

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ASPAVELI (PEGCETACOPLAN)

Tratamento de doentes adultos com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) com anemia após o tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, 3 meses.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/10/2024

Aspaveli (Pegcetacoplan)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pegcetacoplan

Nome do medicamento: Aspaveli

Apresentações:

Aspaveli – 1 Unidade, Solução para perfusão, 54 mg/ml, registo n.º 5832118

Aspaveli – 8 Unidades, Solução para perfusão, 54 mg/ml, registo n.º 5832126

Titular da AIM: Swedish Orphan Biovitrum, AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Aspaveli (Pegcetacoplan) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o *tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) com anemia após o tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, 3 meses.*

Face ao comparador eculizumab, o medicamento indicou existência de vantagem terapêutica acrescentada não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Aspaveli (Pegcetacoplan) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual. No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença clonal da célula estaminal hematopoiética que se manifesta com anemia hemolítica, falência medular e trombose. A hemólise na HPN é mediada pelo complemento e é resultado das células HPN que adquirem uma deficiência de proteínas reguladoras do complemento. (1)

A doença começa com a expansão das células hematopoiéticas que têm uma deficiência grave ou ausência de glicosilfosfatidilinositol (GPI), uma metade de glicolípido que se liga a mais de 150 proteínas diferentes à superfície celular. A deficiência da âncora GPI em virtualmente todos os casos de HPN é o resultado de uma mutação somática no glicano fosfatidilinositol classe A (PIGA), um gene ligado ao cromossoma X, cujo produto é necessário para a primeira fase na biossíntese da âncora GPI. Isto resulta na deficiência de proteínas inibitórias do complemento CD55 e CD59 que levam a hemólise crónica mediada pelo complemento dos eritrócitos deficientes de GPI bem como a ativação de plaquetas, monócitos e granulócitos.

O mecanismo de hemólise intravascular inicia com a atividade aumentada de C3 convertase na superfície dos eritrócitos como resultado da ausência de CD55 que por sua vez induz a ativação de C3, C5 e a via terminal do complemento, culminando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC – *membrane attack complex*). Em condições normais, a formação de MAC está sob controlo de CD59. A ausência de CD59 nos eritrócitos HPN leva à formação descontrolada de MAC que resulta na hemólise intravascular mediada pelo complemento.

A hemólise extravascular na HPN inicia com a opsonização aumentada de eritrócitos HPN pelos fragmentos de complemento, essencialmente C3d como resultado da ausência de CD55. Os eritrócitos opsonizados são destruídos e eliminados pelas células do sistema reticuloendotelial. A hemólise extravascular é frequentemente impercetível nos doentes com HPN não tratados. No entanto, a hemólise extravascular pode tornar-se no mecanismo primário de hemólise nos doentes tratados com o inibidor do complemento terminal, eculizumab.

O diagnóstico clínico da HPN deve ser confirmado por citometria de fluxo do sangue periférico para detetar a ausência ou deficiência grave de GPI-proteínas ancoradas (GPI-APs) em ≥ 2 linha.

De acordo com o *International PNH Interest Group* existem 3 categorias de doentes: (1) HPN clássico o qual inclui doentes com eventos trombóticos e hemolíticos; (2) HPN no contexto de outras doenças primárias da medula óssea, tais como a anemia aplástica e síndromes mielodisplásicas; e (3) HPN subclínico, no qual os doentes têm pequenos clones HPN, mas sem evidência clínica ou laboratorial de hemólise ou trombose.

As alterações e variações das manifestações clínicas associadas a esta doença são frequentemente graves e incapacitantes. Incluem diminuição do nível de hemoglobina (Hb), aumento do nível de lactato desidrogenase (LDH), fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, espasmos gastrointestinais, trombose, disfunção eréctil, dispneia, disfagia, doença renal, e falência da medula óssea. Se não forem tratados, os doentes com HPN correm risco acrescido de deterioração da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), mesmo apresentado manifestações ligeiras, e risco acrescido de morbilidade severa.

A maioria dos doentes com HPN apresentam elevada atividade da doença, insuficiência renal, fadiga, e requerem transfusões. Uma proporção de doentes sofre tromboembolismo (TE), a causa principal de mortalidade dos doentes com HPN. Consequentemente, reconhece-se que o HPN está associado a uma maior utilização dos recursos e custos dos cuidados de saúde.

Número de doentes estimados:

Considerando os estudos epidemiológicos na Dinamarca, Finlândia e Suécia, a incidência média estimada de novos casos varia de 1.74-2.53/1.000.000/ano.

Considerando esta estimativa, obtém-se cerca de 10-20 novos casos/ano, dos quais um número não quantificado, não necessita de tratamento.

Com base nestes dados, podemos concluir que poderão necessitar de tratamento cerca 5-10 doentes por ano.

Nota: de referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O tratamento com pegcetacoplan é vitalício, a menos que a descontinuação seja clinicamente indicada. O horizonte temporal mínimo para a aplicação das consequências do medicamento deverá ser de 10 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pegcetacoplan é uma molécula simétrica, composta por dois pentadecapeptídeos idênticos ligados covalentemente às extremidades de uma molécula linear de PEG. As frações peptídicas ligam-se ao C3 do complemento e exercem uma inibição ampla da cascata do complemento. Liga-se com elevada afinidade à proteína C3 do complemento e ao respetivo fragmento de ativação C3b, regulando deste modo a clivagem do C3 e a criação de moléculas efetoras a jusante da ativação do complemento. Na HPN, a hemólise extravascular é facilitada pela opsonização mediada pelo C3b, ao passo que a hemólise intravascular é mediada pelo MAC a jusante. O pegcetacoplan exerce uma regulação ampla da cascata do complemento, com ação proximal à formação de C3b e MAC controlando, assim, os mecanismos que provocam hemólise extravascular e intravascular.

Atualmente as alternativas disponíveis são: eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal; e ainda o transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos que, no entanto, dado os riscos elevados de morbilidade e mortalidade associados ao procedimento, deve ser ponderado apenas nos doentes que não respondem a eculizumab ou quando este medicamento não está disponível.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de pegcetacoplan.

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) sintomática com anemia após o tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, 3 meses	– pegcetacoplan	– eculizumab – melhor terapêutica de suporte

Termos de comparação**Tabela 2. Termos de comparação¹**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pegcetacoplan deve ser administrado apenas por via subcutânea. É administrado duas vezes por semana sob a forma de uma perfusão subcutânea de 1.080 mg com um sistema de bomba de perfusão com seringa comercialmente disponível que possa administrar doses até 20 ml. A dose de duas vezes por semana deve ser administrada no dia 1 e no dia 4 de cada semana de tratamento. O tratamento com pegcetacoplan é vitalício, a menos que a descontinuação seja clinicamente indicada.
	Medicamento comparador	O regime posológico de eculizumab na HPN, para doentes adultos (≥ 18 anos), consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida por uma fase de manutenção: Fase inicial: 600 mg de eculizumab administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas. Fase de manutenção: 900 mg de eculizumab administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) na quinta semana, seguida de 900 mg de eculizumab administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 – 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), a cada 14 ± 2 dias.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Pode ser administrado por um profissional de saúde ou ser administrado pelo doente ou prestador de cuidados seguindo as instruções adequadas.
	Medicamento comparador	Deve ser administrado por um profissional de saúde em contexto hospitalar. Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

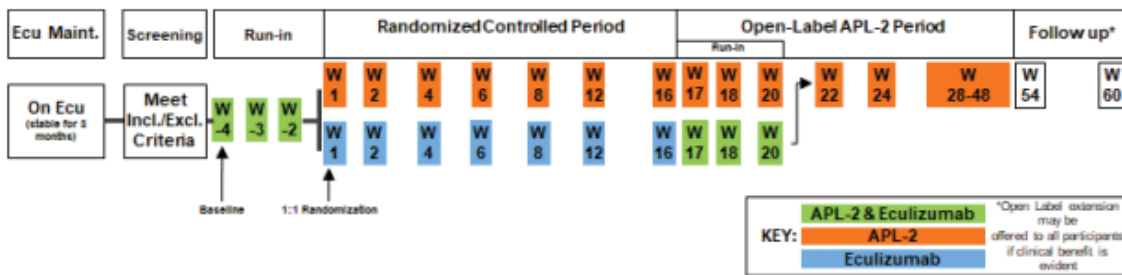
Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência Global	9	Crítico
Qualidade de Vida	9	Crítico
Número de transfusões	7	Crítico
Eventos trombóticos	7	Crítico
Nível de hemoglobina	6	Importante
Desidrogenase láctica (LDH)	4	Importante
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	crítico
Taxa de eventos adversos grau 3 e 4	7	crítico
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo PEGASUS, um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico (44 centros, Portugal não estava incluído), estratificado, sem ocultação, que avaliou o tratamento com pegcetacoplan comparativamente com eculizumab no tratamento de doentes com HPN que foram tratados com dose estável de eculizumab nos 3 meses anteriores, mas persistiam níveis de hemoglobina <10,5 g/dl, com objetivo principal definido como a evolução do nível de hemoglobina à semana 16. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Estudo PEGASUS²

Figura 1. Desenho do estudo PEGASUS



Abbreviations: APL-2 = pegcetacoplan; Ecu = eculizumab; Excl. = exclusion; Incl. = inclusion; W = Week.

Fonte: Extraído de referência 2

O estudo compreendeu uma fase de 4 semanas em que todos os doentes receberam tratamento com pegcetacoplan e eculizumab, um período controlado aleatório (RCP) de 16 semanas em que os doentes foram aleatorizados para receber tratamento com pegcetacoplan ou com dose atual de eculizumab, e um período aberto de 32 semanas (OLP) em que todos os participantes receberam pegcetacoplan.

Os principais critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de HPN sob terapêutica com eculizumab estável nos últimos 3 meses e Hg <10,5 g/dl; contagem de reticulócitos > 1 x do limite superior; plaquetas > 50 000/mm³; neutrófilos > 500/mm³; vacinação contra *N. meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B nos últimos

2 anos ou nos 14 dias após início do tratamento; mulheres sem possibilidade de engravidar ou com uso de contraceção; com índice de massa corporal (IMC) < 35 kg/m².

Os principais critérios de exclusão foram: apresentar infecção bacteriana ativa não resolvida dentro de uma semana do dia - 28 (início do período *Run In* - primeira dose de pegcetacoplan); doentes a receber tratamento com ferro, vitamina B12 ou eritropoietina exceto se a dose fosse estável nas 4 semanas prévias; deficiência hereditária de complemento; transplante de medula óssea prévio; reação de hipersensibilidade ou idiossincrática aos componentes dos produtos em investigação; participação noutro ensaio clínico; mulheres a amamentar; incapacidade de cooperar; doentes com as seguintes alterações cardíacas – história de síndrome de QT longo, *torsade de point*, síncope não explicada, síncope cardíaca não tratada, história de morte súbita familiar; antecedentes pessoais de doença coronária (enfarte agudo do miocárdio, intervenção coronária prévia, angina *pectoris* grau 2) AVC, internamento por insuficiência cardíaca congestiva nos últimos 3 meses, ou classificada com grau 2 pela NYHA; QT > 470ms ou PR > 280ms; bloqueio AV de 2 grau *Mobitz* II ou 2:1, bloqueio completo AV sem *pacemaker*; tratamento com antiarrítmicos classe 1 ou 3 ou arsénico, metadona, ondansetrom ou pentamidina; tratamento com outros fármacos que prolonguem a onda QT numa dose estável durante menos de 3 semanas antes da primeira avaliação; tratamento com ciprofloxacina, eritromicina ou azitromicina na semana antes da data de administração da primeira dose.

No final do período *Run in* os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 através de um sistema de resposta interativa, recebendo cada doente um número de aleatorização único, para receber 1.080mg de pegcetacoplan bissemanal ou a dose atual de eculizumab.

A aleatorização foi estratificada pelo número de transfusões realizadas nos últimos 12 meses antes do *screening* (<4 ou ≥4) e pela contagem de plaquetas no momento de *screening* (<100.000/mm³; ≥100.000/mm³).

Após o período de *screening*, os doentes selecionados eram incluídos na fase de tratamento do estudo. A fase tratamento decorreu em 3 partes: **Período *Run In*** – (4 semanas iniciais, basal até dia 1): em que todos os doentes receberam duas doses subcutâneas de pegcetacoplan (1.080 mg) concomitantemente à administração da dose prescrita de eculizumab. Este período teve um objetivo de segurança - evitar uma mudança abrupta de tratamento, e não o de avaliar tratamento duplo; **Período de tratamento aleatorizado** – (16 semanas, dia 1 até à semana 16): os doentes foram aleatorizados numa relação de

1:1 para receber pegcetacoplan em monoterapia ou eculizumab; **Período de *open-label*** – (32 semanas desde semana 16 até à semana 48): os doentes aleatorizados para pegcetacoplan continuam a receber doses bissemanais e doentes aleatorizados para eculizumab podiam rodar para pegcetacoplan após um período *Run in* de 4 semanas.

Após o final das 52 semanas de tratamento era proposto aos participantes a entrada num estudo de extensão *open-label*.

Os doentes eram avaliados presencialmente à semana 1, 2, 4, 6, 8, 12, e 16 para avaliação dos resultados de eficácia e segurança.

Durante o período de tratamento do estudo (Dia -28 até à semana 48) eram administradas transfusões se o valor de Hg fosse inferior a 7g/dl sem sintomas ou inferior a 9g/dl com sintomas. Se estes critérios não fossem atingidos e o investigador acreditasse que era necessária uma transfusão, deveria discutir esta opção com o promotor antes de a realizar. As transfusões, fora destes procedimentos, seriam consideradas uma violação de protocolo.

Tabela 4. Procedimentos do estudo PEGASUS

Study period	Screening	Run-in period			Randomized controlled period								Open-label period						Follow-up
Study Week	Up to -12 ^o	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 & 60	
Study Day	Up to -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 & 420	
Study Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 & 24	
Clinic Visit Window (+/- Days)	N/A	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7	
Informed Consent	X																		
Demographics	X																		
Medical and thrombosis history	X																		
Transfusion history	X ^a	X ^a																	
Inclusion/Exclusion ^a	X	X ^a																	
Vaccination ^b		X	X	X		X													
Physical examination ^c	X	X			X						X						X	X	
12-lead electrocardiogram ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pegcetacoplan administration ^e		Group 1 & 2			Group 1								Group 1 & 2						
Ecalzumab treatment		Group 1 & 2 ^g			Group 2 ^g								Group 2 ^g						
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital sign measurements ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinalysis ^h	X	X		X	X		X		X	X	X		X	X		X	X	X	
Blood ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacokinetics ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Anti-pegcetacoplan Ab assay ⁱ		X	X		X						X						X ^j	X	
Direct Antibody Test (Coombs)	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X	
Lactate dehydrogenase	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Study Week	Up to -12 ^o	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 & 60
Study Day	Up to -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 & 420
Study Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 & 24
Clinic Visit Window (+/- Days)	N/A	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7
Hematology and chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reticulocyte count	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Haptoglobin	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Coagulation profile ^l		X			X				X		X					X	X ^m	X ^m
Complement profile (C3, CH50, and AH50)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Flow cytometry for PNH and C3 deposition	X	X		X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	X	X
Plasma (free) hemoglobin	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Ferritin	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Pregnancy (B-HCG) or FSH ⁿ	X																	
Genotyping for Gilbert's Syndrome ^o	X																	
Urine pregnancy test ^p		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-Fatigue Scale		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LASA Scale		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EORTC QLQ-C30 Questionnaire		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense Investigational Product		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Return Investigational Product ^q			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de referência 2

As características demográficas dos doentes incluídos no estudo, no basal, eram equilibradas entre os dois braços do estudo. Mais de 50% dos doentes eram do sexo feminino (61,9%). A média de idades foi de 48,8 anos, similar entre braços de tratamento. A maioria dos doentes (78,8%) em ambos os braços de tratamento tinham menos de 65 anos de idade. 60% dos doentes eram de raça branca, 15% asiáticos e 76,3% hispânicos/latinos.

Tabela 5. Características demográficas dos doentes incluídos no estudo

	Statistics	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)
Age (years)	n	41	39	80
	Mean (SD)	50.2 (16.29)	47.3 (15.81)	48.8 (16.02)
≤65 years	n (%)	31 (75.6)	32 (82.1)	63 (78.8)
>65 years	n (%)	10 (24.4)	7 (17.9)	17 (21.3)
Sex				
Female	n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)	49 (61.3)
Male	n (%)	14 (34.1)	17 (43.6)	31 (38.8)
Race				
Asian	n (%)	5 (12.2)	7 (17.9)	12 (15.0)
Black or African American	n (%)	2 (4.9)	0	2 (2.5)
White	n (%)	24 (58.5)	25 (64.1)	49 (61.3)
Other	n (%)	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Not Reported	n (%)	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	2 (4.9)	1 (2.6)	3 (3.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	29 (70.7)	32 (82.1)	61 (76.3)
Not Reported	n (%)	10 (24.4)	6 (15.4)	16 (20.0)
Region				
APAC	n (%)	6 (14.6)	12 (30.8)	18 (22.5)
EU	n (%)	25 (61.0)	19 (48.7)	44 (55.0)
NA	n (%)	10 (24.4)	8 (20.5)	18 (22.5)
Weight (kg)	n	41	39	80
	Mean (SD)	75.86 (18.765)	74.60 (16.615)	75.25 (17.649)
Height (cm)	n	41	39	80
	Mean (SD)	167.72 (10.270)	169.06 (8.718)	168.37 (9.509)
BMI (kg/m ²)	n	41	39	80
	Mean (SD)	26.731 (4.3259)	25.898 (4.2683)	26.325 (4.2911)
<18.5	n (%)	0	0	0
≥18.5 - <25	n (%)	18 (43.9)	17 (43.6)	35 (43.8)
≥25 - <30	n (%)	13 (31.7)	15 (38.5)	28 (35.0)
≥30 - <35	n (%)	8 (19.5)	7 (17.9)	15 (18.8)
≥35	n (%)	2 (4.9)	0	2 (2.5)

Abbreviation: APAC = Asia-Pacific, EU = Europe, NA = North America, SD = Standard Deviation.

Notes: Age (years) collected on CRF is used. Because some countries do not allow the collection of race and ethnicity, there is a category of not reported for race and ethnicity. Australia, Japan, Russia, and South Korea are included in APAC; Belgium, France, Germany, United Kingdom, and Spain are included in EU; United States of America and Canada are included in NA.

Relativamente às características clínicas dos doentes incluídos no estudo, população com intenção de tratar (ITT), o tempo desde o diagnóstico era maior no braço eculizumab do que no braço pegcetacoplan (11,68 anos vs. 8,74 anos) e a dose de eculizumab usada era superior no braço pegcetacoplan (14 vs. 9 doentes com > 1200mg a cada 2 semanas). Os antecedentes de trombose eram superiores no braço de pegcetacoplan comparativamente com eculizumab (15 vs. 10).

Tabela 6. Características clínicas dos doentes no basal (análise da população ITT)

Characteristics	Statistics	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)
Time since diagnosis of PNH (years) to Day -28	N	41	39	80
	Mean (SD)	8.74 (7.364)	11.68 (9.582)	10.18 (8.592)
Duration (days) of treatment with eculizumab prior to Day -28	N	41	39	80
	Mean (SD)	1868.3 (1568.19)	1745.9 (1326.74)	1808.7 (1447.64)
Current eculizumab dosing level and dosing regimen				
Every 2 weeks intravenous 900 mg	n (%)	26 (63.4)	30 (76.9)	56 (70.0)
Intravenous 900 mg ^a	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)
Every 2 weeks intravenous 1200 mg	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)	21 (26.3)
Every 2 weeks intravenous 1500 mg	n (%)	2 (4.9)	0	2 (2.5)
Number of transfusions in the last 12 months prior to Day -28	N	41	39	80
	Mean (SD)	6.1 (7.26)	6.9 (7.72)	6.5 (7.45)
< 4	n (%)	20 (48.8)	16 (41.0)	36 (45.0)
≥ 4	n (%)	21 (51.2)	23 (59.0)	44 (55.0)
Platelet count at screening (/mm ³)	N	41	39	80
	Mean (SD)	166.6 (98.28)	146.9 (68.81)	157.0 (85.24)
<100,000 (count/mm ³)	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)	21 (26.3)
≥100,000 (count/mm ³)	n (%)	29 (70.7)	30 (76.9)	59 (73.8)
Time (days) since last transfusion prior to Day -28	N	31	28	59
	Mean (SD)	67.6 (68.01)	73.4 (96.27)	70.4 (81.95)
Hemoglobin level (g/dL)	N	41	39	80
	Mean (SD)	8.69 (1.075)	8.68 (0.886)	8.69 (0.982)
ARC (10 ⁹ cells/mL)	N	41	39	80
	Mean (SD)	217.52 (74.964)	216.15 (69.136)	216.85 (71.729)
LDH level (U/L)	N	41	39	80
	Mean (SD)	257.48 (97.648)	308.64 (284.842)	282.42 (210.991)
Haptoglobin level (g/L)	N	41	39	80
	Mean (SD)	0.144 (0.1253)	0.125 (0.1163)	0.135 (0.1206)
Total bilirubin level (μmol/L)	N	41	39	80
	Mean (SD)	42.52 (31.465)	40.51 (26.639)	41.54 (29.045)

Aspaveli (Pegcetacoplan)

Indirect bilirubin level (µmol/L)	N	41	39	80
	Mean (SD)	34.65 (28.492)	32.89 (22.967)	33.80 (25.798)
Total FACIT-Fatigue score	N	41	38	79
	Mean (SD)	32.16 (11.380)	31.55 (12.513)	31.87 (11.865)

^aDosed once every 11 days.

Notes: All baseline laboratory values except hemoglobin are the average of values recorded prior to dosing with pegcetacoplan at Day -28 using central Lab. The average baseline value for hemoglobin (Hb) includes local and central laboratory values assessed prior to first dose of pegcetacoplan at Day -28.

Baseline of FACIT-Fatigue score is the last available, nonmissing observation prior to first pegcetacoplan administration.

If the laboratory results were collected as <= or >= a numeric value, 0.0000000001 was subtracted or added, respectively, to the value.

Day -28 is the first date of pegcetacoplan during the run-in period for the study.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

O **Período de tratamento aleatorizado** – (16 semanas, dia 1 até à semana 16) em que os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receber pegcetacoplan em monoterapia ou eculizumab, permite obter resultados comparativos entre as duas intervenções.

A medida de resultado primária foi definida como a variação do nível de Hg desde o basal até à semana 16, censurada para transfusões. O basal foi definido como a média das medições antes da primeira dose de pegcetacoplan no início do período *run in*.

As medidas de resultado secundárias foram: evitamento de transfusões à semana 16; variação desde a basal na: contagem de reticulócitos, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; variação do nível de LDH, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; variação na escala FACIT-*Fatigue*, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; variação da Hg sem transfusões (sim/não – aumento >1g/dl à semana 16 desde a basal); normalização dos reticulócitos na ausência de transfusões (sim/não – contagem normalizada à semana 16); normalização da Hg sem transfusões (sim/não – valor normal à semana 16); variação do nível de bilirrubina indireta, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; variação do nível de haptoglobina, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; alteração na escala linear analógica, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; alteração na escala EORTC QLQ-C30, excluindo dados antes do período de tratamento aleatorizado; número de unidades transfundidas durante o período de tratamento aleatorizado.

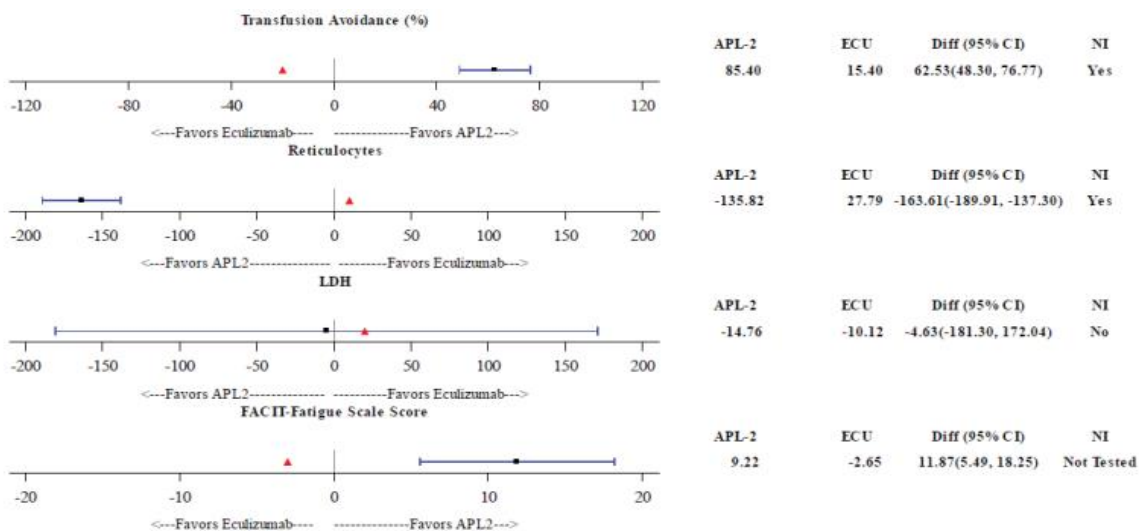
Análise estatística

A avaliação por intenção de tratar (ITT) incluiu todos os doentes aleatorizados avaliados no grupo de alocação. A avaliação de segurança incluiu todos os doentes atribuídos a um grupo e que receberam pelo menos uma dose do fármaco em estudo. Estimou-se que seria necessário aleatorizar 70 doentes para detetar uma diferença de 1g/dl entre os tratamentos em estudo, com um poder de 90%, e um nível de significância bilateral de 5%. Por norma a medição no basal foi calculada através da média das medições antes do início de tratamento com pegcetacoplan (dia – 28).

Os doentes que receberam uma transfusão tiveram os seus valores de Hg, reticulócitos, LDH, bilirrubina, haptoglobina, score FACIT-Fadiga, score LASA e QLQ-C30 censurados daí em diante.

Os objetivos secundários foram testados de forma hierárquica após o significado estatístico ter sido atingido para a medida de resultado primária. Inicialmente foi realizado teste de não inferioridade e posteriormente, a superioridade foi testada sequencialmente para evitamento de transfusões, contagem de reticulócitos, LDH, score de FACIT-Fatigue.

Tabela 7. Cenários estatísticos de margens de não inferioridade para evitamento de transfusões, contagem de reticulócitos, LDH, score de FACIT-Fatigue (análise da população ITT)



Note: Red triangle represents NI margin, black square represents mean.
 Abbreviations: LS mean = least squares mean
 Transfusion avoidance (TA)—noninferiority (NI) test (2.5% level) using a NI margin of -20% for the difference between proportions.
 Change from Baseline to Week 16 in ARC—NI test (2.5% level) using a NI margin of +10.
 Change from Baseline to Week 16 in LDH—NI test (2.5% level) using a NI margin of +20.
 Change from Baseline to Week 16 in FACIT-Fatigue score—NI test (2.5% level) using a NI margin of -3.

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

Foram avaliados 102 doentes, 21 dos quais não cumpriam os critérios de seleção. Um doente completou e passou o período de *screening*, mas não entrou em nenhum dos períodos subsequentes. Entre 14 de junho de 2018 e 14 de novembro de 2019, foram randomizados 80 doentes, 41 para o braço pegcetacoplan e 39 para o braço eculizumab.

Tabela 8. População incluída nas análises

Analysis Population	Pegcetacoplan (N = 41) n (%)	Eculizumab (N = 39) n (%)	Total (N = 81) n (%)
Run-in set	NA	NA	80 (98.8)
Intent-to-treat set	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Safety set	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Modified ITT set (mITT)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Per-protocol set (PP)	36 (87.8)	35 (89.7)	71 (88.8)
Completer set	37 (90.2)	38 (97.4)	75 (93.8)
Pharmacokinetic set	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Pharmacodynamic set	41 (100)	39 (100)	80 (100)

Abbreviation: NA = not applicable

Note: Subject 01002001 passed the screening period but did not enroll in any additional study periods.

Fonte: Extraído de referência 2

Medida de eficácia comparativa

Necessidade de transfusões (semana 16)

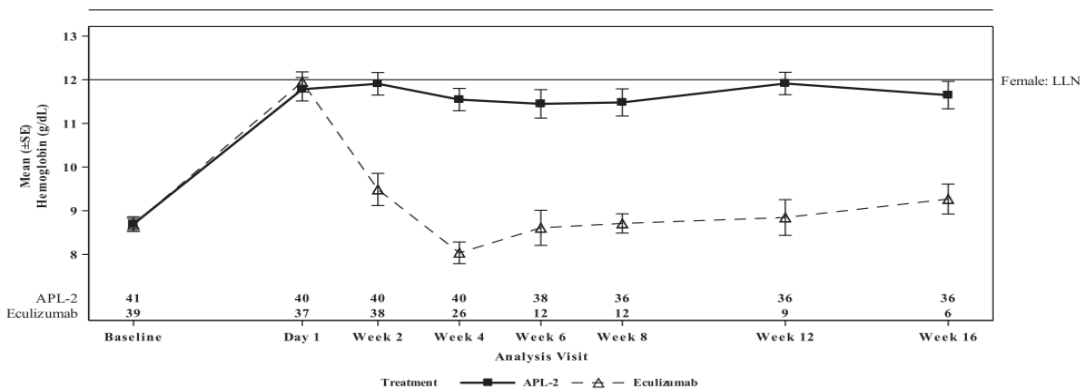
No final da semana 16, 35 doentes (85,4%) no braço pegcetacoplan não tinham sido transfundidos comparativamente com 6 doentes (15,4%) no braço eculizumab, diferença de riscos 0,63 IC 95% 0,48 a 0,77.

Até à semana 48 não foram realizadas transfusões em 73% dos doentes sob pegcetacoplan. Apesar de não ser possível uma comparação com outro tratamento, apenas 25% dos doentes tinham estado sem necessidade de transfusões no ano antes do início do estudo³.

Variação do nível de Hg (semana 16)

A variação de Hg no braço pegcetacoplan, desde a basal até à semana 16, foi de 2,37 g/dl versus -1,47 g/dl no braço eculizumab, traduzindo uma diferença estatisticamente significativa de 3,84 g/dl, IC 95%, 2,33 a 5,34; p < 0,0001.

Figura 2. Variação no valor da Hg até semana 16 (censurada para transfusões)



Baseline is the average of measurements recorded before taking the first dose of pegcetacoplan, which will include local and central laboratory values during the screening period.
 For PRBC transfusion and withdrawal from the study: all measurements after the ICE events were be set to missing.
 The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Female is [12, 16]
 The normal range of central Hemoglobin (g/dL) for Male is [13.6, 18]
 The normal range of local Hemoglobin (g/dL) is [11.2, 18]

Fonte: Extraído de referência 2

Na semana 16, após censura dos doentes transfundidos, permaneciam no braço eculizumab apenas 6 doentes e 36 no grupo de pegcetacoplan.

Após análise de sensibilidade, sem censura dos doentes transfundidos, a diferença entre braços manteve-se favorável a pegcetacoplan, 2,69 g/dl, IC 95%, 1,99 a 3,38, com significado estatístico.

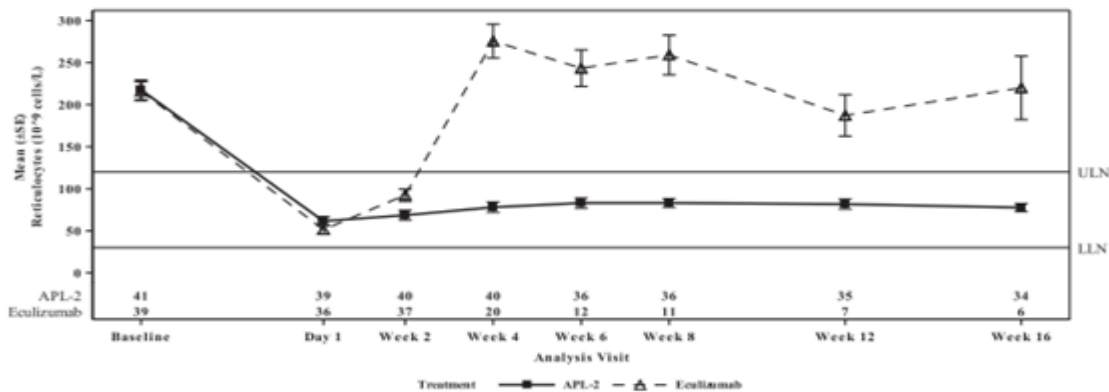
No braço pegcetacoplan uma maior proporção de doentes atingiu um aumento no valor da Hg de pelo menos 2 g/dl (61% vs. 0%), normalização no valor da Hg (34% vs. 0%), e estabilização do valor da Hg (85% vs. 15%), na análise censurada para transfusões, comparativamente com o braço eculizumab.

Na semana 48 o aumento de hemoglobina obtido à semana 16 mantinha-se relativamente estável. Os doentes aleatorizados para eculizumab que, entretanto, iniciaram tratamento com pegcetacoplan obtiveram aumentos de Hg similares³.

Varição dos níveis de LDH (semana 16)

A variação dos níveis de LDH no braço pegcetacoplan foi de $-14,76 \pm 43$ U/L e de $-10,12 \pm 71$ U/L no braço eculizumab, para uma diferença na média dos mínimos quadrados de $-4,63$ U/L, IC 95%, $-181,30$ a $172,04$, não tendo sido atingido o critério de não inferioridade para esta medida.

Figura 3. Média de variação de LDH na semana 16 (censurada para transfusões)



Baseline is the average of available measurements records from central labs prior to taking the first dose of pegcetacoplan.
 For PRBC transfusion and withdrawal from the study: all measurements after the ICE events were set to missing.
 The normal range of central Reticulocyte (10^9 cells/uL) is [30, 120]

Fonte: Extraído de referência 2

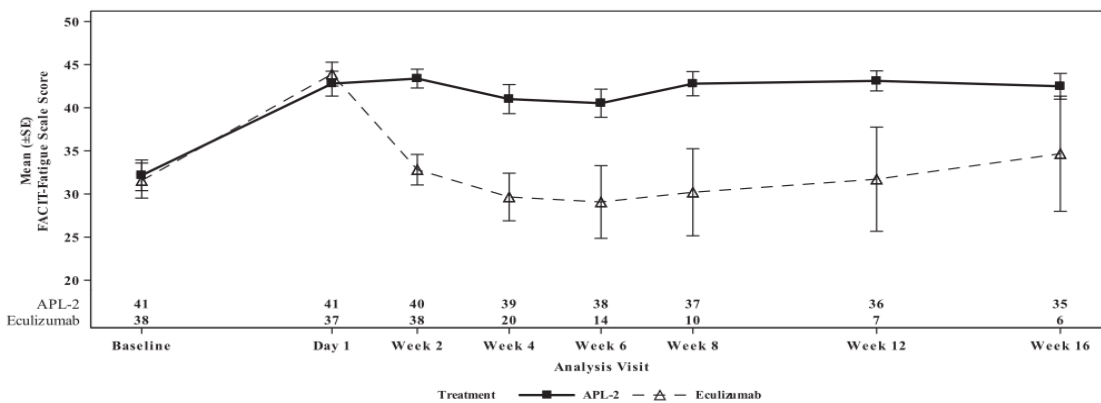
Qualidade de Vida

A variação da qualidade de vida avaliada pela escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core Module, version 3* (EORTC QLQ-C30), à semana 16, foi avaliada excluindo os dados antes do período de tratamento aleatorizado. Um valor positivo numa escala de estado de saúde e funcionamento significa melhoria, nas escalas de sintomas a melhoria é indicada por um valor negativo. No braço pegcetacoplan verificou-se uma melhoria em todas as escalas funcionais. Na semana 16 a média foi de 71,67 enquanto no braço eculizumab ocorreu um decréscimo ligeiro para 51,67, com uma diferença de médias de 18,62 para um IC 95% de 0,12 a 37,13.

A variação da qualidade de vida avaliada pela variação dos *scores* da escala relacionada com fadiga (FACIT – *Fatigue*), pode variar entre 0-52, com os resultados mais elevados a indicar melhor qualidade de vida. Uma elevação de 3 pontos na escala é tida como clinicamente significativa. Não foi realizado o teste de não inferioridade devido a esta não ter sido alcançada no resultado de LDH.

Na semana 16 a média numérica indicava uma diferença de 11,9 pontos com IC 95% 5,5 a 18,3, favorecendo o braço pegcetacoplan. Os resultados foram inferiores no braço eculizumab após a segunda semana de tratamento

Figura 4. Média (+/- DP) Score FACIT-Fadiga até à semana 16 (censurada para transfusões)



Baseline is the last available, nonmissing observation prior to first study drug administration. For PRBC transfusion and withdrawal from the study: all measurements after the ICE events were set to missing.

Fonte: Extraído de referência 2

Na semana 48 ambos grupos tinham *scores* de FACIT-*Fatigue* semelhantes (PEG-PEG: 40,6 e ECU-PEG: 42,5). Após a semana 17 o grupo ECU-PEG mostrou uma melhoria de 13,2 pontos³.

Medidas de segurança comparativa

A análise de segurança do estudo incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose (total ou parcial) de qualquer um dos tratamentos em estudo, num total de 41 doentes tratados com pegcetacoplan e 39 doentes tratados com eculizumab.

Aspaveli (Pegcetacoplan)

No braço pegcetacoplan, 28 doentes (68,3%) receberam 32 perfusões, 3 doentes (7,3%) 33 perfusões, e 1 (2,4%) 34 perfusões. A maioria dos doentes no braço eculizumab (37 doentes; 94,9%) receberam 8 perfusões.

Tabela 9. Disposição dos doentes (Análise de Segurança)

	Statistics	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Total (N = 80)
Received at Least One Dose of Study Drug	n (%)	41 (100)	39 (100)	80 (100)
Completed week 16 Treatment	n (%)	38 (92.7)	39 (100)	77 (96.3)
Withdrawn from Study Treatment	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
> Day 1 to Week 16 (RCP)	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
Primary Reason for Withdrawal from Study Treatment				
Adverse Event	n (%)	3 (7.3)	0	3 (3.8)
Withdrawn from Study	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)
> Day 1 to Week 16 (RCP)	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)
Primary Reason for Withdrawal from Study				
Adverse Event	n (%)	1 (2.4)	0	1 (1.3)

Note: Day -28 is the first date of pegcetacoplan during the run-in period for the study. Two subjects (01001002 and 05003006) did not have a viable hemoglobin result at Week 16 but did not discontinue study treatment early.
Source: [Table 14.1.2.3](#).

Fonte: Extraído de referência 2

Eventos adversos (importante)

Os eventos adversos (EA) de qualquer grau, foram notificados em 36 doentes (87,8%), no braço pegcetacoplan, sendo os mais comuns: reações no local da injeção (36,6%), diarreia (22%), hemólise de novo (10%), cefaleias (7%) e fadiga (5%). Relativamente ao braço eculizumab, foram notificados EA de qualquer grau em 34 doentes (87,2%), sendo os mais frequentes: cefaleias (23%), hemólise de novo (23%), fadiga (15%), reações no local da injeção (2,6%) e diarreia (3%).

16 doentes (39,0%) no braço pegcetacoplan e 7 doentes (17,9%) no braço eculizumab, experimentaram EA relacionados com o tratamento em estudo.

9 doentes no braço pegcetacoplan (22%) e 15 doentes (38,5%) no braço eculizumab experimentaram EA de intensidade moderada ou alta.

Foram reportadas infeções e infestações em 29,3% e 25,6% dos doentes no braço pegcetacoplan e eculizumab, respetivamente.

Eventos adversos graves (crítico)

Os EA de grau 3 ou superior ocorreram, no braço de pegcetacoplan em 17% dos doentes, sendo o mais comum a hemólise (5%) e no braço de eculizumab ocorreram em 15% dos doentes, sendo o mais frequente a hemólise (3%).

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítico)

No braço pegcetacoplan 3 doentes descontinuaram tratamento por toxicidade e nenhum doente descontinuou tratamento no braço eculizumab.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (9) Crítico

Não foram apresentados resultados comparativos para esta medida de resultado.

Conseqüentemente não ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan em comparação com eculizumab em relação à sobrevivência global.

Qualidade de Vida (9) Crítico

No braço pegcetacoplan verificou-se uma melhoria em todas as escalas funcionais da escala EORTC QLQ-C30. Na semana 16 a média foi de 71,67 enquanto no braço eculizumab ocorreu um decréscimo ligeiro para 51,67, com uma diferença de médias de 18,62 para um IC 95% de 0,12 a 37,13.

Esta medida de resultado foi uma medida exploratória, num estudo aberto. Considera-se a evidência baixa, o que significa baixa confiança no resultado.

Número de transfusões (7) Crítico

No final da semana 16, 35 doentes (85,4%) no braço pegcetacoplan não tinham sido transfundidos comparativamente com 6 doentes (15%) no braço eculizumab, diferença de riscos 0,63 IC 95% 0,48 a 0,77.

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação ao número de transfusões.

Eventos trombóticos (7) Crítico

A incidência de eventos tromboembólicos foi avaliada como *outcome* de segurança, nenhum doente teve um evento tromboembólico em ambos os braços de tratamento.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação a eventos trombóticos.

Nível de hemoglobina (6) Importante

A variação de Hg no braço pegcetacoplan, desde a basal até à semana 16, foi de 2,37 g/dl *versus* -1,47 g/dl no braço eculizumab, traduzindo uma diferença estatisticamente significativa de 3,84 g/dl, IC 95%, 2,33 a 5,34; $p < 0,0001$.

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação ao nível de hemoglobina.

Desidrogenase láctica (LDH) (4) Importante

A variação dos níveis de LDH no braço pegcetacoplan foi de $-14,76 \pm 43$ U/L e de $-10,12 \pm 71$ U/L no braço eculizumab, para uma diferença na média dos mínimos quadrados de $-4,63$ U/L, IC 95%, $-181,30$ a $172,04$, não tendo sido atingido o critério de não inferioridade para esta medida.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação ao nível de hemoglobina.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (8) crítico

No braço pegcetacoplan 3 doentes descontinuaram tratamento por toxicidade e nenhum doente descontinuou tratamento no braço eculizumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação a taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

Taxa de eventos adversos grau 3 - 4 (7) crítico

Os EA de grau 3 ou superior ocorreram, no braço de pegcetacoplan em 17% dos doentes e em 15% dos doentes no braço eculizumab. O EA mais comum foi hemólise (5%) no braço pegcetacoplan e (3%) no braço de eculizumab.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação a EA de grau 3-4.

Taxa de eventos adversos (6) Importante

Os eventos adversos (EA) de qualquer grau, foram notificados em 36 doentes (87,8%), no braço pegcetacoplan e em 34 doentes (87,2%) no braço eculizumab. No braço pegcetacoplan os EA mais comuns foram: reações no local da injeção (36,6%), diarreia (22%), hemólise de novo (10%), cefaleias (7%) e fadiga (5%) e no braço eculizumab: cefaleias (23%), hemólise de novo (23%), fadiga (15%), reações no local da injeção (2,6%) e diarreia (3%).

Ficou demonstrado o benefício adicional de pegcetacoplan, em comparação com eculizumab, em relação ao EA hemólise de novo, cefaleias e fadiga, mas não relativamente a reações relacionadas com a perfusão e diarreia.

7. Qualidade da evidência submetida

O estudo PEGASUS foi realizado sem ocultação, a certeza da evidência foi diminuída para moderada por esse facto. Este aspeto torna-se particularmente importante nas avaliações subjetivas, pelo que nessas medidas de resultado a certeza da evidência foi considerada como baixa.

Tabela 10. Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA		1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	baixa	1
Nº de transfusões	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos trombóticos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Nível de hemoglobina	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	1
Nível de LDH	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	alta	1
Taxa de Eventos adversos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de Eventos adversos G3-4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A análise do estudo PEGASUS permitiu a comparação direta da eficácia e segurança relativas entre pegcetacoplan face a eculizumab, obtendo-se melhores resultados com a intervenção face ao comparador.

A medida de resultado primária, do ensaio clínico, foi a variação do nível de Hb desde a basal até à semana 16, censurada para transfusões, que foi significativamente maior no grupo de intervenção em relação ao controlo (IC 95%: 2,33 a 5,34; $p < 0,0001$). As medidas de resultado secundárias incluíram *outcomes* críticos como a qualidade de vida e a necessidade de transfusões, os quais também favoreceram a intervenção. O perfil de segurança do medicamento foi considerado manejável.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para 'qualidade de vida' e como moderada para todas as outras medidas de resultado.

Não é possível quantificar o VTA face à totalidade dos comparadores definidos na matriz por se revelar inviável a realização de comparações diretas ou indiretas com o comparador melhores cuidados de suporte.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de pegcetacoplan (Aspaveli) no “tratamento de doentes adultos com hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) com anemia após o tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, 3 meses” face a eculizumab e melhores cuidados de suporte.

Considera-se que existe indicação de VTA não quantificável face ao comparador eculizumab, traduzindo-se em melhores resultados em relação a qualidade de vida e de eficácia como necessidade de transfusões e nível de hemoglobina e um perfil de segurança manejável.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- No estudo PEGASUS, no final da semana 16, 35 doentes (85,4%) no braço pegcetacoplan não tinham sido transfundidos comparativamente com 6 doentes (15,4%) no braço eculizumab, diferença de riscos 0,63 IC 95% 0,48 a 0,77.
- A variação de Hg no braço pegcetacoplan, desde a basal até à semana 16, foi de 2,37 g/dl versus -1,47 g/dl no braço eculizumab, traduzindo uma diferença estatisticamente significativa de 3,84 g/dl, IC 95%, 2,33 a 5,34; $p < 0,0001$.
- o pegcetacoplan mostrou superioridade em relação a qualidade de vida. Na semana 16 a média foi de 71,67, enquanto no braço eculizumab ocorreu um decréscimo ligeiro para 51,67, com uma diferença de médias de 18,62 para um IC 95% de 0,12 a 37,13
- Os EA de grau 3 ou superior ocorreram, no braço de pegcetacoplan em 17% dos doentes e em 15% dos doentes no braço eculizumab.
- O perfil de segurança do medicamento foi considerado manejável.

A evidência submetida (estudo PEGASUS) foi classificada como tendo qualidade baixa a moderada, sendo que o resultado de qualidade de vida deve ser analisado com maior cautela por se tratar um estudo aberto.

Não foi possível quantificar o VTA face a melhores cuidados de suporte, por não ter sido submetida evidência comparativa relativa a este comparador.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Aspaveli (pegcetacoplan) não é superior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Aspaveli (Pegcetacoplan) foi submetido a avaliação prévia no *“tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) com anemia após o tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, 3 meses”* face a eculizumab e melhores cuidados de suporte, tendo-se considerado que existe indicação de VTA não quantificável face ao comparador eculizumab, traduzindo-se em melhores resultados em relação a qualidade de vida e de eficácia como necessidade de transfusões e nível de hemoglobina e um perfil de segurança manejável.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

APL2-302 Clinical Study Report – “A phase 3, randomized, multicenter, open-label, active-comparator controlled study to evaluate the efficacy and safety of Pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) - Week 16 analysis”

Latour R.P. et al, Pegcetacoplan *versus* eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial, *Lancet Haematol* 2022; 9: e648–59.