/8848/crovalimab-piasky-abb-final-dec-2024-for-website.pdf

98. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation Crovalimab (Piasky). Published online 2025. Accessed March 10, 2026. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0858-Piasky_FINAL_Rec.pdf

99. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Accessed March 3, 2026. https://www.nice.org.uk/.

100. CDA-AMC - Canada's Drug Agency. Accessed March 3, 2026. https://www.cda-amc.ca/.

101. INFARMED. Relatório de avaliação de financiamento público de Aspaveli (Pegcetacoplan). Accessed March 10, 2026. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed&_101_assetEntryId=10453578&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252Fweb%252Finfarmed%252Finfarmed%26_3_keywords%3Daspaveli%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch

102. SMC - Scottish Medicines Consortium. Accessed March 3, 2026. https://www.scottishmedicines.org.uk/

103. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance. Reference number:TA1000. September 4, 2024. Accessed March 11, 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/chapter/4-Implementation

104. SMC - Scottish Medicines Consortium. Iptacopan (Fabhalta). 2025. Accessed March 11, 2026. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-fabhalta-full-smc2676/

105. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Iptacopan. November 27, 2025. Accessed March 11, 2026. https://www.cda-amc.ca/iptacopan

106. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 10, de 5 de março de 2024. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Published online March 7, 2024.

107. Kulasekararaj A, Scheinberg P, Balp MM, et al. Indirect treatment comparison of iptacopan versus pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia despite C5 inhibitor treatment. *J Comp Eff Res*. 2026;15(4):e250167. doi:10.57264/cer-2025-0167

108. Cançado RD, De Melo Campos P, Kashiura D, et al. Evaluating the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Brazil: disparities in access and treatment persistence. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2026;48(3):106459. doi:10.1016/j.htct.2026.106459

109. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors. *The Lancet Haematology*. 2025;12(6):e414-e430. doi:10.1016/S2352-3026(25)00081-X

110. Peffault de Latour R, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, et al. Iptacopan demonstrates sustained efficacy and safety in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: up to 4 years of follow-up in patients from apply, appoint and roll-over extension program. Published online June 2026. https://library.ehaweb.org/eha/2026/eha-2026/4208340/rgis.peffault.de.latour.iptacopan.demonstrates.sustained.efficacy.and.safety.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dparoxysmal+nocturnal+hemoglobinuria+%28pnh%29%2C

111. Fattizzo B, Versino F, Barcellini W. Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. *Blood*. 2025;146(4):411-421. doi:10.1182/blood.2024027574

112. Fattizzo B, Pedone GL, Metafuni E, et al. Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience. *American J Hematol*. 2025;100(11):1963-1971. doi:10.1002/ajh.70032

113. Peffault De Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-783. doi:10.1182/blood-2014-03-560540

114. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2016;39(2):285-288. doi:10.1248/bpb.b15-00703

115. Röth A, Patriquin CJ, Szer J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ravulizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Evidence From the International PNH Registry. *American J Hematol*. 2026;101(5):939-948. doi:10.1002/ajh.70268

116. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Ata da 137ª Reunião Ordinária da Conitec. Published online February 2025. Accessed July 11, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2025/ata-137a-comite-de-pcdt/@@display-file/file

117. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Preliminar. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Published online October 2024. Accessed July 11, 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-

br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-hemoglobinuria-paroxistica-noturna/@@display-file/file

118. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ©). *PPA*. 2020;Volume 14:705-715. doi:10.2147/PPA.S233830

119. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE). Panorama da HPN no Brasil: relato dos pacientes e perfil sociodemográfico. October 17, 2024. Accessed July 12, 2026. https://abrale.org.br/noticias/panorama-da-hpn-no-brasil-relato-dos-pacientes-e-perfil-sociodemografico/

120. ABRALE; CDD; Casa Hunter. Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) no Brasil: Análise Integrada e Recomendações. Accessed July 15, 2026. https://cdd.org.br/wp-content/uploads/2025/11/white-paper-hpn-1808.pdf

121. Dingli D. Improved therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Blood*. 2026;11:8-8. doi:10.21037/aob-2025-1-62

122. Versino F, Fattizzo B. Progress in the use of biological therapies to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: focus on patient profiling. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2025;25(10):1071-1085. doi:10.1080/14712598.2025.2574983

123. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-1309. doi:10.1182/blood.2019003812

124. Schubert J, Panse J, Bettelheim P, Brümmendorf TH, Burmester PO, Göbel U, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Onkopedia Guidelines. Published online September 2024. https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@guideline/html/index.html

125. Anwar D, Khan AA, Ahmed H, et al. FDA approval of crovalimab: a milestone in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment. *Annals of Medicine & Surgery*. 2025;87(1):27-29. doi:10.1097/MS9.0000000000002848

126. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *JMCP*. 2020;26(12-b Suppl):S14-S20. doi:10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14

127. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Dingli D, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0237497. doi:10.1371/journal.pone.0237497

128. Quist SW, Postma AJ, Myrén KJ, De Jong LA, Postma MJ. Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2023;24(9):1455-1472. doi:10.1007/s10198-022-01556-5

129. Kulasekararaj A, Scheinberg P, Balp MM, et al. Indirect treatment comparison of iptacopan versus pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia despite C5 inhibitor treatment. *J Comp Eff Res*. 15(4):e250167. doi:10.57264/cer-2025-0167

130. Nacional I. RESOLUÇÃO CM/CMED Nº 3, DE 29 DE DEZEMBRO DE 2025 - DOU - Imprensa Nacional. Accessed September 2, 2026. https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cm/cmed-n-3-de-29-de-dezembro-de-2025-678373074

131. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-347. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x

132. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291

133. Owen, RK, Bradbury, N, Xin, Y, Cooper, N, Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. 2019;10:569-581. https://crsu-metainsight.le.ac.uk/MetaInsight/

134. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Accessed February 5, 2026. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10

135. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-15

136. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist Med*. 1998;17(8):873-890. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<873::AID-SIM779>3.0.CO;2-I

137. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statist Med*. 1998;17(8):857-872. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<857::AID-SIM777>3.0.CO;2-E

APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

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

Intervenções

Eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe, pegcetacoplana, iptacopana.

Comparadores

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

Desfechos

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

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

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

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

Tipos de estudo

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

Critérios de exclusão

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

Fontes de informações e estratégias de busca

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

Quadro AP1. 1: Estratégias de busca nas plataformas consultadas

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

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por quatro revisores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos pelos revisores. Empregou-se o aplicativo web *Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

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

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

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

Extração dos dados

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

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

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

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

Síntese e análise de dados

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

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

Análise do risco de viés

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

Avaliação da qualidade da evidência

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

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

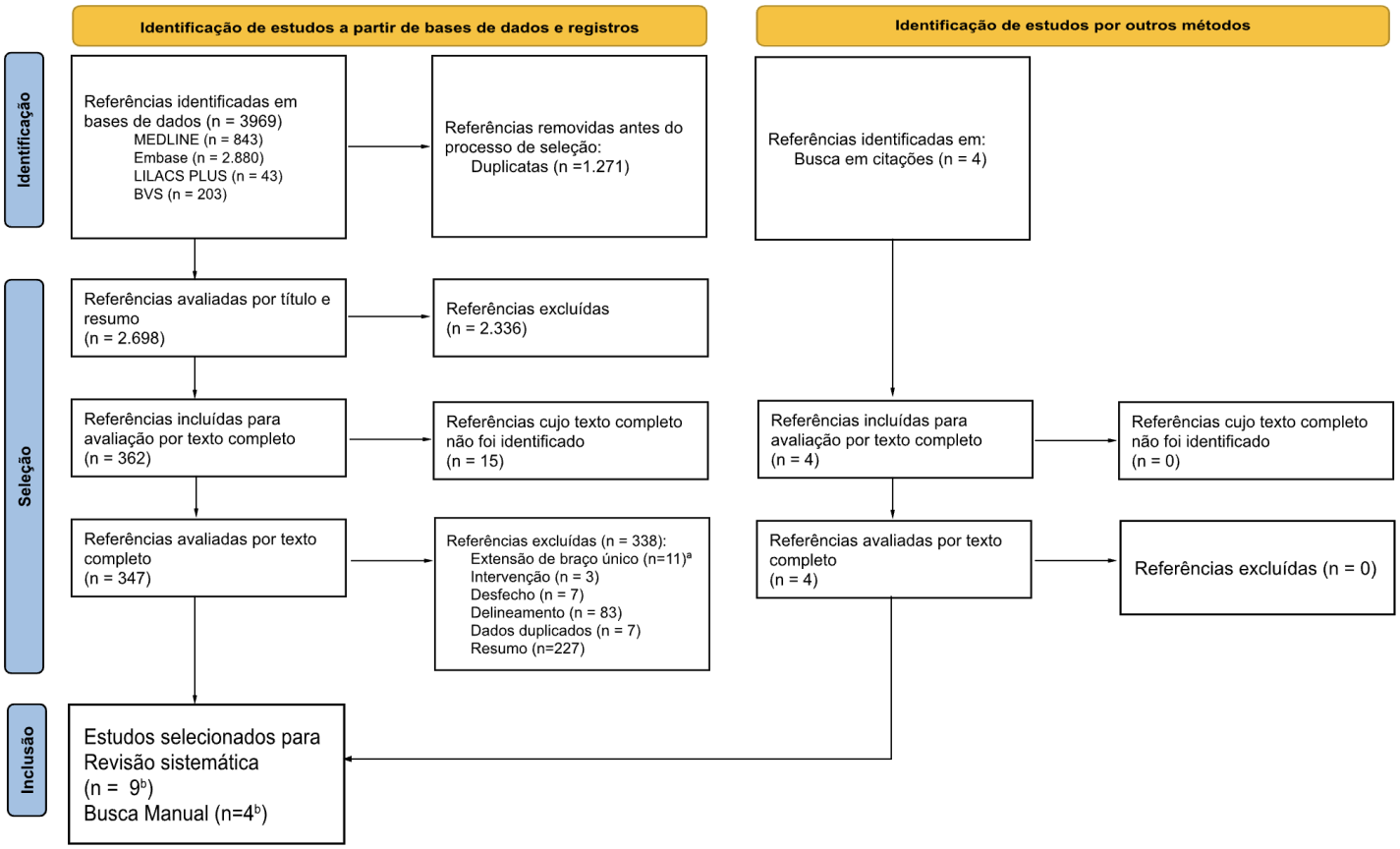


Figura AP2. 1: Fluxograma de seleção dos estudos

Notas: [a]Estudos inseridos no relatório como evidência complementar. Apesar de não atenderam integralmente a PICO, trazem informações relevantes sobre a população de interesse, com tempos de seguimento mais longos. [b]Duas publicações para o mesmo estudo, sendo a mais recente retratação da anterior.
Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

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

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

Bhak, R.Y et al.	2020	Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: A matching-adjusted indirect comparison	Resumo
Brodsky, R.A. et al.	2021	Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Dados duplicados
Brodsky, R.A. et al.	2008	Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Desfechos
Brodsky, R.A. et al.	2010	Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Resumo
Brodsky, R.A. et al.	2019	Prospective analysis of breakthrough hemolysis in phase 3 studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with PNH	Resumo
Brodsky, R.A. et al.	2018	A prospective analysis of breakthrough hemolysis in 2 phase 3 randomized studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
Brodsky, R.A. et al.	2019	A prospective analysis of breakthrough haemolysis in two Phase 3 randomised studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Resumo
Castro, C.D. et al.	2020	CT-286: Results of the PEGASUS Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Resumo
Cella, D. et al.	2020	Improvements in Fatigue Correlate with Changes in Clinical and Hematological Outcomes: Post Hoc Analyses from the Pegasus Study	Resumo
Cella, D. et al.	2021	MDS-124: Patients with Improved Clinical Disease Parameters Also Display Improved Fatigue Following Pegcetacoplan Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Post Hoc Analyses from the PEGASUS Trial at Week 48	Resumo
Cella, D. et al.	2022	Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study	Delineamento
Cermak, J. et al.	2025	Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with complement inhibitors - experience of a single center	Resumo
Cheng, W.Y. et al.	2020	Real-World Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization (HRU) of Patients (Pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population	Resumo
Choi, C.W. et al.	2017	Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without aplastic anemia; Prospective study of Korean PNH cohort	Delineamento
Corcinio, M.M. et al.	2025	MDS-277: Systematic Review and Meta-Analysis of Crovalimab (C5 Inhibitor) in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Efficacy and Safety	Delineamento
Corcinio, M.M. et al.	2025	Systematic review and meta-analysis of crovalimab (C5 inhibitor) in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: efficacy and safety	Resumo
de Castro, C. et al.	2020	C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab	Intervenção
de Castro, C. et al.	2020	C3 inhibition with pegcetacoplan in the treatment of subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
de Castro, C.M. et al.	2023	A Real-World Evidence Review of Post-Marketing Safety and Compliance with Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in the US	Resumo
de Castro, C.M. et al.	2023	Efficacy and Safety Is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for up to 3 Years	Resumo

de Latour, R.P. et al.	2024	Indirect Treatment Comparison of Iptacopan Versus Eculizumab and Ravulizumab for Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Naive to C5 Inhibitors	Resumo
de Latour, R.P. et al.	2021	Long-term effects in subgroups of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan versus eculizumab: 48-week analysis of pegasus phase 3 trial	Resumo
de Latour, R.P. et al.	2012	CH50 activity correlates with residual intravascular hemolysis in PTS with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated by eculizumab	Resumo
de Latour, R.P. et al.	2020	Efficacy and safety of ravulizumab in older patients aged >65 years with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the 301 and 302 phase 3 extension studies	Resumo
de Latour, R.P. et al.	2021	3113 - Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment	Resumo
de Latour, R.P. et al.	2025	Interim analysis of the ongoing complete study on the real-world effectiveness of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	Resumo
Debureaux, P.-E. et al.	2021	Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study	Delineamento
Desai, D. et al.	2022	MDS-136 Rapid Time to a Clinically Meaningful Response in FACIT-Fatigue Scores With Pegcetacoplan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Kaplan,ÄìMeier Analysis from the PEGASUS Trial	Resumo
Desai, D. et al.	2022	MDS-111 Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Two Phase 3 Clinical Trials	Resumo
Desai, D. et al.	2022	MDS-112 Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL	Resumo
Desai, D. et al.	2022	MDS-254 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Pegcetacoplan using PRINCE Trial Data versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor,ÄìNaѴØve Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Resumo
Devalet, B. et al.	2019	Prospective and comparative study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated or not by eculizumab: Focus on platelet extracellular vesicles	Delineamento
Dhanoa, R.K. et al.	2022	Eculizumab's Unintentional Mayhem: A Systematic Review	Delineamento
Dias, C.Z. et al.	2019	Effectiveness and safety of eculizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Systematic review and metaanalysis	Resumo
Dighriri, I.M. et al.	2025	Retraction: Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis	Delineamento
Dighriri, I.M. et al.	2024	Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis.	Delineamento
Dingli, D. et al	2022	Analysis Of Anaemia Persistence And Related Adverse Events In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan	Resumo
Dingli, D. et al	2022	The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey	Delineamento
Dingli, D. et al	2023	Increased D-dimer normalization and reduced incidence of thrombosis in pegcetacoplan treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: week 48 interim results from the 307 long-term extension study	Resumo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Socie, G. et al.	2013	Eculizumab protects against te and prolongs survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An international pnh registry study	Resumo
Sonecha, S. et al.	2022	Quality of Life and Symptom Burden of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Among Patients Receiving C5 Inhibitors in the United States and Europe	Resumo
Sreckovic, S. et al.	2023	Phase 3 COMMODORE Trials of Crovalimab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Impact on Kidney Function	Resumo
Syed, S. et al.	2022	Treatment of Eculizumab Refractory Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review about Current Treatment Options and Future Direction	Resumo
Szer, J. et al.	2012	Long-term safety of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
Tapia, J. et al.	2022	Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL	Resumo
Ueda, Y. et al.	2018	Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan	Delineamento
Ueda, Y. et al.	2018	Correction to: Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan	Delineamento
Ueda, Y. et al.	2017	Effects of eculizumab treatment on the quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated in Japan	Resumo
Usuki, K. et al.	2023	Interim analysis of post-marketing surveillance of ravulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan	Delineamento
Vallejo, C. et al.	2023	Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Pegcetacoplan: Real Life Experience	Resumo
Veeramreddy, P. et al.	2023	Efficacy and Safety of Single Agent Proximal Complement Inhibitors in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients with Residual Anemia Despite of Adequate Terminal Complement Inhibitor Use	Resumo
Versmold, K. et al.	2023	Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting	Delineamento
Vinogradova, M. et al.	2017	Pregnancy outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria depending on the therapeutic approach	Resumo
Vinogradova, M.A. et al.	2016	The pregnancy course and outcomes during targeted therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
Vinogradova, M.A. et al.	2022	Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life	Delineamento
Waheed, A. et al.	2024	A systematic literature review of clinical outcomes among patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
Wannez, A. et al.	2017	Study of extracellular vesicles roles in the pathophysiology of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients during eculizumab treatment: A pilot prospective longitudinal clinical study	Resumo
Wannez, A. et al.	2017	The impact of the eculizumab on the thrombogenicity induced by extracellular vesicles in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients	Resumo
Weitz, I. et al.	2022	Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with pegcetacoplan show improvements in D-dimer normalization and decrease in incidence of thrombosis	Resumo
Weitz, I. et al.	2009	Effect of eculizimab therapy on thrombocytopenia in patients with Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Resumo
Weitz, I.C. et al.	2021	MDS-134: Efficacy and Safety at 48 Weeks of Pegcetacoplan in Adult Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with Suboptimal Response to Prior Eculizumab Treatment	Resumo

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

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

APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática

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

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
Pacientes *Naive*										
TRIUMPH	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, conduzido nos EUA, Canadá, Europa e Austrália	Pacientes com ≥ 18 anos de idade, receberam pelo menos quatro transfusões nos 12 meses anteriores, proporção de eritrócitos do tipo HPN III ≥10%, contagem de plaquetas de pelo menos 100.000/mm^3 e níveis de LDH ≥ 1,5 x LSN.	Eculizumabe- n= 43 (49,4%) Posologia: infusões de 600 mg semanalmente durante 4 semanas, seguida por 1 semana com dose de 900 mg, e após dose de manutenção de 900 mg a cada 2 semanas até a semana 26.	Placebo - n = 44 (50,6%) Posologia: idem intervenção	26 semanas	Eculizumabe: 41 (intervalo 20-85); Placebo: 35 (intervalo 18-78)	Total: 44 (50,6%); Eculizumabe:20 (46,5%); Placebo: 15 (34,1%)	Eculizumabe: 9,2 (0,5-38,5); Placebo: 4,3 (0,9-29,8)	Eculizumabe: 6 (14%) Placebo: 12 (27%)	Eficácia - desfechos primários: estabilização dos níveis de hemoglobina (definida como um valor de hemoglobina mantido acima do nível em que a transfusão qualificada foi administrada, na ausência de transfusões durante o período de tratamento); número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas durante esse período. Desfechos secundários: independência transfusional; hemólise (medida pelo valor de LDH - área sob a curva- do início do estudo até a 26ª semana); alterações no nível de fadiga do início do estudo até a 26ª semana utilizando o instrumento FACIT-Fatigue. Segurança - eventos adversos relacionados à administração do medicamento e sinais vitais
Estudo 301	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado, aberto, de não-inferioridade, conduzido em 25 países	Pacientes com idade ≥ 18 anos, LDH ≥ 1,5 x LSN na triagem, com diagnóstico de HPN, confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade de eritrócitos e leucócitos com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos de pelo menos 5%.	Ravulizumabe: n= 125 (50,8%) Posologia: Administração intravenosa, esquema peso-dependente com dose de ataque + manutenção. Dose de ataque (Dia 1): ≥40 a <60 kg: 2400 mg; ≥ 60 a <100 kg: 2700 mg; ≥100 kg: 3000 mg	Eculizumabe; n= 121 (49,2%) Posologia: Administração intravenosa, esquema dose fixa com indução e manutenção a cada 2 semanas. Indução: 600 mg semanalmente (dias 1, 8, 15 e 22)	26 semanas	Ravulizumabe: 44,8 (15,2) Eculizumabe: 46,2 (16,.2)	Total: 134 (54,5%); Ravulizumabe: 65 (52,0%); Eculizumabe: 69 (57,0%)	Ravulizumabe: 3,8 (0-41) Eculizumabe: 3,9 (0 - 34)	Não reportado como característica basal	Desfechos coprimários: (1) transfusões evitadas (definida como a proporção de pacientes que permanecem sem transfusão e não necessitam de transfusão de acordo com as diretrizes especificadas no protocolo até o dia 183. As transfusões de glóbulos vermelhos foram administradas quando os pacientes apresentavam um nível de hemoglobina ≥9 g/dL com sinais ou sintomas relacionados à anemia de gravidade suficiente para justificar a transfusão ou um nível de hemoglobina ≥7 g/dL, independentemente da presença de sinais ou sintomas clínicos); e (2) hemólise,

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

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
	de inibidores de C5	*pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (A, C, W, Y e B) e *Haemophilus influenzae* tipo B. Foram excluídos pacientes que haviam recebido eculizumabe ou ravulizumabe nos três meses anteriores à triagem.		(ferro, folato e vitamina B12)						reticulócitos; variação em relação ao basal no nível de hemoglobina; percentual de pacientes que receberam transfusão e/ou apresentaram redução >2 g/dL na hemoglobina em relação ao basal; transfusão evitada (ausência de transfusões durante as 26 semanas); número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas; variação em relação ao basal no escore da escala FACIT-Fatigue; variação em relação ao basal no estado global de saúde/qualidade de vida, avaliado pelo questionário EORTC QLQ-C30; normalização da contagem absoluta de reticulócitos (definida como < LSN - homens: 10×10^9 a 140×10^9 células/L; mulheres: 10×10^9 a 120×10^9 células/L). Desfechos secundários adicionais (semana 26): percentual de pacientes com melhora clinicamente significativa no FACIT-Fatigue (aumento ≥3 pontos); normalização da hemoglobina (hemoglobina ≥ limite inferior da normalidade (LLN) - homens: ≥13,6 g/dL; mulheres: ≥12,0 g/dL); normalização do LDH (níveis ≤ LSN = 226 U/L). Desfecho de segurança: monitoramento de eventos adversos (EA)
COMMODORE 2	Fase 3, randomizado, aberto, multicêntrico, de não inferioridade.	Idade ≥ 18 anos, peso ≥40 kg, diagnóstico de HPN, confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade com tamanho do clone de granulócitos e/ou monócitos ≥10%, que apresentavam	Crovalimabe: n=135. Posologia: dose escalonada baseado no peso corporal. Fase de indução: uma dose IV no dia 1 - 1000 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou	Eculizumabe: n=69. Posologia: conforme prática local de cada centro, não há detalhamento no artigo.	24 semanas	Crovalimabe: mediana 36 (intervalo 18-76) Eculizumabe: mediana 38 (intervalo 17-78)	Crovalimabe: 77 (57%); Eculizumabe: 35 (50,7%)		Crovalimabe: 53 (39,3%) Eculizumabe: 26 (37,7%)	Desfechos co-primários de eficácia: proporção de pacientes com controle da hemólise (LDH central ≤1,5 x LSN, da semana 5 até a semana 25) e proporção de pacientes que alcançaram ausência de transfusão, do baseline até a semana 25 (ausência de transfusão de concentrado de hemácias, as quais eram recomendadas nos casos de hemoglobina ≤9 g/dL com sinais e sintomas clínicos de gravidade suficiente para justificar transfusão, ou

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
		atividade de doença clinicamente significativa na triagem, demonstrada por níveis de LDH ≥2 x LSN e pela presença de um ou mais sinais ou sintomas relacionados à HPN nos 3 meses anteriores,vacinados contra os sorotipos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis* realizada menos de 3 anos antes do início do tratamento do estudo. Pacientes com tratamento atual ou prévio com inibidores do complemento foram excluídos.	1500 mg para peso ≥100 kg, seguida por injeção SC de 340 mg nos dias 2, 8, 15 e 22. Fase de manutenção: injeções SC a cada 4 semanas, a partir do dia 29, de 680 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou 1020 mg para peso ≥100 kg							hemoglobina ≤7 g/dL independentemente de sinais ou sintomas clínicos). Desfechos secundários: proporção de pacientes com hemólise de escape do baseline até a semana 25 (definida como pelo menos um novo ou agravado sinal ou sintoma de hemólise intravascular na presença de LDH ≥2 x LSN, após redução prévia do LDH para ≤1,5 x LSN durante o tratamento); proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada do baseline até a semana 25 (definida como ausência de redução ≥2 g/dL na hemoglobina em relação ao baseline, na ausência de transfusão); mudança média do baseline até a semana 25 na fadiga (avaliada pela escala FACIT-Fatigue). Desfechos de segurança: incidência e a gravidade dos eventos adversos (EAs) e das infecções.
Pacientes iC5 *Experienced* estáveis										
Estudo 302	Fase 3, randomizado, aberto, controlado, de não inferioridade, muticêntrico.	Idade ≥18 anos; diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade de hemácias e leucócitos, com tamanho de clone de granulócitos ou monócitos ≥5%; LDH ≤1,5 x LSN (LSN = 246 U/L); ter sido vacinados contra *Neisseria meningitidis* até 3	Ravulizumabe: n=97. Posologia: Administração intravenosa, esquema peso-dependente com dose de ataque + manutenção. Dose de ataque (Dia 1): ≥40 a <60 kg: 2400 mg; ≥ 60 a <100 kg:	Eculizumabe: n=98. Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas	26 semanas	Ravulizumabe: 46,6 (14,4) Eculizumabe: 48,8 (14,0)	Ravulizumabe: 50 (51.5%); Eculizumabe: 48 (49.0%)	Ravulizuambe: média 12,4 (DP 8,4) Eculizumabe: média 11,9 (DP 9,4)	Ravulizumabe: 34 (35,1%); Eculizumabe: 39 (39,8%)	Desfecho primário de eficácia: hemólise, medida pela variação percentual nos níveis de LDH desde o basal até o dia 183. Desfechos secundários de eficácia: proporção de pacientes com hemólise de escape (definida como pelo menos um sintoma ou sinal novo ou agravado de hemólise intravascular - fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar, hemoglobina <10 g/dL, MAVE, incluindo trombose, disfagia ou disfunção erétil) na presença de LDH ≥2 x LSN após redução prévia do LDH para <1,5 vezes o LSN durante o tratamento; mudança em relação ao basal na qualidade de vida,

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
		anos antes; ter recebido tratamento com eculizumabe por ≥6 meses na dose indicada em bula antes da entrada no estudo.	2700 mg; ≥100 kg: 3000 mg Dose de manutenção (dia 15, e depois a cada 8 semanas): ≥40 a <60 kg: 3000 mg; ≥ 60 a <100 kg: 3300 mg; ≥100 kg: 3600 mg.							avaliada pela escala FACIT-Fatigue versão 4.0; transfusão evitação (definida como a proporção de pacientes que permaneceram livres de transfusão e que não necessitaram de transfusão de acordo com as diretrizes especificadas no protocolo); proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada (definida como ausência de redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao basal, na ausência de transfusão). Desfechos secundários adicionais incluíram: número total de unidades de concentrado de hemácias transfundidas; proporção de pacientes com LDH dentro da faixa normal; mudança na escala do European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (versão 3.0); mudança nas manifestações clínicas da HPN (fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar, dor torácica, disfagia e disfunção erétil); proporção de pacientes que apresentaram MAVEs; a variação da concentração de C5 livre ao longo do tempo. Segurança: EA foram registrados quanto ao tipo, incidência e gravidade. Também foram avaliados anticorpos antidroga. e os dados quanto à ocorrência de infecções meningocócicas.
COMMODORE 1	Fase 3, randomizado, aberto, controlado, mutlicêntrico	Idade ≥18 anos, peso ≥40 kg, diagnóstico documentado de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade, com tamanho do clone deficiente em GPI em granulócitos ou monócitos ≥10%, LDH ≤1,5 x LSN no momento da	Crovalimabe: n=45. Posologia: dose escalonada baseado no peso corporal. Fase de indução: uma dose IV no dia 1 - 1000 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou 1500 mg para peso	Eculizumabe: n=44. Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas	24 semanas	Crovalimabe: mediana 42 (intervalo 21-81) Eculizumabe: mediana 49 (intervalo 22-85)	Crovalimabe: 21 (47%); Eculizumabe: 22 (50%)	Crovalimabe: 6 (0-27) Eculizumabe: 10 (1-28)	Crovalimabe: 15 (33%) Eculizumabe: 16 (36%)	Desfecho primário foi avaliar a segurança do crovalimabe em comparação ao eculizumabe: incidência e gravidade dos EAs (gravidade determinada pelo CTCAE versão 5); incidência e gravidade de reações no local da injeção, reações relacionadas à infusão, hipersensibilidade e infecções (incluindo meningite meningocócica); incidência e gravidade das manifestações clínicas de reações transitórias por complexos imunes (também conhecidas como reações de

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
		triagem, contagem de plaquetas >30.000/mm³ e contagem absoluta de neutrófilos >500/mm³, vacinados contra os sorotipos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis* até 3 anos antes do início do tratamento do estudo, e que estavam em uso da dose aprovada de eculizumabe (900 mg a cada 2 semanas) por ≥24 semanas antes da primeira administração do medicamento do estudo. Os pacientes foram excluídos se tivessem apresentado eventos vasculares adversos maiores nos 6 meses anteriores à primeira administração do medicamento do estudo ou histórico de infecção por *Neisseria meningitidis* nos 6 meses anteriores à triagem e até a primeira administração do	≥100 kg, seguida por injeção SC de 340 mg nos dias 2, 8, 15 e 22. Fase de manutenção: injeções SC a cada 4 semanas, a partir do dia 29, de 680 mg para pacientes de 40 a <100 kg ou 1020 mg para peso ≥100 kg							hipersensibilidade do tipo III) em pacientes que mudaram do eculizumabe para o crovalimabe. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram: proporção de pacientes que mantiveram controle da hemólise (LDH ≤1,5 x LSN); que alcançaram ausência de transfusão (livres de transfusão de concentrado de hemácias); que apresentaram episódio de hemólise de escape (≥1 sintoma ou sinal novo ou agravado de hemólise intravascular [fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina <10 g/dL), MAVE incluindo trombose, disfagia ou disfunção erétil] na presença de LDH elevada >2× LSN após redução prévia de LDH para ≤1,5× LSN durante o tratamento); estabilização da hemoglobina (evitar redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao basal, na ausência de transfusão); e ocorrência de evento vascular adverso maior. Desfechos exploratórios adicionais incluíram a variação média da fadiga do basal até a semana 25 (avaliada pelo FACIT-Fatigue).

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
		medicamento do estudo.								
Pacientes *iC5 experienced* com resposta inadequada										
APPLY-PNH	Fase 3, randomizado, aberto, controlado, mutlicêntrico	Idade ≥ 18 anos, com HPN confirmada por citometria de fluxo, com hemácias e leucócitos afetadas correspondendo a pelo menos 10% das contagens totais, com níveis médios de hemoglobina < 10 g/dL e sem evidência laboratorial de falência da medula óssea. Haviam recebido eculizumabe ou ravulizumabe em um regime estável por pelo menos 6 meses antes da randomização.	Iptacopana: n=62 Posologia: 200 mg duas vezes ao dia por via oral	Terapia anti-C5 (eculizumabe ou ravulizumabe): n=35 Posologia: administração IV de acordo com o tratamento recebido - a cada 2 semanas para eculizumabe e a cada 8 semanas para ravulizumabe	24 semanas	Iptacopana: 51,7 (16,9) Terapia anti-C5: 49,8 (16,7)	Iptacopana: 19 (31%) Terapia anti-C5: 11 (31%)	Iptacopana: média 11,9 (DP 9,8) Terapia anti-C5: média 13,5 (DP 10,9)	Iptacopana: 9 (15%) Terapia anti-C5: 5 (14%)	Desfechos primários: aumento do nível de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL em relação ao basal e nível de hemoglobina de pelo menos 12 g/dL (ambos medidos em pelo menos três de quatro avaliações entre os dias 126 e 168, intervalo escolhido para permitir a investigação de uma resposta hematológica duradoura e demonstrar o efeito real do tratamento com iptacopana ou terapia anti-C5). Desfechos secundários: evitação de transfusão (definida como não receber transfusões de hemácias e não atender aos critérios especificados no protocolo para transfusão entre os dias 14 e 168); mudanças em relação ao basal no nível de hemoglobina, nos escores do questionário FACIT-Fatigue e na contagem absoluta de reticulócitos; a variação percentual em relação ao basal nos níveis de LDH (com cada desfecho de mudança em relação ao basal avaliado usando a média ajustada pelo modelo de quatro visitas [nos dias 126, 140, 154 e 168]); ocorrências de hemólise de escape clínica (definida pelo atendimento de um dos dois critérios clínicos [redução do nível de hemoglobina ≥2 g/dL ou sintomas de HPN, como hemoglobinúria macroscópica, crise hemolítica, disfagia ou qualquer outro sinal ou sintoma clinicamente significativo associado à HPN], além de níveis elevados de LDH [>1,5 x LSN]); MAVE e segurança.

Estudo	Delineamento do estudo	Indivíduos incluídos no estudo	Intervenção, n(%)	Comparador, n(%)	Tempo de seguimento	Idade média dos indivíduos ± DP em anos	Sexo masculino, n (%)	Duração HPN, mediana (variação) em anos	Histórico anemia aplásica, n(%)	Desfechos avaliados
PEGASUS	Fase 3, randomizado, aberto, controlado, mutlicêntrico	Idade ≥18 anos; diagnóstico de HPN confirmado por citometria de fluxo de alta sensibilidade; nível de hemoglobina <10,5 g/dL, apesar do tratamento com doses estáveis de eculizumabe por ≥3 meses antes da triagem; índice de massa corporal <35,0 kg/m², reticulócitos >1,0 × LSN, plaquetas >50 × 10^9/L e neutrófilos >0,5 × 10^9/L no momento da triagem. Vacinados contra *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B nos 2 anos anteriores ou até 2 semanas após o início do tratamento do estudo.	Pegcetacoplana: n= 41 Posologia: administração subcutânea de 1080 mg duas vezes/ semana	Eculizumabe: n= 39 Posologia: 900 mg IV a cada 2 semanas (77% dos indivíduos) e 1200mg IV a cada 2 semanas (23% dos indivíduos)	16 semanas	Pegcetacoplana: mediana 50,2 (intervalo 19–81) Eculizumabe: mediana 47,3 (intervalo 23–78)	Pegcetacoplana: 14 (34%) Eculizumabe: 17 (44%)	Pegcetacoplana: 6,0 (1–31) Eculizumabe: 9,7 (1–38)	Pegcetacoplana: 11 (27%) Eculizumabe: 9 (23%)	Desfecho primário: mudança no nível de hemoglobina do basal até a semana 16. Principais desfechos secundários: proporção de pacientes que não necessitaram de transfusão; mudança do basal até a semana 16 na contagem absoluta de reticulócitos, no nível de LDH e no escore da escala FACIT-Fadigue. Desfechos de segurança: incidência e gravidade dos EA, incidência de eventos tromboembólicos e as mudanças em relação ao basal nas variáveis laboratoriais e eletrocardiográficas. Hemólise de escape (definida como pelo menos um novo sintoma ou agravamento de sinal ou sintoma de hemólise intravascular - fadiga; hemoglobinúria; dor abdominal; falta de ar [dispneia]; anemia [hemoglobina <10 g/dL]; MAVE, incluindo trombose; disfagia; ou disfunção erétil - na presença de LDH elevado ≥2 × LSN, após redução prévia do LDH para <1,5 × LSN durante a terapia)

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

APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés

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

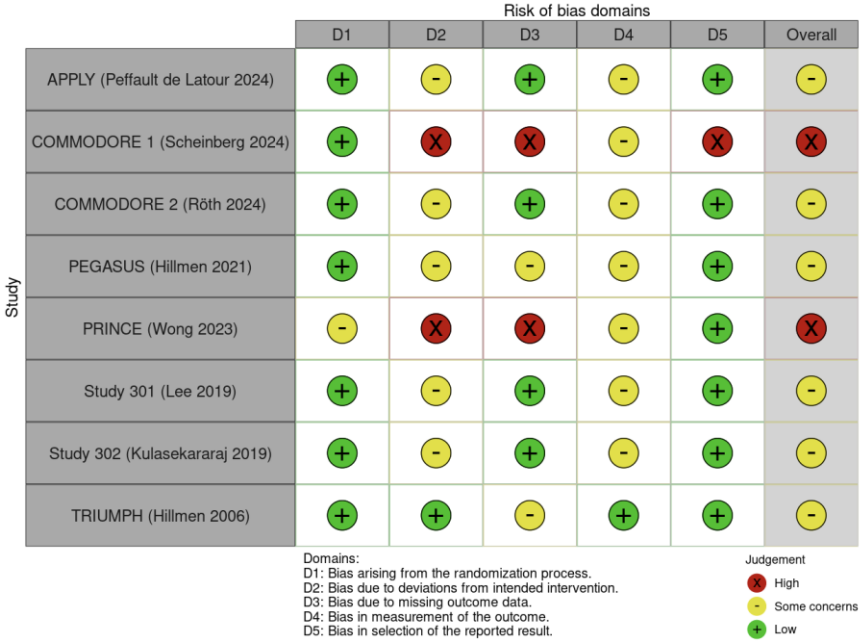


Figura AP5. 1: Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, segundo os domínios da ferramenta RoB 2.

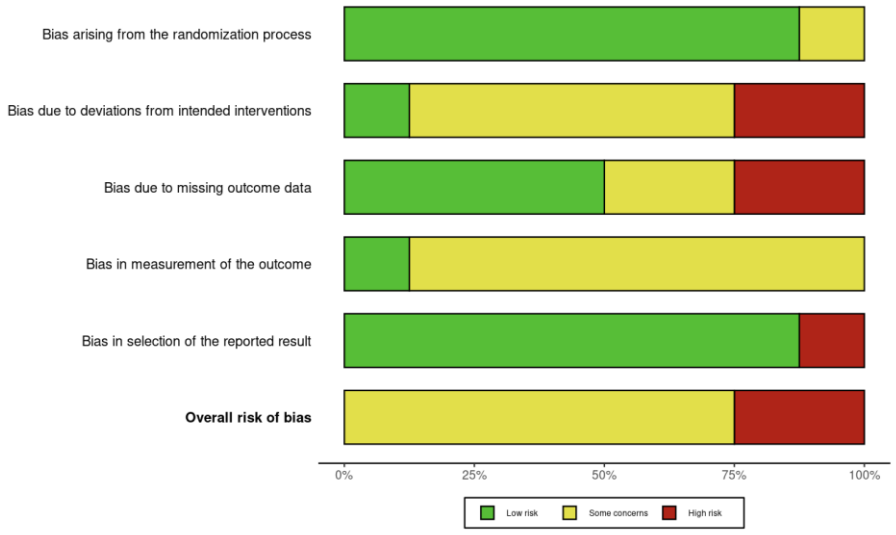


Figura AP5. 2: Distribuição percentual dos julgamentos de risco de viés por domínio e do risco global, segundo a ferramenta RoB 2.

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

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

Frente à lacuna de ensaios clínicos que comparem diretamente todas as intervenções de interesse entre si (ausência de estudos *head-to-head* para todos os pares), conduziram-se meta-análises em rede Bayesianas para comparar a eficácia e segurança de eculizumabe, ravulizumabe, crovalimabe e pegcetacoplana. As análises foram conduzidas utilizando a ferramenta Medinsight v6.4.0 (*netmeta package*).[133]

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

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

Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios (*random-effects*) para o caso base, visando incorporar a heterogeneidade entre os estudos. Diferentemente do modelo de efeitos fixos, que assume que todos os estudos estimam um único e idêntico tamanho de efeito verdadeiro, o modelo de efeitos aleatórios incorpora a variação entre os estudos causada por diferenças nas características basais das populações e no delineamento, assumindo que o verdadeiro efeito da intervenção varia entre os estudos seguindo uma distribuição normal. Um critério que favorece a utilização do modelo de efeitos fixos é o número pequeno de estudos. Ao mesmo tempo, a abordagem de modelo de efeitos aleatórios é recomendada pela Cochrane para evitar a subestimação da incerteza e fornecer estimativas mais conservadoras e generalizáveis. [134,135]

Geometria da rede

A NMA permite a comparação simultânea de três ou mais intervenções, combinando evidências diretas e indiretas através de um comparador comum, desde que respeitada a premissa de transitividade.[40] Na análise de requisitos de transitividade, os estudos foram avaliados frente a diversidade clínica (caraterísticas da população, intervenções), metodológica (delineamento) e estatística (modificadores de efeito). Dois estudos foram identificados com o potencial de violar a transitividade da rede devido ao perfil basal da população. Os estudos PEGASUS (pegcetacoplana vs. eculizumabe) e APPLY-PNH (iptacopana vs. Inibidor C5) selecionaram pacientes com resposta subótima ao tratamento

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

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

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

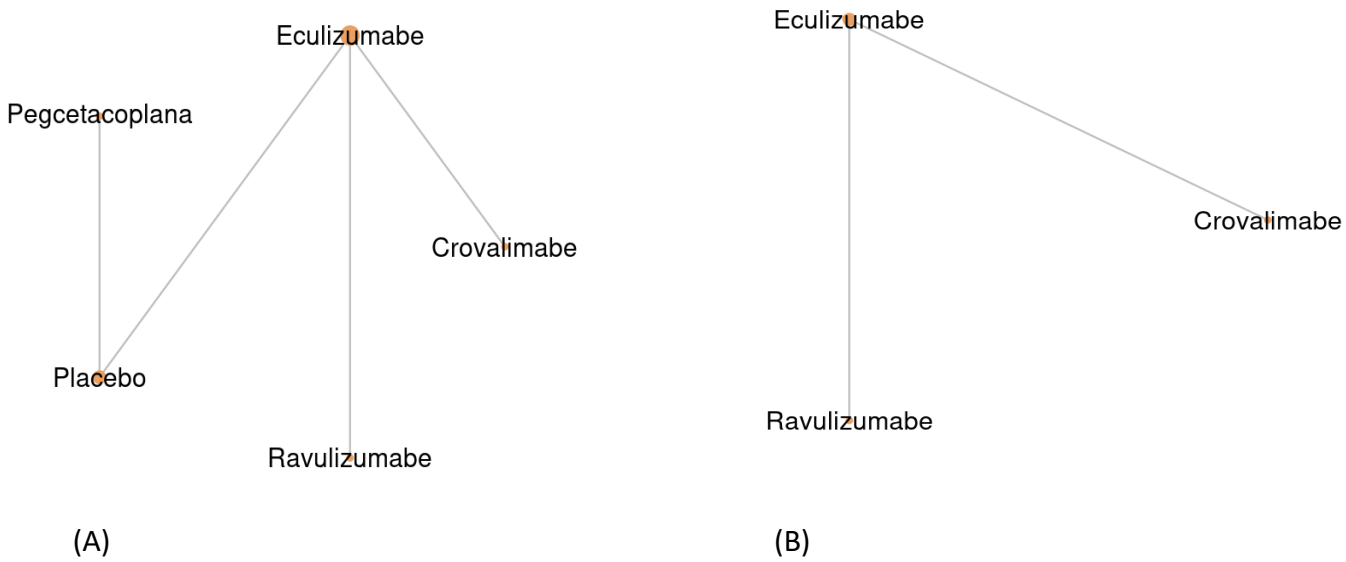


Figura AP6. 1: Redes de evidência exemplificadas pela comparação de mudança de escore FACIT-Fatigue.

(A) Rede de tecnologias avaliadas em pacientes *naive*. (B) Rede de tecnologias avaliadas em pacientes iC5 *experienced*.

Destaca-se que o estudo PRINCE se conecta com a rede pelo braço de tratamento padrão versus o braço placebo do estudo TRIUMPH. Os critérios de elegibilidade do estudo indicam manejo clínico similar, com ambos representando "melhor cuidado de suporte" (tratamento padrão), além de perfil populacional com histórico de transfusões semelhante. O protocolo do TRIUMPH permitia a manutenção de terapias de suporte (como transfusões, anticoagulantes e

suplementação) em doses estáveis, sugerindo um manejo clínico comparável ao braço de tratamento padrão do estudo PRINCE.

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

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

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

Estudo	Braços do Estudo	Critérios de inclusão principais[h]	Diagnóstico de HPN (anos)	Idade	Gênero masculino (%)	Raça (asiático)	Peso (kg)	Tratamento prévio	Hemoglobina (média ± DP g/dL)	Histórico de transfusões	Histórico de anemia aplásica	Histórico de MAVE	Histórico de transplante	LDH (média ± DP)	Tempo de Seguimento (semanas)
Naive															
TRIUMPH	Eculizumabe vs. Placebo	Pelo menos 4 transfusões nos 12 meses anteriores	Md 4,3 (0,9-29,8), 9,2 (0,5-38,5)	Md 41 (20-85), 35 (18-78)	47%, 34%	NR	NR	Sem tratamento prévio	NR	100%[a]	14%, 27%	21%, 18%	NR (Excluído)	2.199.7±157,7; 2.258,0 (100% LDH > 5 × LSN)	26
ALXN1210-301	Ravulizumabe vs. Eculizumabe	LDH ≥ 1,5x LSN	Média 37,9 (14,9); 39,6 (16,7)	Média 44,8 (15,2), 46,2 (16,2)	52%, 57%	47%, 58%	NR (exclusão <40 kg)	Sem tratamento prévio	9,4 (1,46); 9,6 (1,41)	83%, 83%	31%, 33%	13,6%, 20,7%	NR (Excluído)	1.633,5 ±778,8, 1.578,3 ±727,1[e]	26
PRINCE	Pegcetacoplana vs. Tratamento padrão	LDH ≥ 1,5x LSN	Med 3,4 (0,1-27,0), 4,7 (0,1-15,1)	Média 39,5, 46,8	54,3%, 55,6%	65,6%, 88,9%	NR	Sem tratamento prévio	9,4; 8,7	82,9%, 77,8%	14,3%, 27,8%	NR	NR (Excluído)	2.151; 1.946	26
COMMODORE 2	Crovalimabe vs. Eculizumabe	LDH ≥ 2x LSN	NR	Md 36 (18-76), 38 (17-78)	57%, 51%	74%, 64%	Md 66,1 (42-140), 62,2 (47-122) (exclusão <40 kg)	Sem tratamento prévio	8,7 (1,4); 10,0 (8,8)	77%, 74%	39%, 38%	16%, 15%	NR (Excluído)	1.770,6 (790,02), 1.817,5 (829,09)	24
Experienced com estabilidade															
ALXN1210-302	Ravulizumabe vs. Eculizumabe	LDH ≤ 1,5x LSN Tratamento prévio com Eculizumabe por ≥ 6 meses	NR	Média 46,6, 48,8	52%, 49%	24%, 19%	72; 73	Tratamento prévio com eculizumabe	11,1; 10,9	13%, 12%	35%, 40%	NR	NR (Excluído)	228,0 (48,7), 235,2 (49,7)	26
COMMODORE 1	Crovalimabe vs. Eculizumabe	LDH ≤ 1,5x LSN Tratamento prévio com Eculizumabe por ≥ 6 meses	NR	Média 44,4, 49,5	47%, 50%	20%, 16%	77,0; 76,5	Tratamento prévio com eculizumabe	11,0 (7,2-15,3); 10,7 (6,8-14,4)	23%, 25%	33%, 36%	22%, 23%	NR (Excluído)	249,2; 234,2	24
Experienced com resposta clínica inadequada															

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

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

Notas:

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

a O estudo TRIUMPH teve como critério restrito de inclusão pacientes que haviam recebido pelo menos 4 transfusões nos 12 meses anteriores. Logo, a taxa de histórico de transfusão é de 100%

b transfusão nos últimos 12 meses

c iptacopana LDH ≥ 2x LSN = 9%, anti C5 LDH ≥ 2x LSN = 6%

d diagnóstico de HPN = refere-se ao tempo desde o diagnóstico de HPN em anos

e ravulizumabe LDH ≥ 3x LSN = 85,6%; eculizumabe LDH ≥ 3x LSN = 86,8%

f Percentual frente ao total da população sem separação de braços de tratamento.

g dose eculizumabe em baseline: braço pegcetacoplana com 37% da população e braço eculizumabe com 23% da população em doses superiores ao aprovado em bula (1200 a 1500mg a cada 2 semanas).

h há consistência entre todos os ensaios clínicos da rede no que diz respeito à forma de diagnóstico e confirmação de HPN como critério de inclusão. Também há consistência na exclusão da população com histórico de transplante de medula óssea.

Fonte: elaboração própria.

Limitações relacionadas à meta-análise em rede

A apresentação da métrica área sob o ranqueamento cumulativo (SUCRA, do inglês *Surface Under the Cumulative Ranking*) foi suprimida nesta análise em consonância com as diretrizes da Cochrane, que alertam que inferências baseadas isoladamente em probabilidades de ranqueamento podem mascarar a variabilidade estatística e a sobreposição dos intervalos de credibilidade.[134,135] Considerando que a rede é composta parcialmente por estudos de não-inferioridade — desenhados para demonstrar não inferioridade e potencial equivalência clínica, e não superioridade — e possui uma estrutura esparsa, a hierarquização probabilística poderia exagerar diferenças de baixa magnitude, favorecendo resultados que são imprecisos. Portanto, priorizou-se a apresentação dos estimadores de efeito acompanhados de seus intervalos de credibilidade, apoiando uma interpretação baseada na magnitude real do efeito e na incerteza da evidência, evitando a falsa percepção de superioridade entre tecnologias estatisticamente indistinguíveis.

APÊNDICE 7 - Resultados detalhados da meta-análise em rede (NMA)

1. Desfecho de estabilização da hemoglobina

- Definição: Proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina, definida como a prevenção de uma redução ≥2 g/dL no nível de hemoglobina em relação ao valor basal, na ausência de transfusão.

- Caso base: Bayesiana, Risco relativo, efeitos aleatórios.

1.1 NMA em pacientes *naive* – Estudos COMMODORE 2 e 301

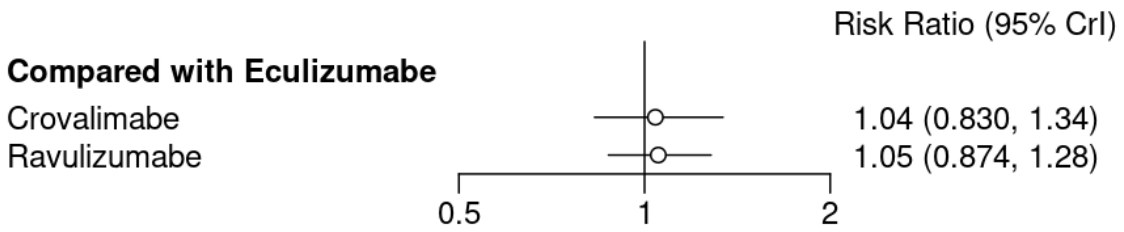


Figura AP 7. 1: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

Quadro AP 7. 1: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Ravulizumabe**
Crovalimabe	Crovalimabe	0.96 (0.75, 1.2)	1.01 (0.74, 1.35)
Eculizumabe	1.04 (0.83, 1.34)	Eculizumabe	1.05 (0.87, 1.28)
Ravulizumabe	0.99 (0.74, 1.35)	0.95 (0.78, 1.14)	Ravulizumabe

1.2 NMA em pacientes iC5 *experienced* estáveis– Estudos 302 e COMMODORE 1

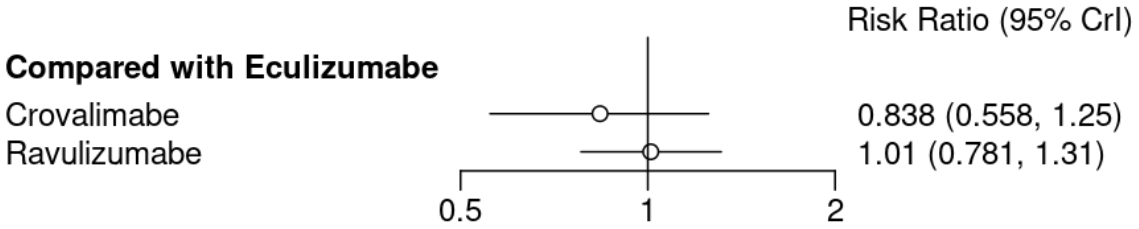


Figura AP7. 2: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

Quadro AP7. 2: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho estabilização da hemoglobina, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Ravulizumabe**
Crovalimabe	Crovalimabe	1.19 (0.8, 1.79)	1.21 (0.75, 1.95)
Eculizumabe	0.84 (0.56, 1.25)	Eculizumabe	1.01 (0.78, 1.31)
Ravulizumabe	0.83 (0.51, 1.34)	0.99 (0.76, 1.28)	Ravulizumabe

2. Desfecho de transfusões evitadas (independência de transfusão)

- Definição: Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea

- Caso base: Bayesiana, Risco relativo, efeitos aleatórios.

2.1 NMA em pacientes *naive* - estudos COMMODORE 2, 301

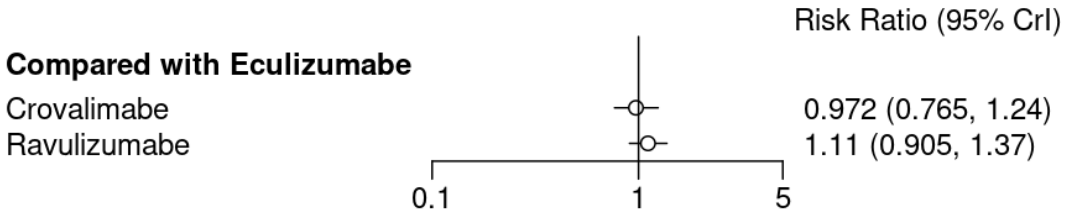


Figura AP 7. 3: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

Quadro AP7. 3: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2 e 301.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Ravulizumabe**
Crovalimabe	Crovalimabe	1.03 (0.8, 1.31)	1.14 (0.83, 1.57)
Eculizumabe	0.97 (0.77, 1.24)	Eculizumabe	1.11 (0.9, 1.37)
Ravulizumabe	0.87 (0.64, 1.21)	0.9 (0.73, 1.11)	Ravulizumabe

2.2 NMA em pacientes iC5 *experienced* estáveis – Estudos 302, COMMODORE 1

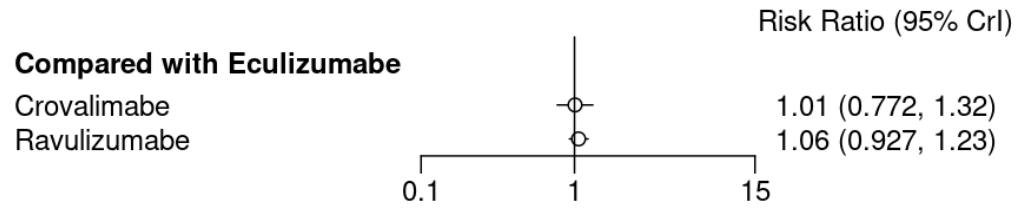


Figura AP7. 4: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

Quadro AP 7. 4: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de transfusão evitada, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Ravulizumabe**
Crovalimabe	Crovalimabe	0.99 (0.76, 1.3)	1.05 (0.78, 1.43)
Eculizumabe	1.01 (0.77, 1.32)	Eculizumabe	1.06 (0.93, 1.23)
Ravulizumabe	0.95 (0.7, 1.28)	0.94 (0.82, 1.08)	Ravulizumabe

3. Desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue

- Definição: diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue

- Caso base: Bayesiana, mean difference, efeitos aleatórios.

3.1 NMA em pacientes *naive* - estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

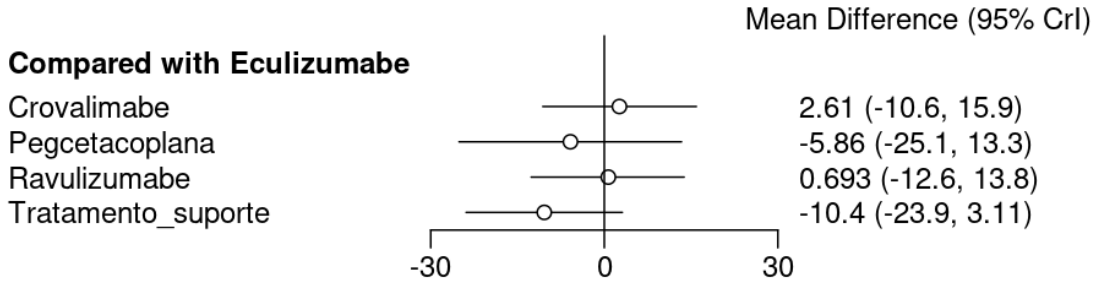


Figura AP7. 5: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

Quadro AP7. 5: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *naive* com HPN, dos estudos COMMODORE 2, 301, PRINCE e TRIUMPH.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Pegcetacoplana**	**Ravulizumabe**	**Tratamento_suporte**
Crovalimabe	Crovalimabe	-2.61 (-15.9, 10.62)	-8.44 (-31.62, 14.91)	-1.93 (-20.61, 16.82)	-12.99 (-31.71, 5.95)
Eculizumabe	2.61 (-10.62, 15.9)	Eculizumabe	-5.86 (-25.11, 13.34)	0.69 (-12.63, 13.78)	-10.38 (-23.88, 3.11)
Pegcetacoplana	8.44 (-14.91, 31.62)	5.86 (-13.34, 25.11)	Pegcetacoplana	6.48 (-16.95, 29.69)	-4.54 (-18.23, 9.21)
Ravulizumabe	1.93 (-16.82, 20.61)	-0.69 (-13.78, 12.63)	-6.48 (-29.69, 16.95)	Ravulizumabe	-11.07 (-29.99, 7.97)
Tratamento_suporte	12.99 (-5.95, 31.71)	10.38 (-3.11, 23.88)	4.54 (-9.21, 18.23)	11.07 (-7.97, 29.99)	Tratamento_suporte

3.2 NMA pacientes iC5 *experienced* estáveis – Estudos 302 e COMMODORE 1

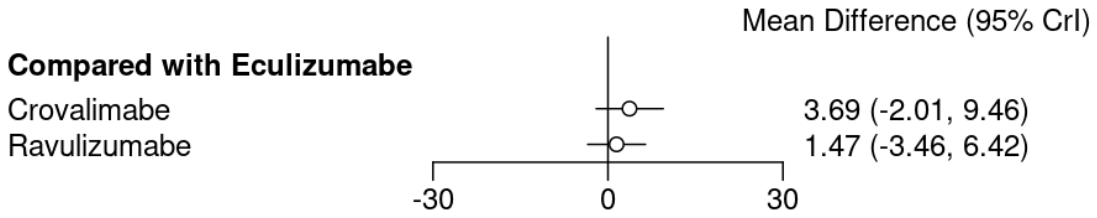


Figura AP7. 6: Resultado do gráfico de floresta do modelo de consistência de efeitos aleatórios bayesianos para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

Quadro AP7. 6: Matriz de comparação indireta (Metanálise de Rede) para desfecho de mudança na pontuação FACIT-Fatigue, em pacientes *experienced* com HPN, dos estudos COMMODORE 1 e 302.

	Crovalimabe	**Eculizumabe**	**Ravulizumabe**
Crovalimabe	Crovalimabe	-3.69 (-9.46, 2.01)	-2.22 (-9.75, 5.26)
Eculizumabe	3.69 (-2.01, 9.46)	Eculizumabe	1.47 (-3.46, 6.42)
Ravulizumabe	2.22 (-5.26, 9.75)	-1.47 (-6.42, 3.46)	Ravulizumabe

APÊNDICE 8 – Resultados detalhados da análise descritiva

Nesta seção, são apresentados de forma descritiva os desfechos clínicos desejáveis e indesejáveis que não foram contemplados na síntese quantitativa por meta-análise em rede. As informações das fases controladas dos ensaios clínicos randomizados foram complementados com as evidências de acompanhamento de longo prazo reportados nos estudos de extensão e análises *post hoc*.

Efeitos desejáveis

- Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

Tabela AP8.1: Resultados dos desfechos desejáveis em pacientes *naive*.

Desfecho	Intervenção vs. Comparador	Efeito % (n/n total)	Diferença (IC 95%)	Evidência complementar
Normalização de LDH (LDH ≤ LSN)				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)[a]	53,6% vs. 49,4%	OR 1,19 (0,80 a 1,77)	OLE 26-52 semanas: R-R 43,5% (54/124); E-R 40,3% (48/119) OLE até 2 anos: 48,2% (108/224)
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)[b]	65,7% (23/35) vs. 0% (0/18)	55,9 p.p. (36,8 a 75,0)	OLE 2,5-3 anos: mediana mantida < LSN na coorte PRINCE
Controle de hemólise (LDH ≤ 1,5x LSN)				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	NR	-	OLE até 2 anos: controle sustentado do LDH (≤1,5 x LSN) mantido por 90,6% (n=203) dos pacientes no Estudo 301 OLE até 6 anos: manutenção média < 1,5x LSN
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)[c]	79,3% vs. 79,0%	OR 1,02 (0,57 a 1,82)	
Independência de Transfusão				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	51,2% (22/43) vs. 0% (0/44)	51,2 p.p. (34,7 a 65,4) #	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	73,6% (92/125) vs. 66,1% (80/121)	6,8 p.p. (-4,66 a 18,14)	OLE: 52 semanas: R-R 76,6% e E-R 67,2% OLE até 2 anos:73,3% dos pacientes *naive* OLE até 6 anos: total 53,9%
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	65,7% (88/134) vs. 68,1% (47/69)	-2,8 p.p. (-15,67 a 11,14)	COMPOSER OLE 3 anos: 75,0% (33/44) da coorte conjunta permaneceu livre de transfusão[d]
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	91,4% (32/35) vs. 5,6% (1/18)	72,4 p.p. (55,8 a 89,0)	OLE 2,5-3 anos: 66,5% com independência de transfusão cumulativa em 2,5 anos na coorte PRINCE

NR: não reportado **OLE**: Open-Label Extension; **OR**: Odds Ratio; **R-R**: braço Ravulizumabe-Ravulizumabe; **E-R:** braço Eculizumabe-Ravulizumabe; Estudo 301: estudo ALXN1210-301; **LSN**: limite superior da normalidade; **LDH**: lactato desidrogenase; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.**: pontos percentuais.
Notas:
Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento. Os dados do desfecho de independência de transfusão (proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea) são apresentados descritivamente para todos os estudos que o avaliaram, uma vez que apenas os ensaios COMMODORE 2 e Estudo 301 obtiveram convergência estatística na modelagem da meta-análise em rede.
Os valores na coluna "Diferença" referem-se à diferença absoluta ajustada de proporções (em pontos percentuais) entre os grupos de intervenção e controle, quando disponíveis no estudo. Quando indicado, o valor apresentado refere-se à razão de chances (OR - Odds Ratio). # Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero.[136,137]

Os estudos 301 (ALXN1210-301) e COMMODORE 2 não reportam o número absoluto de eventos para os desfechos de LDH. Estes foram avaliados como porporção contínua ao longo de semanas, portanto os percentuais refletem a prevalência ajustada ao longo do tempo por meio de modelo estatístico multivariado.
[a] Desfecho: prevalência ajustada de LDH ≤1× ULN (considerando 246 U/L) no período do dia 29 ao dia 183 (semana 26).
[b] Desfecho: LDH ≤1× LSN (considerando 226 U/L) na ausência de transfusões na semana 26.
[c] Desfecho: proporção média de pacientes mantendo LDH ≤ 1,5x LSN no período da semana 5 a semana 25.
[d] A população do estudo COMPOSER é composta de pacientes *naive* (n=18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n=26). Os desfechos de eficácia em longo prazo são reportados pelos autores de forma agregada para a coorte conjunta.
Fonte: OLE 26-52 semanas - Schrezenmeier et al., 2020[45]; OLE até 2 anos – Kulasekararaj et al., 2022[46]; OLE 2,5-3 anos - De Castro et al., 2025[53]; COMPOSER OLE 3 anos - Roth et al., 2023[49] OLE até 6 anos – Kulasekararaj et al., 2025[47].

- Indivíduos *experienced* (com tratamento prévio) estáveis

Tabela AP8.2: Resultados dos desfechos desejáveis em pacientes *experienced*.

Desfecho	Intervenção vs. Comparador	Efeito % (n/n total)	Diferença (IC 95%)	Evidência complementar
Normalização de LDH (LDH ≤ LSN)				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302) [a]	66,0% (64/97) vs. 59,2% (58/98)	6,8 p.p. (-6,7 a 19,9)[#]	OLE até 2 anos: normalização do LDH atingida ou mantida por 56,5% (96 pacientes) do total da coorte do estudo 302
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	NR	-	
Controle de hemólise (LDH ≤ 1,5x LSN)				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	NR	-	OLE até 2 anos: 94,7% (161 pacientes da coorte global)
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1) [b]	92,9% vs. 93,7%	OR 0,88 (IC 95% 0,28 a 2,77)	COMPOSER OLE 3 anos: Ambas as coortes demonstraram controle; 80% a 100% da população total manteve LDH ≤ 1,5x LSN

NR: não reportado; **OLE**: Open-Label Extension; **OR**: Odds Ratio; Estudo 302: estudo ALXN1210-302; **LSN**: limite superior da normalidade; **LDH**: lactato desidrogenase; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.**: pontos percentuais.
Notas:
Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento. Os valores na coluna "Diferença" referem-se à diferença absoluta ajustada de proporções (em pontos percentuais) entre os grupos de intervenção e controle, quando disponíveis no estudo. Quando indicado, o valor apresentado refere-se à razão de chances (OR - Odds Ratio). # Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero. [136,137]
a Desfecho: prevalência ajustada de LDH ≤1× ULN (considerando 246 U/L) no período do dia 29 ao dia 183 (semana 26).
b Desfecho: proporção média de pacientes mantendo LDH ≤ 1,5x LSN no período da semana 5 a semana 25.
Fonte: COMPOSER – Roth et al., 2023[49]; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022[46] OLE até 6 anos – Kulasekararaj et al., 2025[47].

Efeitos indesejáveis

- Indivíduos *naive* (sem tratamento prévio)

Tabela AP8.3: Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *naive*.

Desfecho	Intervenção vs. comparador	Efeito % (n/n total)	Diferença Absoluta (IC 95%)	Evidência complementar
Ocorrência de hemólise de escape				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	NR	-	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)[i]	4,0% (5/125) vs. 10,7% (13/121)	-6,7 p.p. (-13,9 a -0,1) [i]	OLE 26-52 semanas: R-R 3,2% (4/124) vs. R-E 1,6% (2/119) [a] OLE até 2 anos (incidência cumulativa): 6,2% (15/243) sem associação à perda de controle do C5 [b]

				OLE até 6 anos[c]: 14,8% (36/244). Reportados 94 eventos, taxa de 1,0 por 10 pacientes-ano.
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)[j]	10,4% (14/134) vs. 14,5% (10/69)	-4,0 p.p. (-15,0 a 5,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 11,4% (5/44) na população total [f]
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	NR	-	OLE 2,5-3 anos: PRINCE 28,8% (15/52); PEGASUS e PRINCE 28,0% (37/132)
MAVE				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	NR	-	OLE 102 semanas[e]: redução da taxa de eventos tromboembólicos de 7,37 para 1,07 por 100 pacientes-ano
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	1,6% (2/125) vs. 0,8% (1/121)	0,8 p.p. (-3,1 a 4,9)	OLE até 6 anos[c]: 4,5% (11/244); 1,4 eventos a cada 100 pacientes-ano
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	0,7% (1/135) vs. 1,4% (1/69)	-0,7 p.p. (-7,1 a 2,8)	COMPOSER OLE 3 anos: 2,3% (1/44) na população total [f]
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	NR		OLE 2,5-3 anos: PRINCE 0% (0/52); PEGASUS e PRINCE 2,3% (3/132)
Eventos trombóticos				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	0,0% (0/43) vs. 2,5% (1/40)	-2,5 p.p. (-12,9 a 6,0)	OLE 102 semanas [e]: ocorrência de 3 eventos tromboembólicos (taxa de incidência de 1,07 eventos por 100 pacientes-ano), uma redução relativa de 85% e uma redução absoluta de 6,3 eventos por 100 pacientes-ano.
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	NR	-	-
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	NR	-	-
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	0,0% (0/46) vs. 0,0% (0/18)	0,0 p.p. (-17,6 a 7,7)	-
Eventos adversos graves				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	9,3% (4/43) vs. 20,5% (9/44)	-11,2 p.p. (-26,3 a 4,3)	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	8,8% (11/125) vs. 7,4% (9/121)	1,4 p.p. (-5,8 a 8,5)	-
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	10,4% (14/135) vs. 13,0% (9/69)	-2,7 p.p. (-13,4 a 6,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 33,0% (6/18) na população *naive*
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	8,7% (4/46) vs. 16,7% (3/18)	-8,0 p.p. (-31,1 a 7,9)	OLE 2,5-3 anos: PRINCE 51,9% (27/52); PEGASUS e PRINCE 55,3% (73/132)
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento				

	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	0,0% (0/43) vs. 0,0% (0/40)	0,0 p.p. (-8,8 a 8,2)	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	NR	-	OLE até 6 anos: 7,4% (18/244)
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	3% (4/135) vs. 1,4% (1/69)	1,5 p.p. (-5,1 a 6,1)	COMPOSER OLE 3 anos: 6,0% (1/18) na população *naive*
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	0% (0/46) vs. Não aplicável[h]	-	OLE 2,5-3 anos: PRINCE 1,9% (1/52); PEGASUS e PRINCE 4,5% (6/132)
Descontinuação por evento adverso				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	0,0% (0/43) vs. 0,0% (0/40)	0,0 p.p. (-8,8 a 8,2)	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	0,0% (0/125) vs. 0,8% (1/121)	-0,8 p.p. (-4,5 a 2,2)	-
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	0,7% (1/135) vs. 1,4% (1/69)	-0,7 p.p. (-7,1 a 2,8)	COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/18) na população *naive*
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	0,0% (0/46) vs. 0,0% (0/18)	0,0 p.p. (-17,6 a 7,7)	OLE 2,5-3 anos: PRINCE 1,9% (1/52); PEGASUS e PRINCE 12,9% (17/132)
Mortalidade				
	Eculizumabe vs. Placebo (TRIUMPH)	0,0% (0/43) vs. 0,0% (0/40)	0,0 p.p. (-8,8 a 8,2)	-
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 301)	0,0% (0/125) vs. 0,8% (1/121)	-0,8 p.p. (-4,5 a 2,2)	OLE até 6 anos (população estudos 301 e 302)[d]: 4 óbitos, sendo todos considerados não relacionados ao tratamento
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 2)	1,5% (2/135) vs 1,4% (1/69)	0,0 p.p. (-6,4 a 4,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/18) na população *naive*
	Pegcetacoplana vs. Terapia de Suporte (PRINCE)	2,8% (1/35) vs. 5,5% (1/18)	-2,7 p.p. (-23,0 a 9,8)	OLE 2,5-3 anos: PRINCE 7,7% (4/52); PEGASUS e PRINCE 3,8% (5/132) [g]

NR: não reportado; **MAVE**: evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLE**: Open-Label Extension; **R-R**: braço Ravulizumabe-Ravulizumabe; **E-R:** braço Eculizumabe-Ravulizumabe; **Estudo 301**: estudo ALXN1210-301; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.**: pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

[a] Nenhum dos eventos de hemólise de escape nesta fase de extensão esteve associado a níveis subótimos de inibição do complemento (C5 livre ≥ 0,5 µg/mL).

[b] Dos 25 eventos totais ocorridos na extensão, 9 (36,0%) estiveram associados a eventos infecciosos documentados (como sintomas gripais, infecção por influenza A, infecção do trato urinário) e nenhum (onde a medição estava disponível) esteve associado à perda de controle do C5)

[c] Dados analisados referentes ao período de extensão no subgrupo do estudo 301 (acompanhamento de até 6 anos).

[d] Dados analisados em conjunto referentes ao período de extensão dos estudos 301 (acompanhamento de até 6 anos) e 302 (acompanhamento de até 4 anos).

[e] OLE dos estudos TRIUMPH, SHEPHERD e piloto de fase 2 com duração planejada de 102 semanas, apresentando resultado agregado da população dos três estudos. Como o estudo de extensão ainda estava em andamento no momento do corte de dados (novembro de 2006), o acompanhamento não é apresentado em semanas fixas para todos, mas sim mensurado pela exposição cumulativa, totalizando 281 pacientes-ano de tratamento real com o eculizumabe.

[f] População do estudo COMPOSER dividida entre pacientes que nunca haviam recebido inibidores de C5 (*naive*, n = 18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n = 26). Quando referida "população total", o artigo reportou apenas o resultado agregado do desfecho. O único MAVE relatado foi um infarto do miocárdio, considerado não relacionado ao medicamento.

[g] No grupo PRINCE, houve 4 óbitos (choque séptico no contexto de falência de medula óssea, parada cardíaca súbita, hemorragia pulmonar e hemorragia gastrointestinal com choque hipovolêmico). Nenhum dos óbitos foi considerado relacionado à pegcetacoplana pelos investigadores.

[h] Para o braço controle do estudo PRINCE, a relação com o medicamento não se aplica por se tratar apenas de tratamento de suporte.

Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero. [136,137]

[i] Estudo de não inferioridade indicou resultado não inferior de ravulizumabe vs. eculizumabe para o desfecho de hemólise de escape. Estimativas reportadas por Lee, 2019 indicam diferença -6,7 p.p. (IC 95% -14,21 a 0,18, p < 0,06).[12]
[j] No estudo COMMODORE 2 (Röth et al., 2024), a hemólise de escape foi avaliada como um desfecho secundário e submetida a teste estatístico formal de hipótese, a diferença ponderada de proporções entre os tratamentos crovalimabe versus eculizumabe foi de -3,9 pontos percentuais (IC 95% -14,8 a 5,3), abaixo da margem de não inferioridade pré-especificada de 20%.
Fonte: OLE 26-52 semanas - Schrezenmeier et al., 2020[45]; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022[46]; OLE até 6 anos – Kulasekararaj et al., 2025[47]; COMPOSER - Roth et al., 2023[49]; OLE com TRIUMPH - Hillmen et al., 2007[54]; OLE 2,5-3 anos - De Castro et al., 2025[53]

- Indivíduos *experienced* (com tratamento prévio) estáveis

Tabela AP8.4: Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *experienced* estáveis ao tratamento prévio.

Desfecho	Intervenção vs. Comparador	Efeito % (n)	Diferença Absoluta (IC 95%)	Evidência complementar
Ocorrência de hemólise de escape				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302) [d]	0,0% (0/97) vs. 5,1% (5/98)	-5,1 p.p. (-11,4 a -0,3) [d]	OLE até 4 anos[a]: 7,8% (15/191); reportados 18 eventos, taxa de 1,0 por 30 pacientes-ano.
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1) [e]	10,3% (4/39) vs. 13,5% (5/37)	-3,3 p.p. (-19,0 a 12,1) [e]	COMPOSER OLE 3 anos: 11,4% (5/44) na população total[b]
MAVE				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)	0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)	OLE até 4 anos[a]: 1,6% (3/192); 0,7 eventos a cada 100 pacientes-ano
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	0,0% (0/39) vs. 2,7% (1/37)	-2,7 p.p. (-13,8 a 6,5)	COMPOSER OLE 3 anos: 2,3% (1/44) na população total [b]
Eventos trombóticos				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)	0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)	-
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	NR	-	-
Eventos adversos graves				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	4,1% (4/97) vs. 8,2% (8/98)	-4,0 p.p. (-11,6 a 3,2)	-
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	14% (6/44) vs. 2% (1/42)	11,3 p.p. (-1,0 a 24,5)	COMPOSER OLE 3 anos: 31% (8/26)
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	NR	-	OLE até 2 anos (estudos 301 e 302)[c]: 2,3% (10/434) OLE até 6 anos: 2,1% (4/192)
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	0,0% (0/44) vs. 0,0% (0/42)	0,0 p.p. (-8,4 a 8,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 4% (1/26)
Descontinuação por evento adverso				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)	0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)	OLE até 4 anos[a]: 0,5% (1/192), evento considerado não relacionado ao tratamento

	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	0,0% (0/44) vs. 0,0% (0/42)	0,0 p.p. (-8,4 a 8,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/26)
Mortalidade				
	Ravulizumabe vs. Eculizumabe (Estudo 302)	0,0% (0/97) vs. 0,0% (0/98)	0,0 p.p. (-3,8 a 3,8)	OLE até 6 anos (população estudos 301 e 302)[b]: 4 óbitos, sendo todos considerados não relacionados ao tratamento
	Crovalimabe vs. Eculizumabe (COMMODORE 1)	0,0% (0/44) vs. 0,0% (0/42)	0,0 p.p. (-8,4 a 8,0)	COMPOSER OLE 3 anos: 0% (0/26)

NR: não reportado; **MAVE**: evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLE**: Open-Label Extension; **Estudo 302**: estudo ALXN1210-302; **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.**: pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero. [136,137]

[a] Dados analisados referentes ao período de extensão no subgrupo do estudo 302 (acompanhamento de até 4 anos). Considerando os eventos agregados dos estudos 301 e 302, cerca de 38,4% (43 eventos) ocorreram devido a gatilhos que amplificam o complemento (como infecções, cirurgias ou gravidez) e apenas 2 eventos (1,8%) ao longo de todos os 6 anos de estudo foram causados por inibição subótima do C5.

[b] População do estudo COMPOSER dividida entre pacientes que nunca haviam recebido inibidores de C5 (*naive*, n = 18) e pacientes que fizeram a troca do eculizumabe para o crovalimabe (switched, n = 26). Quando referida "população total", o artigo reportou apenas o resultado agregado do desfecho.

[c] Dados analisados em conjunto referentes ao período de extensão dos estudos 301 (acompanhamento de até 6 anos) e 302 (acompanhamento de até 4 anos).

[d] Estudo de não inferioridade indicou resultado não inferior de ravulizumabe vs. eculizumabe para o desfecho de hemólise de escape. Estimativas reportadas por Kulasekararaj, 2019 indicam diferença eculizumabe-ravulizumabe de +5,1 p.p. (IC 95% -8,89 a 18,99) em vez de diferença ravulizumabe-eculizumabe.[38]

[e] No estudo COMMODORE 1, sem poder estatístico, a avaliação de hemólise de escape foi conduzida como um desfecho exploratório. O resultado descritivo reportado por Scheinberg, 2024 indicam diferença crovalimabe-eculizumabe de -3,5 p.p. (IC 95% -19,2 a 11,7) calculada utilizando pesos Mantel-Haenszel e método de Newcombe estratificado.

Fonte: OLE até 6 anos/ OLE até 4 anos - Kulasekararaj et al., 2025[47]; COMPOSER - Roth et al., 2023[49]; OLE até 2 anos - Kulasekararaj et al., 2022[46]

- Indivíduos iC5 *experienced* com resposta inadequada

Tabela AP8.5: Resultados dos desfechos indesejáveis em pacientes *experienced* com resposta inadequada ao tratamento prévio.

Desfecho	Intervenção vs. Comparador	Efeito % (n)	Diferença Absoluta (IC 95%)	Evidência complementar
Ocorrência de hemólise de escape				
	Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	9,8% (4/41) vs. 23,1% (9/39)	-13,3 p.p. (-29,7 a 3,2)	Análise post-hoc PEGASUS (48 semanas): 24,0% (19/80) com eventos de hemólise [a] OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 18% (7/38) vs. Ecu-Peg 21% (8/39) OLE 307: 21,9% (14/64) OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 27,5% (22/80); PEGASUS e PRINCE 28,0% (37/132). [b]
	Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)[e]	3,2% (2/62) vs. 17,1% (6/35)	-13,9 p.p. (-29,6 a -2,0)	-
MAVE				
	Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	-	-	OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 3% (1/38) vs. Ecu-Peg 3% (1/39)[c] OLE 307: 0% (0/64)[d]

			OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 3,8% (3/80); PEGASUS e PRINCE 2,3% (3/132)
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	1,6% (1/62) vs. 0,0% (0/35)	1,6 p.p. (-8,4 a 8,6)	-
Eventos trombóticos			
Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	0,0% (0/41) vs. 0,0% (0/39)	0,0 p.p. (-9,0 a 8,6)	-
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	-	-	-
Eventos adversos graves			
Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	17,1% (7/41) vs. 15,4% (6/39)	1,7 p.p. (-15,0 a 18,0)	OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 21,0% (8/38) vs. Ecu-Peg 25,6% (10/39) OLE 307: 25,0% (16/64) OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 57,5% (46/80); PEGASUS e PRINCE 55,3% (73/132)
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	14% (5/35) vs. 10% (6/62)	4,6 p.p. (-8,1 a 20,6)	-
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento			
Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	-	-	OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): 5,2% (4/77) na coorte total OLE 307: 0% (0/64) OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 6,3% (5/80); PEGASUS e PRINCE 4,5% (6/132)
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	-	-	
Descontinuação por evento adverso			
Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	7,3% (3/41) vs. 0,0% (0/39)	7,3 p.p. (-2,9 a 19,4)	OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): Peg-Peg 7,9% (3/38) vs. Ecu-Peg 18% (7/39) OLE 307: 3,1% (2/64)
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	0,0% (0/62) vs. 0,0% (0/35)	0,0 p.p. (-9,9 a 5,8)	
Mortalidade			
Pegcetacoplana vs. Eculizumabe (PEGASUS)	0,0% (0/41) vs. 0,0% (0/39)	0,0 p.p. (-9,0 a 8,6)	OLP PEGASUS (semanas 17 a 48): 1 óbito não relacionado (Peg-Peg, COVID-19) OLE 307: 0% (0/64) na coorte PEGASUS OLE 2,5-3 anos: PEGASUS 1,3% (1/80); PEGASUS e PRINCE 3,8% (5/132)
Iptacopana vs. Inibidor de C5 (APPLY-PNH)	0,0% (0/62) vs. 0,0% (0/35)	0,0 p.p. (-9,9 a 5,8)	

MAVE: evento vascular adverso maior, incluindo eventos tromboembólicos; **OLP:** Open-Label Period; **OLE:** Open-Label Extension; **Peg-Peg**: pacientes que continuaram tratamento com pegcetacoplana por 32 semanas; **Ecu-Peg**: pacientes que fizeram a transição na semana 16 (28 semanas de pegcetacoplana); **IC 95%:** Intervalo de Confiança de 95%; **p.p.**: pontos percentuais.

Notas:

Desfechos expressos em proporção de pacientes com o evento por braço de tratamento.

[a] Considerando incidência de eventos de hemólise. Não foi identificada uma definição formal predefinida no protocolo do estudo para o que constituiria um evento de hemólise. Os episódios foram avaliados com base no relato de evento adverso. Os autores avaliaram retrospectivamente as alterações nos níveis de hemoglobina e LDH utilizando os valores dos exames laboratoriais coletados. Observou-se que na em 86% das vezes os eventos adversos relatados pelos médicos também foram

acompanhados por elevações de LDH ≥ 2x LSN, quando o valor de LDH estava disponível, e quedas acentuadas de hemoglobina (média de redução de 3,0 g/dL durante a crise)

[b] Dos 62 eventos totais documentados, 51,6% foram considerados graves, 40,3% moderados e 8,1% leves.

[c] Ambos eventos considerados não relacionados ao tratamento

[d] No estudo de extensão 307-OLE, não foram reportados novos eventos trombóticos (MAVEs) na população global de 137 pacientes avaliados. Esta extensão acompanhou os pacientes por um tempo mediano adicional de 48 semanas e incluiu 64 pacientes originados do ensaio PEGASUS (o qual, por sua vez, consistiu em 48 semanas prévias de tratamento, divididas em 16 semanas de fase controlada e 32 semanas de fase aberta).

Utilizado o método de Newcombe para cálculo dos intervalos de confiança de 95% na comparação entre duas proporções para minimizar vieses de pequenas amostras e lidar com proporções próximas de zero. [136,137]

[e] Eventos de hemólise de escape foram reportados como evento adverso no estudo APPOINT-PNH. A comparação iptacopana vs. inibidor de C5 na ocorrência de hemólise de escape favoreceu o braço iptacopana. A razão de taxas anualizadas ajustada foi de 0,1 (IC 95% 0,0 a 0,6; p = 0,006), indicando uma redução de 90% na taxa de eventos em favor de iptacopana.

Fonte: Análise post-hoc PEGASUS (48 semanas) - Peffault de Latour et al., 2024[51]; OLP PEGASUS (semanas 17 a 48) - Peffault de Latour et al., 2022[50];
OLE 307 - Patriquin et al., 2024[52]

APÊNDICE 9 – Confiança nas estimativas das meta-análises em rede – CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis)

São apresentadas as análises de confiança nas estimativas por desfecho e tipo de população.

Proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea

- População *naive*

O nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo. Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés, conforme apresentado por meio da análise pelo RoB v2.0. O viés de relato foi classificado como "Não detectado". Embora a rede seja baseada exclusivamente em ensaios financiados pela indústria e possam suscitar suspeitas de viés de publicação, a a verificação cruzada com registros dos estudos (via clinicaltrials.gov) não identificou discrepâncias entre os protocolos e os artigos publicados. Adicionalmente, a área de HPN conta com estudos de registros prospectivos, cujos achados de mundo real não desviam das conclusões apontadas pelos ensaios clínicos randomizados.

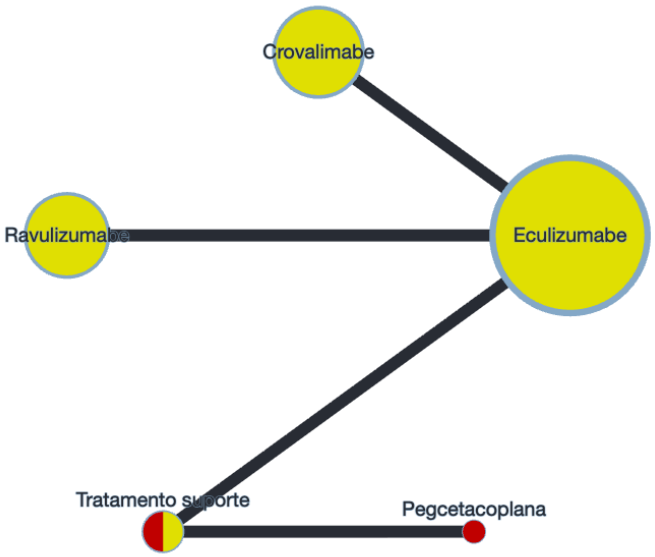


Figura AP9.1: Diagrama da rede de evidências para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *naive*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Na dimensão evidência indireta (*indirectness*), considerou-se as variáveis modificadoras de efeito de cada estudo para a classificação como "algumas preocupações" nas comparações com pegcetacoplana. A transitividade exige que os pacientes em todos os ensaios sejam clinicamente semelhantes e que os modificadores de efeito estejam distribuídos de

forma equilibrada. A classificação com "algumas preocupações" baseia-se em fatores que podem influenciar a comparabilidade da rede devido ao histórico de transfusão. O estudo TRIUMPH definiu que todos os pacientes incluídos fossem dependentes de transfusão (mínimo de 4 transfusões nos 12 meses anteriores), em contraste aos demais estudos (PRINCE, COMMODORE 2 e Estudo 301). Ainda, o estudo PRINCE (pegcetacoplana) utilizou como braço controle o tratamento de suporte (transfusões, corticosteroides, suplementos), enquanto o estudo pivotal do eculizumabe (TRIUMPH) utilizou estritamente placebo. Para que o estudo PRINCE se conecte ao restante da rede via estudo TRIUMPH, assume-se metodologicamente que "Placebo" é equivalente a "Tratamento de Suporte", visto que pacientes do estudo TRIUMPH também estariam utilizando cuidados de suporte. Entretanto, a diferença temporal entre TRIUMPH e PRINCE implica a evolução no manejo suporte da doença e limiares para transfusão, o que aumenta a incerteza indireta na rede.

Para a avaliação de imprecisão, os intervalos de confiança para as estimativas de efeito cruzaram a linha de nulidade e a faixa de equivalência clínica. Devido a esta amplitude nos intervalos de confiança, todas as comparações foram classificadas como “grandes preocupações”. A avaliação de heterogeneidade foi limitada pela estrutura da rede, em que os intervalos de predição possuem menor confiabilidade. Pela diretriz do CINeMA, a heterogeneidade só gera níveis adicionais de preocupação quando o intervalo de predição cruza limites clínicos que levariam a uma conclusão diferente daquela já apontada pelo intervalo de confiança. Assim, a amplitude adicional dos intervalos de predição não altera a conclusão sobre o efeito. Dessa forma, o domínio de heterogeneidade foi classificado como "Sem preocupações" em todas as comparações, assumindo-se que a variabilidade não explicada já foi capturada no julgamento de imprecisão. Para análises não geradas pela ferramenta online do CINeMA, foi realiza avaliação externa (contribuição de estudos conforme análise de viés, evidência indireta, heterogeneidade).

Quadro AP9.1: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *naive*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento
Evidência mista									
Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Evidência indireta									
Crovalimabe vs. Pegcetacoplana	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo

Eculizumabe vs. Pegcetacoplana	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Pegcetacoplana vs. Ravulizumabe	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo

- População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *experienced*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.

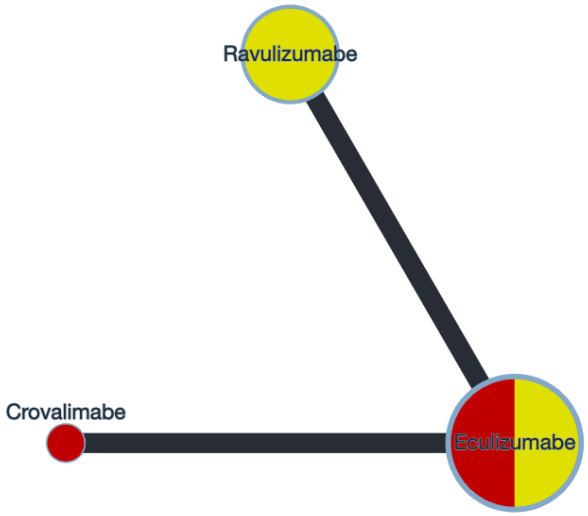


Figura AP9.2: Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *experienced*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Quadro AP9.2: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes livres de transfusão sanguínea na população *experienced*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento

Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo

Proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina

- População *naive*

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de estabilização de hemoglobina na população *naive*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.

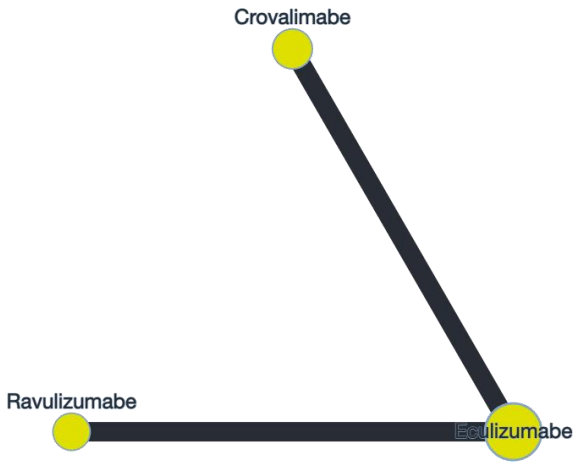


Figura AP9.3: Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *naive*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Quadro AP9.3: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *naive*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento

Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo

- População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de estabilização de hemoglobina na população *experienced*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.

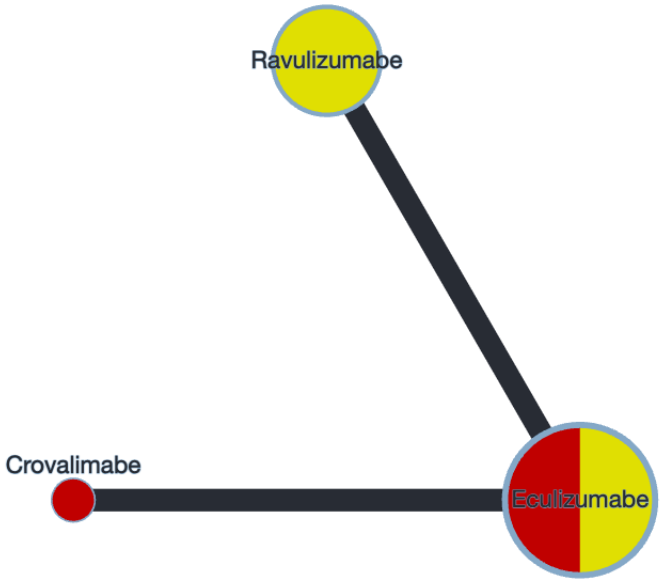


Figura AP9.4: Rede de evidência para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *experienced*.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Quadro AP9.4: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho de proporção de pacientes que atingiram estabilização de hemoglobina na população *experienced*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento
Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo

Diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue

- População *naive*

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *naive*, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.

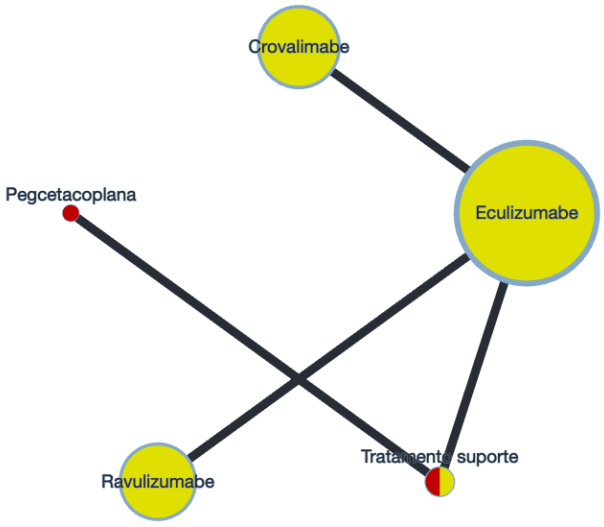


Figura AP9.5: Rede de evidência para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população naive.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Quadro AP9.5: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *naive*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento
Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Pegcetacoplana	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Pegcetacoplana	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo
Pegcetacoplana vs. Ravulizumabe	-	Grandes preocupações	Não detectado	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	**Muito baixa**	Imprecisão; viés do estudo

- População *experienced* estável

Para o nível de confiança nas estimativas para o desfecho de diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população experienced, o nível de confiança em todas as comparações foi considerado muito baixo.

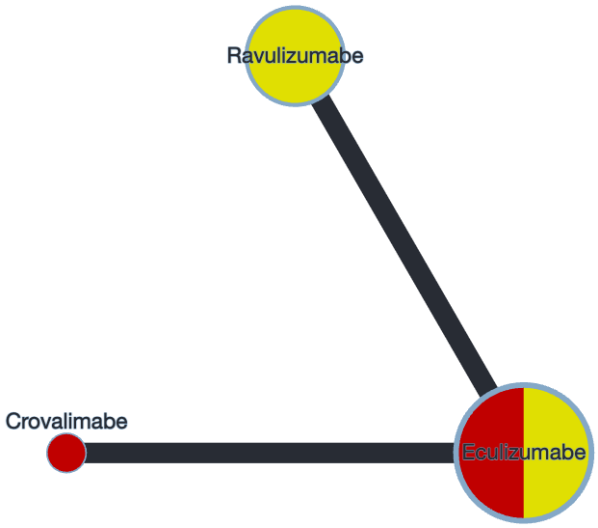


Figura AP9.6: Rede de evidência para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população experienced.

Os nós representam as intervenções avaliadas, sendo o tamanho de cada nó proporcional ao número de pacientes alocados para aquele tratamento. As linhas contínuas indicam as comparações diretas disponíveis na literatura, com a espessura da linha proporcional ao número de ensaios clínicos conduzidos para a respectiva comparação. A coloração dos nós reflete a avaliação do risco de viés intraestudo, de acordo com a ferramenta RoB 2.

Quadro AP9.6: Avaliação geral da confiança nas estimativas para o desfecho diferença média em relação à linha de base no escore FACIT-Fatigue na população *experienced*.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Motivo(s) para rebaixamento
Crovalimabe vs. Eculizumabe	1	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Eculizumabe vs. Ravulizumabe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo
Crovalimabe vs. Ravulizumabe	-	Grandes preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	**Muito baixo**	Imprecisão; viés do estudo

APÊNDICE 10 – GRADE dos desfechos não analisados na NMA

A aplicação do sistema GRADE para a avaliação da qualidade da evidência é importante para complementar os achados da meta-análise em rede. Focamos principalmente em estudos e desfechos nos quais a síntese quantitativa encontrou limitações técnicas ou metodológicas, como os estudos PRINCE e TRIUMPH.

Ademais, analisamos os estudos PEGASUS e APPLY-PNH por avaliarem uma subpopulação específica de pacientes experientes com anemia residual, o que exigiu sua separação das NMAs para preservar a transitividade. Os desfechos críticos selecionados para essa análise, incluindo estabilização de hemoglobina, controle da hemólise (LDH), melhora na fadiga pelo escore FACIT-Fatigue e ocorrência de eventos tromboembólicos (MAVEs), refletem os pilares do controle clínico e do benefício percebido pelo paciente. Esta avaliação individualizada é necessária não apenas para suprir as lacunas da NMA, mas também para expor as fragilidades das evidências diretas na HPN, que frequentemente são classificadas com baixa ou muito baixa certeza devido ao alto risco de viés em desenhos abertos, à imprecisão severa decorrente de amostras reduzidas e a potenciais vieses de seleção causados por altas taxas de *crossover/* escape nos braços controle.

Quadro AP 10.1: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo PRINCE (Pegcetacoplana comparado a Tratamento de suporte)

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pegcetacoplana	Tratamento de suporte	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Estabilização de Hemoglobina (seguimento: 26 semanas; avaliado com: %)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		30/35 (85.7%)	0/18 (0.0%) [d]	RR 32.19 (2.08 para 497.92)	82 mais por 100 (de 68 mais para 95 mais) [e]	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Independência de transfusão (seguimento: 26 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		32/35 (91.4%)	1/18 (5.6%)	RR 16.46 (2.44 para 110.85)	86 mais por 100 (de 72 mais para 100 mais) [e]	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Normalização de LDH (seguimento: 26 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		23/35 (65.7%)	0/18 (0.0%) [d]	RR 24.80 (1.59 para 386.28)	63 mais por 100 (de 46 mais para 80 mais)[e]	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Eventos Adversos Graves												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		4/46 (8.7%)	3/18 (16.7%)	**RR 0.52** (0.12 para 2.10)	**80 menos por 1.000** (de 147 menos para 183 mais)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO
MAVE												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		0/46 (0.0%)	0/18 (0.0%)	não estimável		⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Descontinuação por evento adverso												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	grave[b]	muito grave[c]		0/46 (0.0%)	0/18 (0.0%)	não estimável		⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio
Explicações

a. O estudo PRINCE possuía uma alta taxa de escape, com 61% dos pacientes alocados no grupo controle migrando para o grupo de tratamento após eventos de queda de hemoglobina, tornando a comparação direta de longo prazo suscetível a vieses de seleção.
b. O uso de "tratamento padrão" (suporte) como comparador em vez de um inibidor ativo (como eculizumabe) dificulta a generalização para cenários onde terapias C5 já são o padrão
c. amostra muito reduzida: N=53 no PRINCE
d. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.
e. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos

Quadro AP 10.2: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo TRIUMPH (Eculizumabe comparado a Placebo)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Eculizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Estabilização de hemoglobina (seguimento: 26 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]		21/43 (48.8%)	0/44 (0.0%)	**RR 43.97** (2.74 para 703.88)	**48 mais por 100** (de 33 mais para 63 mais)[d]	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Independência de Transfusão (seguimento: 26 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]		22/43 (51.2%)	0/44 (0.0%)	**RR 46.02** (2.87 para 735.56)	**50 mais por 100** (de 35 mais para 65 mais)[d]	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]	CRÍTICO
FACIT-Fadigue (seguimento: 26 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]		43	44	-	MD **10.43 pontos mais** (3.11 mais para 23.92 mais)	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Efeitos Adversos Graves												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]		4/43 (9.3%)	9/44 (20.5%)	**RR 0.45** (0.15 para 1.36)	**113 menos por 1.000** (de 174 menos para 74 mais)	⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]	CRÍTICO
Descontinuação por evento adverso												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]		0/43 (0.0%)	0/40 (0.0%)	não estimável		⊕⊕◯◯ Baixa[a,b,c]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explicações
a. Possuía dados ausentes, justificando o rótulo de "some concerns" no D3.
b. Foi rebaixado em 1 nível devido ao ano do estudo (2006), o que pode gerar diferenças no manejo de suporte; e os limiares de transfusão daquela época podem diferir da prática clínica atual.
c. tamanho amostral reduzido (N=87)
d. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.
e. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos

Quadro AP 10.3: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo 301 (Ravulizumabe comparado a Eculizumabe)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ravulizumabe	Eculizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos Adversos Graves												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		11/125 (8.8%)	9/121 (7.4%)	**RR 1.183** (0.500 para 2.750)	**14 mais por 1.000** (de 37 menos para 130 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Eventos Vasculares												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		2/125 (1.6%)	1/121 (0.8%)	**RR 1.936** (0.177 para 21.074)	**8 mais por 1.000** (de 7 menos para 166 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Descontinuação por Evento Adverso												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		0/125 (0.0%) [c]	1/121 (0.8%)	**RR 0.322** (0.013 para 7.840)	**6 menos por 1.000** (de 8 menos para 57 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Trombose												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		2/125 (1.6%)	1/121 (0.8%)	**RR 1.936** (0.177 para 21.070)	**8 mais por 1.000** (de 7 menos para 166 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO

LDH

1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]				**OR 1.19** (0.80 para 177.00)	**1 menos por 1.000** (de 177 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio
Explicações
a. Delineamento aberto
b. pequeno tamanho amostral, amplo Intervalo de Confiança
c. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.

Quadro AP 10.4: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo COMMODORE 2 (Crovalimabe comparado a Eculizumabe em pacientes *naive*)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Crovalimabe	Eculizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos Adversos Graves												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		14/135 (10.4%)	9/69 (13.0%)	**RR 0.80** (0.36 para 1.76)	**26 menos por 1.000** (de 83 menos para 99 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Descontinuação por Evento Adverso												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		1/135 (0.7%)	1/69 (1.4%)	**RR 0.51** (0.03 para 8.04)	**7 menos por 1.000** (de 14 menos para 102 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Eventos Vasculares / Trombóticos												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		1/135 (0.7%)	1/69 (1.4%)	**RR 0.51** (0.03 para 8.04)	**7 menos por 1.000** (de 14 menos para 102 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO

Hemolise de Escape

1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		14/134 (10.4%)	10/69 (14.5%)	**RR 0.72** (0.33 para 1.53)	**41 menos por 1.000** (de 97 menos para 77 mais)	⊕⊕⊕◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explicações

a. Estudo aberto

b. Número total de eventos pequeno em relação ao total da amostra

Quadro AP 10.5: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo COMMODORE 1 (Crovalimabe comparado a Eculizumabe em pacientes *Experienced*)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Crovalimabe	Eculizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos Adversos Graves												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		6/44 (13.6%)	1/42 (2.4%)	**RR 5.72** (0.71 para 45.58)	**112 mais por 1.000** (de 7 menos para 1.000 mais)	Muito Baixa (⊕◯◯◯) [-a,b]	CRÍTICO
Descontinuação por EA												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	não grave	Muito grave[c]		0/0	0/0	não estimável		Muito Baixa (⊕◯◯◯) [-a,b]	CRÍTICO
Eventos vasculares / trombóticos												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		0/44 (0.0%)	1/42 (2.4%)	**RR 0.3185** (0.0130 para 7.6070)	**16 menos por 1.000** (de 24 menos para 157 mais)	Muito Baixa (⊕◯◯◯) [-b]	CRÍTICO
Hemólise de escape												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		4/39 (10.3%)	5/37 (13.5%)	**RR 0.7589** (0.2200 para 2.6100)	**33 menos por 1.000** (de 105 menos para 218 mais)	Muito Baixa (⊕◯◯◯) [-a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explicações

a. O estudo apresentou problemas de recrutamento, levando ao encerramento precoce da randomização e não atingindo o tamanho amostral planejado, o que levou à perda de poder estatístico. Estudo aberto.

b. Rebaixado em um nível devido à imprecisão grave, por ter baixo número total de eventos e intervalos de confiança muito amplos que cruzam a linha de nulidade e os limiares de decisão clínica.

c. Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

Quadro AP 10.6: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo 302 (Ravulizumabe comparado a Eculizumabe em pacientes *Experienced*)

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ravulizumabe	Eculizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos graves												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		4/97 (4.1%)	8/98 (8.2%)	**RR 0.505** (0.157 para 1.622)	**40 menos por 1.000** (de 69 menos para 51 mais)	Baixa (⨁⨁◯◯) - [a,b]	CRÍTICO
Eventos vasculares / trombóticos												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	muito grave[c]		0/96 (0.0%)	0/95 (0.0%)	não estimável		Muito Baixa (⨁◯◯◯) -[a,c]	CRÍTICO
Descontinuação por evento adverso												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	muito grave[c]		0/97 (0.0%)	0/98 (0.0%)	não estimável		Muito Baixa (⨁◯◯◯) -[a,c]	CRÍTICO
Hemólise de escape												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		0/97 (0.0%)	5/98 (5.1%)	**RR 0.091** (0.005 para 1.630)	**46 menos por 1.000** (de 51 menos para 32 mais)	Baixa (⨁⨁◯◯) - [a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explicações

a. Rebaixado em um nível devido ao delineamento aberto (open-label), que pode influenciar o relato de eventos adversos e sintomas de hemólise.

b. Rebaixado em um nível devido ao baixo número de eventos e intervalo de confiança que cruza a nulidade.

c. Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

Quadro AP 10.7: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo APPLY-PNH (Iptacopana comparado a Inibidor de C5)

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Iptacopana	Inibidor de C5	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Normalização de Hemoglobina ≥12g/dL sem transfusões (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		42/62 (67.7%)	0/35 (0.0%)	RR 48.57 (3.08 para 765.79) [c]	66 mais por 100 (de 53 mais para 78 mais)[d]	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Independência de transfusão (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		59/62 (95.2%)	14/35 (40.0%)	RR 2.38 (1.57 para 3.58)	55 mais por 100 (de 23 mais para 100 mais)[d]	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Escore FACIT-Fadigue (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		62	35	-	MD 8.3 pontos mais alto (5.3 mais alto para 11.3 mais alto)	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Variação percentual média nos níveis de LDH (pacientes já eram estáveis (seguimento: 24 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		62	35	-	MD 1.1 menos (10 menos para 3.4 mais)	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Incidência de Eventos Vasculares (seguimento: 24 semanas; avaliado com: episódios)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		1/62 (1.6%)	0/35 (0.0%) [c]	RR 1.71 (0.07 para 40.99)	0 menos por 100 (de 4 menos para 6 mais)[d]	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO
Incidência de Eventos Adversos Graves (seguimento: 24 semanas; avaliado com: eventos)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		6/62 (9.6%)	5/35 (14.3%)	RR 0.677 (0.22 para 2.05)	4 menos por 100 (de 18 menos para 9 mais)[d]	⨁⨁⨁◯ Moderada [a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explicações

a. Desenho aberto (open-label), embora os desfechos laboratoriais sejam objetivos

b. Tamanho amostral reduzido (N=97 total)
c. Correção de continuidade de 0,5 aplicada aos braços com zero eventos, conforme recomendação do Cochrane Handbook para meta-análises.
d. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos e correção de 0.5 quando eventos nulos

Quadro AP 10.8: Avaliação da certeza de evidências para os desfechos de eficácia e segurança do estudo PEGASUS (Pegcetacoplana comparado a Eculizumabe)

Avaliação da certeza da evidência							№ de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pegcetacoplana	Eculizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Normalização de Hemoglobina (seguimento: 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		14/41 (34.1%)	0/39 (0.0%)	**RR 27.61** (1.70 para 703.00)	**33 mais por 100** (de 48 menos para 18 menos) [c]	Baixa (⨁⨁◯◯) -[a,b]	CRÍTICO
Independência de transfusão (seguimento: 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		35/41 (85.4%)	6/39 (15.4%)	**RR 5.540** (2.629 para 11.710)	**70 mais por 100** (de 54 mais para 85 mais) [c]	Baixa (⨁⨁◯◯) -[a,b]	CRÍTICO
Escore FACIT-FATIGUE (seguimento: 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		41	39	-	MD **11.9 pontos mais alto** (5.49 mais alto para 18.25 mais alto)	Muito Baixa (⨁◯◯◯) -[a,b]	CRÍTICO
Variação percentual média nos níveis de LDH (seguimento: 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		41	39	-	MD **5 U/L menor** (0 para 0)	Baixa (⨁⨁◯◯) -[a,b]	CRÍTICO
Incidência de Eventos Vasculares Maiores (seguimento: 16 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	Muito grave[d]		0/41 (0.0%)	0/39 (0.0%)	não estimável		Muito Baixa (⨁◯◯◯) -[a,b]	CRÍTICO
Hemólise de Escape (seguimento: 16 semanas)												

1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		4/41 (9.8%)	9/39 (23.1%)	**RR 0.420** (0.141 para 1.260)	**13 menos por 100** (de 29 menos para 3 mais) [c]	Baixa (⨁⨁◯◯) -[a,b]	CRÍTICO

Eventos Trombóticos

1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	grave[b]		0/41 (0.0%)	0/39 (0.0%)	não estimável		Muito Baixa (⨁◯◯◯) -[a,b]	CRÍTICO

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explicações

a. Possuía dados ausentes, gerando o rótulo de "some concerns" no D3.

b. O tamanho da amostra é reduzido (N=80), os intervalos de confiança são amplos.

c. Calculado pelo método de Wald a partir dos valores absolutos e correção de continuidade de 0.5 quando eventos nulos

d.Rebaixado em dois níveis devido à ausência total de eventos em ambos os braços, tornando a estimativa de efeito extremamente imprecisa para um único estudo.

APÊNDICE 11 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics[1], Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)[2], PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[3], INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)[4] e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)[5], com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 23 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras-chaves:

i. ["\"pegcetacoplan\""];

ii. ["\"iptacopan\""];

iii. ["\"ravulizumab\""] e

iv. ["\"crovalimab\""]

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

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

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

i) Pegcetacoplana (Empaveli®)

As patentes PI0619023, BR112013028816 e BR112015011244 configuram barreiras jurídicas relevantes à exploração da pegcetacoplana no território nacional, pois protegem, de forma complementar e sucessiva, a base estrutural da molécula, suas variações técnicas e suas aplicações terapêuticas. A patente PI0619023 resguarda compostos peptídicos derivados da compstatina que inibem a ativação do complemento, incluindo sequências específicas e análogos estruturalmente modificados, com vigência até 28/11/2026. A patente BR112013028816 amplia esse escopo ao abranger análogos modificados, composições farmacêuticas, formas de ação prolongada e métodos de tratamento de doenças mediadas por complemento, incluindo hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), mantendo proteção até 11/05/2032. Já a patente BR112015011244 protege formas peguiladas e multimerizadas de análogos de compstatina, incluindo conjugação com PEG e respectivas composições farmacêuticas, estendendo a exclusividade até 15/11/2033.

TABELA AP 11.1: Patentes vigentes para a tecnologia pegcetacoplana depositadas no INPI.

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

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

ii) Iptacopana (Fabhalta®)

A patente BR112016000909-6 (Tabela AP 11.2), com vigência prevista até 14/07/2034, protege a tecnologia da iptacopana por meio de reivindicações de produto que abrangem o composto químico específico e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme definido na Reivindicação 1 e particularmente individualizado na Reivindicação 17. Ademais, a patente contempla reivindicações relativas à composição farmacêutica (Reivindicação 18) e ao uso do composto para preparação de medicamento destinado ao tratamento de doenças mediadas pela ativação do complemento, especificamente pela via alternativa (Reivindicação 21), mecanismo fisiopatológico diretamente relacionado à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

TABELA AP11.2: Patente vigente para a tecnologia iptacopana depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112016000909	Derivados de piperidinil indólicos, seus usos, e combinação e composição farmacêuticas	Novartis AG (CH)	14/07/2034	Produto[(b)]

Produto[(b)]: Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

iii) Ravulizumabe (Ultomiris®)

A patente BR112016020454-9 protege anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno, bem como seu uso no tratamento de PNH, sendo impeditivas as reivindicações independentes que definem o anticorpo por suas regiões CDR específicas. As patentes PI0821604-5 e BR122021010656-8 protegem polipeptídeos contendo variantes de Fc de IgG humano com mutações destinadas ao aumento da ligação ao FcRn e à extensão da meia-vida sérica, alterações que integram a engenharia molecular do ravulizumabe. De forma complementar, a BR112020001703-5 e o pedido BR 12 2023 005826 7 reforçam a proteção sobre composições e aplicações associadas ao anticorpo. Em conjunto (Tabela AP 11.3), tais reivindicações são impeditivas porque alcançam o produto biológico, suas modificações estruturais essenciais, formulações e indicação terapêutica.

TABELA AP 11.3: Patente vigente para a tecnologia ravulizumabe depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR122021010656	Anticorpo anti-tnf e composição farmacêutica	Xencor, INC. (US)	22/12/2028	Novo uso[(c)], Produto (macromolécula)[(d)]
PI 0821604-5	Polipeptídeo isolado compreendendo um fc variante de polipeptídeo de fc de igg humano, método para produzir o mesmo e uso de anticorpo	Xencor, INC. (US)	22/12/2028	Novo uso[(c)], Produto (macromolécula)[(d)]
BR112016020454	Anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, composição farmacêutica, kit terapêutico e artigo de fabricação compreendendo ditos anticorpos ou fragmentos, bem como uso dos ditos anticorpos ou fragmentos para tratar aHUS ou PNH	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	06/03/2035	Produto (macromolécula) [(d)]
BR112020001703	Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, método para produção desta solução, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	27/07/2038	Formulação[(a)]
BR122023005826	Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	27/07/2038	Formulação[(a)]

Novo uso[(c)]: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Produto (Macromolécula)[(d)]: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação[(a)]: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

iv. Crovalimabe (Piasky®)

A patente BR112018009067 (Tabela AP 11.4) protege anticorpos monoclonais anti-C5 que se ligam ao domínio MG1-MG2 da cadeia beta da proteína C5, incluindo anticorpos com ligação dependente de pH e capacidade de inibir variantes resistentes da proteína C5, como R885H. As reivindicações abrangem sequências específicas de regiões variáveis VH/VL, o epítopo molecular reconhecido e propriedades funcionais do anticorpo, constituindo uma proteção tecnológica abrangente. Dessa forma, a patente pode limitar o desenvolvimento de biossimilares ou de anticorpos com mecanismo semelhante no território nacional durante sua vigência, prevista até 16/12/2036.

TABELA 11.4: Patente vigente para a tecnologia crovalimabe depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente

BR112018009067	anticorpo anti-c5, seu método de produção, e formulação farmacêutica	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha (JP)	16/12/2036	Produto (macromolécua)[(d)]

Produto (Macromolécula)[(d)]: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996[6]. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei[6].

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula[7].

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

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 23 de fev. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 23 de fev. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 23 de fev. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 23 de fev. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 23 de fev. de 2026.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 23 de fev. de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 23 de fev. de 2026.

Patentes vigentes para eculizumabe

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics[1], Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)[2], PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[3], INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)[4] e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)[5], com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 05 de março de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

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

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

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

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

As patentes atualmente vigentes (Tabela 12.1) estão relacionadas ao mecanismo de inibição do complemento C5: novos usos terapêuticos, formulações farmacêuticas processos de produção e métodos diagnósticos. Tais proteções não recaem sobre a estrutura molecular do anticorpo em si, mas sobre configurações tecnológicas específicas que podem ser tecnicamente contornadas mediante adoção de formulações alternativas ou rotas produtivas distintas.

Tabela 12.1. Patentes vigentes para a tecnologia eculizumabe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0708909-0	Uso de um anticorpo que se liga a c5 para tratar um paciente que sofre de hemoglobinúria paroxística noturna	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	15/03/2027	Novo uso[(b)]
PI0821604-5	Polipeptídeo isolado compreendendo um fc variante de polipeptídeo de fc de igg humano, método para produzir o mesmo e uso de anticorpo	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	22/12/2028	Novo uso[(b)]; Processo[(d)]; Produto (Macromolécula)[(c)]
BR112016020454	Anticorpos isolados anti-C5 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, composição farmacêutica, kit terapêutico e artigo de fabricação compreendendo ditos anticorpos ou fragmentos, bem como uso dos ditos anticorpos ou fragmentos para tratar aHUS ou PNH	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	06/03/2035	Produto (Macromolécula)[(c)]
BR112020001703	Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, método para produção	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	27/07/2038	Formulação[(a)]

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
	desta solução, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma			
BR122023005826	Solução aquosa estável compreendendo um anticorpo anti-c5, uso da mesma para tratar uma condição associada ao complemento e kit terapêutico compreendendo a mesma	Alexion Pharmaceuticals, INC. (US)	27/07/2038	Formulação[a]

Formulação[a]: Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Novo Uso[b]: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença Produto (Macromolécula)[c]: Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Processo[d]: Fabricação de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

Considerando o panorama de propriedade industrial, para a produção de um biossimilar do eculizumabe/Soliris no Brasil, a barreira principal hoje é a patente PI 0708909-0, até março de 2027. Depois disso, o cenário fica mais aberto para o eculizumabe original, porque a patente principal da molécula, BR122017024057-9, foi anulada e as demais patentes fortes recaem mais sobre: ravulizumabe, Fc modificado, formulações concentradas e processos específicos. O *patent thicket* brasileiro hoje pesa mais para prolongar exclusividade da família anti-C5 de nova geração do que para sustentar indefinidamente o bloqueio do eculizumabe clássico.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do. Acesso em 02 de abril de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 02 de abril de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf. Acesso em 02 de abril de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login. Acesso em 02 de abril de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm. Acesso em 02 de abril de 2026.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 02 de abril de 2026.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 02 de abril de 2026.

APÊNDICE 12 – Custos totais anuais por paciente para o grupo iC5 *experienced* com resposta inadequada

CUSTOS

Custos com aquisição

1º ano de tratamento	Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
	R$1.251.782,36	R$947.955,05	R$574.269,96	R$1.037.805,76	R$1.098.844,05

Manutenção	Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
	R$1.176.372,60	R$890.848,14	R$539.674,00	R$1.037.805,76	R$1.008.353,85

Custos com administração

Administração	Custo	Frequência				
		Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
Bomba de infusão subcutânea*	R$ 4.450,00	0	0	0	0	0,025
Sistema Agulhado Soft Glide com 2 Vias	R$ 142,91	0	0	0	0	105
Controlador de fluxo fixo – Infuset	R$ 79,95	0	0	0	0	105
Infusão intravenosa (1º ano)	R$ 0,63	29	29	29	0	0
Infusão intravenosa (manutenção)	R$ 0,63	26	26	26	0	0
Custo anual por paciente (1º ano)		R$ 18,27	R$ 18,27	R$ 18,27	R$ 0,00	R$ 23.511,55
Custo anual por paciente (manutenção)		R$ 16,38	R$ 16,38	R$ 16,38	R$ 0,00	R$ 23.511,55

Custos associados ao tratamento

Vacinação	Custo	Frequência				
		Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
Neisseria meningitidis (MenACWY)	R$ 100,07	1	1	1	1	1
Streptococcus pneumoniae (VPC13)	R$ 84,22	0	0	0	1	1
Streptococcus pneumoniae (VPP23)	R$ 38,36	0	0	0	1	1
Haemophilus influenzae B (HiB)	R$ 65,42	0	0	0	2	2
Custo anual por paciente		R$ 100,07	R$ 100,07	R$ 100,07	R$ 353,49	R$ 353,49

Eventos adversos	Custo	Frequência				
		Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
Hemólise de escape	R$ 582,60	17,1%	17,1%	17,1%	3,2%	10,0%
Custo anual por paciente		R$ 99,62	R$ 99,62	R$ 99,62	R$ 18,64	R$ 58,26

Custos associados à condição

Transfusões sanguíneas	Custo	Frequência				
		Eculizumabe[a]	Eculizumabe[b]	Eculizumabe[c]	Iptacopana	Pegcetacoplana
Transfusão (custos totais)**	R$ 1.581,30	74,1%	74,1%	74,1%	5,0%	15,0%
Custo anual por paciente		R$ 1.171,74	R$ 1.171,74	R$ 1.171,74	R$ 79,07	R$ 237,20

	Eculizumabe[a]	**Eculizumabe[b]**	**Eculizumabe[c]**	**Iptacopana**	**Pegcetacoplana**
Custo total anual por paciente (1º ano)	R$ 1.253.072,00	R$ 949.244,69	R$ 575.559,60	R$ 1.038.256,96	R$ 1.123.004,55
Custo total anual por paciente (manutenção)	R$ 1.177.660,35	R$ 892.135,89	R$ 540.961,75	R$ 1.037.903,47	R$ 1.032.160,86

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

APÊNDICE 13 – Análise das referências citadas nas contribuições relativas à síntese de evidências

O NATS avaliou as referências citadas nos anexos, bem como as que foram citadas em campos próprios da consulta pública. A análise dessas referências consta no Quadro AP 13.1. Para cada estudo, é apresentada sua elegibilidade em relação à síntese de evidência do relatório. Um estudo agregou dados à síntese de evidências, e dois estudos foram incluídos como evidência complementar.

Quadro AP 13.1: Análise das referências submetidas nas contribuições de consulta pública.

Autor, ano	**Título**	**Situação**
Kulasekararaj et al., 2026	Indirect treatment comparison of iptacopan versus pegcetacoplan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia despite C5 inhibitor treatment.	Incluído. Evidência indireta publicada posteriormente à elaboração do relatório preliminar
Risitano, A. M. et al., 2025	Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors. DOI: 10.1016/S2352-3026(25)00081-X.	Não incluído – Descrito como evidência complementar em vistas da sua relevância como seguimento estendido do estudo APPLY-PNH
Cançado, R. D. et al., 2026	Evaluating the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Brazil: disparities in access and treatment persistence. DOI: 10.1016/j.htct.2026.106459	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade. Descrito como evidência complementar em vistas da sua relevância como evidência de mundo real de pacientes com HPN no Brasil.
Fattizzo, B. et al., 2025	Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. https://doi.org/10.1182/blood.2024027574.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa
Pitombeira, R. et al., 2025	Guidelines for the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (pnh) at hospital universitário walter cantídio https://doi.org/10.46765/2675-374X.2025v6n1p256	Não incluído - diretriz local, estudo não contempla os critérios de elegibilidade e não configura novas evidências científicas como citado na contribuição
Charles River Associates, 2026	Quantifying the socioeconomic impact of rare diseases in Brazil – preliminary readout. June 2026, data on file, to be published online in July 2026	Não incluído – Dados não publicados e não submetidos para análise
Brodsky RA, 2014	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Referência de contexto clínico
Rotoli B, Luzzatto L.	7 Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Bailliere's Clinical Haematology.	Referência de contexto clínico
Hill A, et al., 2013	Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Referência de contexto clínico
Hill A, et al., 2017	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Hillmen P, et al., 2013	Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.	Estudo contemplado nesse relatório - evidência complementar.
Lee JW, et al., 2019	Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study.	Estudo contemplado nesse relatório. (Estudo 301).
Kulasekararaj AG, et al., 2022	Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies.	Estudo contemplado nesse relatório - evidência complementar.
Fattizzo et al., 2025	Characterization of Breakthrough Hemolysis in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International Multicenter Experience https://doi.org/10.1002/ajh.70032	Não incluído na síntese de evidências – estudo não contempla os critérios de elegibilidade - Estudo observacional
Notaro R, Luzzatto L., 2022	Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa

Sheridan D, et al., 2018	Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo Pré-clínico.
Peffault de Latour R, et al., 2015	Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-560540	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo observacional (coorte prospectiva); desfechos avaliados
Nakayama H, et al., 2016	Eculizumab dosing intervals longer than 17 days may be associated with greater risk of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00703	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo observacional (análise restrospectiva)
Cheng WY, et al., 2022	Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population https://doi.org/10.2147/ceor.s346816	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Brodsky RA et al., 2020	Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877	Não incluído – Dados duplicados estudos 301/302
Kulasekararaj AG, et al., 2019	Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH previously treated with complement inhibitors: the 302 study.	Estudo contemplado nesse relatório. (Estudo 302).
Kulasekararaj A, et al., 2025	Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria https://doi.org/10.1007/s00277-025-06193-5	Estudo contemplado nesse relatório - evidência complementar.
Kaiser, K et al., 2020	Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ©) https://doi.org/10.2147/ppa.s233830	Estudo de preferência do paciente – Contemplado na seção de Perspectiva do Paciente e Qualidade de Vida.
Brasil, 2025	Relatório de ravulizumabe para o tratamento de SHUa. Conitec, 2025.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Outra indicação terapêutica (SHUa).
Liu H, et al., 2023	Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naive patients with PNH (COMMODORE 3)	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo de braço único
Roth, A et al., 2024	Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition https://doi.org/10.1002/ajh.27412	Estudo contemplado nesse relatório - evidência complementar
AstraZeneca, 2024	AstraZeneca Annual Report 2024, Q4 – Relatório de analistas.	Não incluído – Dados não publicados e não submetidos para análise
Roth, A et al., 2026	Real-World Effectiveness and Safety of Ravulizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Evidence From the International PNH Registry https://doi.org/10.1002/ajh.70268	Estudo contemplado nesse relatório
NICE, 2024	Technology appraisal guidance, reference number: TA1019. https://doi.org/10.1002/ajh.27412	Recomendação ATS internacional – Contemplada no relatório
Anvisa	Crovalimabe [bula na Internet]. Brasília: Roche.	Bula – Contemplada no relatório
AstraZeneca	Data on file – AstraZeneca internal competitiveness analysis.	Não incluído – Dados internos da fabricante não publicados e não submetidos para análise
Brasil, 2025	Comitê de PCDT da Conitec. Ata de reunião de fevereiro de 2025. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2025/ata-137a-comite-de-pcdt	Ata de reunião – Contemplado no contexto histórico e na seção de PCDT do relatório
Hillmen P et al., 2006	The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Estudo contemplado nesse relatório.
Brodsky RA et al., 2008	Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 10.1182/blood-2007-06-094136.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Desfechos
Hillmen P et al., 2007	Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Estudo contemplado nesse relatório - evidência complementar.
Peffault de Latour, R. et al., 2024	Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. DOI: 10.1056/NEJMoa2308695.	Estudo contemplado nesse relatório (estudo pivotal APPLY-PNH)

Hillmen, P. et al., 2021	Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073.	Estudo contemplado nesse relatório (estudo pivotal PEGASUS)
Röth, A. et al., 2024	Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. DOI: 10.1002/ajh.27412.	Estudo contemplado nesse relatório (estudo COMMODORE 2)
Scheinberg, P. et al., 2024	Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. DOI: 10.1002/ajh.27413.	Estudo contemplado nesse relatório (estudo COMMODORE 1)
Brodsky, R. A., 2021	How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.1182/blood.2019003812.	Referência de contexto clínico. Não elegível pelos critérios PICOS para a síntese de evidência
Patriquin, C. J. et al., 2019	How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network. doi: 10.1111/ejh.13176.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Diretriz
Schaap, C. C. M. et al., 2023	Nationwide study of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evaluation of treatment indications and outcomes. doi: 10.1111/ejh.13946.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Devos, T. et al., 2018	Diagnosis and management of PNH: review and recommendations from a Belgian expert panel. doi: 10.1111/ejh.13166.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Diretriz
Höchsmann, B. et al., 2022	Effect of eculizumab treatment in patients with PNH with or without high disease activity. doi: 10.1111/ejh.13773.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Risitano, A. M. et al., 2019	Anti-complement treatment for PNH: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157.	Referência de contexto clínico. Não elegível pelos critérios PICOS para a síntese de evidência
Gandhi, S. et al., 2026	Efficacy and safety of treatments for PNH: a systematic literature review. doi: 10.3390/jcm15114217.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Kelly, R. J.; Holt, M.; Szer, J., 2025	Pharmacological therapies in PNH: focus on complement inhibition. doi: 10.1007/s40265-025-02235-4.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Panse, J. et al., 2022	The burden of illness of patients with PNH receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom. doi: 10.1111/ejh.13816.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Peipert, J. D. et al., 2020	Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab and eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.1371/journal.pone.0239235.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Risitano, A. M. et al., 2023	The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from a pathogenic mechanism to a therapeutic target. doi: 10.1111/imr.13137.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Kulasekararaj, A. et al., 2022	Composite endpoint to evaluate complement inhibition therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.1111/ejh.13746.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Kulasekararaj, A. et al., 2024	Comparative clinical efficacy and safety of biosimilar ABP 959 and eculizumab reference product in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.1002/ajh.27456.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Intervenção
Martins, K. A. M. et al., 2026	Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. doi: 10.1111/ejh.70071.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Wong, R. et al., 2023	Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab and eculizumab in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a matching-adjusted indirect comparison. doi: 10.1007/s12325-023-02438-9.	Estudo contemplado nesse relatório
Quist et al., 2023	Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. DOI: https://doi.org/10.1007/s10198-022-01556-5	Não incluído - estudo de custo-efetividade, não contempla os critérios de elegibilidade
Debureaux et al., 2021	Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Peffault de Latour et al., 2026	Iptacopan demonstrates sustained efficacy and safety in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: up to 4 years of follow-up in patients from apply, appoint and roll-over extension program.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento

Kulasekararaj et al., 2025	APPULSE-PNH: Oral iptacopan monotherapy demonstrates clinically meaningful hemoglobin (Hb) increases in patients (pts) with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and Gb ≥10 g/dL on anti-c5 therapy.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Anvisa	Fabhalta (iptacopana). Bula ao Profissional de Saúde	Bula – Contemplada no relatório
Anvisa	Empaveli (pegcetacoplana). Bula ao Profissional de Saúde	Bula – Contemplada no relatório
Peffault de Latour et al., 2024	Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
NICE, 2024	Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance.	Recomendação ATS internacional – Contemplada no relatório
de Castro et al., 2025	Efficacy and Safety Maintained up to 3 Years in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan.	Referência contemplada no relatório preliminar
Schubert et al., 2024	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Onkopedia Guidelines.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Diretriz
Brasil, 2024	PORTARIA SECTICS/MS Nº 10, DE 5 DE MARÇO DE 2024 Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ravulizumabe para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde	Referência contemplada no relatório preliminar
Anwar et al., 2025	FDA approval of crovalimab: a milestone in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment. DOI:10.1097/MS9.0000000000002848	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Bektas et al., 2020	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Young et al., 2024	A growing panoply of options for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi:10.1002/ajh.27426.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Röth et al., 2025	Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH): Pooled Results From the Phase 3 COMMODORE Studies. doi:10.1111/ejh.14339	Estudo excluído na triagem do relatório preliminar por motivo de dados duplicados
Xu et al., 2024	Factor B Inhibitor Iptacopan for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. doi:10.1016/j.blre.2024.101210.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
de Latour et al., 2025	Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. doi:10.1111/ejh.14422.	Referência contemplada no relatório preliminar
Dingli et al., 2026	Improved therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.21037/aob-2025-1-62	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Versino F, Fattizzo B., 2025	Progress in the use of biological therapies to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: focus on patient profiling. doi:10.1080/14712598.2025.2574983	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al., 2011	Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Peffault de Latour R, Szer J, Weitz IC, et al., 2022	Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with PNH: 48-week follow-up (PEGASUS)	Referência contemplada no relatório preliminar
Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT., 2005	The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin	Referência contemplada no relatório preliminar
Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al., 2009	Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in PNH patients treated by eculizumab	Referência contemplada no relatório preliminar
Hill A, Rother RP, Arnold L, et al., 2010	Eculizumab prevents intravascular hemolysis and unmasks low-level extravascular hemolysis through C3 opsonization	Referência contemplada no relatório preliminar
Scheinberg et al., 2024	Phase III Randomized COMMODORE 1 Trial: 2-Year Safety and Efficacy of Crovalimab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched from Eculizumab. Blood	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento

Sahin et al., 2026	3-Year Safety and Efficacy of Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Switched From Eculizumab: Long-Term Data From The Phase III COMMODORE 1 Trial.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
UEDA et al., 2026	3-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Switched From Ravulizumab: Long-Term Data From the Phase III COMMODORE 1 Trial.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
OBARA, N. et al., 2026	3-Year Efficacy and Safety of Crovalimab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Naive to Complement Inhibitors: Long-Term Data From the Phase III COMMODORE 2 Trial.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Röth A. et al.,2020	The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020 Mar 19;135(12):912-920. doi: 10.1182/blood.2019003399. PMID: 31978221; PMCID: PMC7082616.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Simon B. et al., 2022	Pharmacokinetic Characterization and Exposure-Response Relationship of Crovalimab in the COMPOSER and COMMODORE 3 Trials of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). https://doi.org/10.1182/blood-2022-158244	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Nishimura et al., 2020	Crovalimab for Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Complement C5 Polymorphism - Experience from the Phase I/II COMPOSER Study. https://doi.org/10.1182/blood-2020-136048	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Nishimura et al., 2022	Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism: subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Schrezenmeier, H. et al., 2020	Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. https://link.springer.com/10.1007/s00277-020-04052-z	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
Urbano-Ispizua, A. et al., 2017	Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.151852	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Delineamento
GORSKI, L. A. et al. 2021	Infusion therapy standards of practice, 8th edition.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade
MIRANDA, A. L. da C. et al., 2024	Percepções e desafios de profissionais da enfermagem sobre punção venosa periférica difícil na oncologia.	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade
Young NS et al., 2009	The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients.	Referência de contexto clínico
Rosario Notaro, Michela Sica, 2018	C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications	Referência de contexto clínico
Schrezenmeier H. et al. 2014	Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry.	Referência contemplada no relatório preliminar

Fonte: elaboração própria.