

SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

ALINE DO NASCIMENTO – CONSULTORA TÉCNICA DGITIS/SCTIE/MS

REVISÃO INTERNA

ANA CAROLINA DE FREITAS LOPES – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LAIS LESSA NEIVA PANTUZZA – MINISTÉRIO DA SAÚDE
POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES – MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

MARISA SANTOS – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC-RJ)

PROJETO GRÁFICO

LEO GALVÃO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
PATRICIA GANDARA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

A DOENÇA	3
TRATAMENTO	4
ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	5
MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA CLÍNICA.....	6
A. INIBIDORES DE COMPLEMENTO PELA VIA CLÁSSICA C3 e C5	6
1) Eculizumabe biossimilar	6
2) Crovalimabe	7
3) Nomacopan.....	8
4) Pegcetacoplan	9
5) Pozelimabe.....	10
6) Ravulizumabe	11
7) Tesidolumabe.....	13
8) Zilucoplan	14
B. INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR D	14
1) Danicopan.....	14
2) ACH-0145228	16
3) BCX9930	16
C. INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR B	16
1) Iptacopan	16
INFORMAÇÕES ADICIONAIS	26
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE 1	34

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes (em fase 2 ou superior de pesquisa clínica) para o tratamento de Hemoglobínúria Paroxística Noturna. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

A DOENÇA

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica caracterizada por um defeito intrínseco da membrana eritrocitária. A doença se apresenta clinicamente com vários sintomas, entre os quais se destacam a anemia hemolítica e a hemoglobinúria, além de fadiga e falta de ar^{1,2}. O nome da doença decorre da liberação de hemoglobina na urina, sendo notada, principalmente, por coloração marrom-escura na primeira urina da manhã, consequência da destruição de eritrócitos³.

A causa da HPN está relacionada a uma mutação do gene fosfatidilinositolglicana classe-A – (PIG-A) das células tronco hematopoiéticas, causando o bloqueio da síntese do fosfolípido glicosilfosfatidilinositol, responsável pela ancoragem de proteínas à membrana plasmática. Por consequência dessa mutação, ocorre a não aderência de proteínas à membrana plasmática das células eritrocitárias, como as proteínas reguladoras do sistema complemento CD55 (fator acelerador da degradação das convertases do complemento) e CD59 (inibidor da lise de membrana). Deste

modo, há uma sensibilidade das células eritrocitárias à ação do sistema complemento^{3,4,5}.

O sistema complemento é responsável pela resposta do sistema imune inato e pode ser ativado por meio de três vias distintas: a via clássica, a via da lecitina e a via alternativa. As três vias atuam com modelos diferentes de cascatas e resultam na ativação das convertases das proteínas C3 e C5, estimulando a liberação de histamina, basófilos, mastócitos e formação de complexo de ataque de membrana que levam a lise das células eritrocitárias^{3,5}.

Apesar de a doença ser bem descrita no mundo, sua exata prevalência não é conhecida, incluindo no Brasil. Estima-se que ocorra em 1 de cada 80.000 habitantes na França e 1 de cada 62.500 habitantes na Grã-Bretanha. Uma maior frequência é sugerida para o sudeste da Ásia e o Extremo Oriente⁶. Ocorre igualmente entre homens e mulheres, principalmente na população com idade mediana entre 35 e 40 anos, sendo os casos menos frequentes em crianças e adolescentes^{7,8}.

O diagnóstico é baseado em achados clínicos e testes laboratoriais como: teste de Ham e imunofenotipagem por citometria de fluxo e biologia molecular (estudo do gene PIG-A), entre outros⁹. A hemólise intravascular se caracteriza com achados de reticulocitose, concentração

alta de lactato desidrogenase sérica (LDH) e bilirrubina indireta, e concentração baixa de haptoglobina sérica¹⁰. Outros detalhes do processo de diagnóstico podem ser consultados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Hemoglobinúria Paroxística Noturna⁹, publicado em 2019.

TRATAMENTO

As opções de tratamento para HPN permaneceram limitadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e manejo dos sintomáticos e das complicações, até o desenvolvimento do anticorpo monoclonal humanizado eculizumabe. O medicamento é direcionado à proteína C5 da cascata do complemento e impede a lise dos eritrócitos. Assim, a ação do eculizumabe resulta em uma inibição sustentada da hemólise mediada pelo complemento em quase todos os pacientes com HPN¹¹. Novos medicamentos e biossimilares do eculizumabe estão em desenvolvimento, com alvo para diferentes vias de inibição da ação do sistema complemento.

Em 20 de Novembro de 2019, foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, por meio na Portaria Conjunta SCTIE/SAES nº 18/2019. O PCDT preconiza duas abordagens terapêuticas para o tratamento (farmacológica e não-farmacológica) com o objetivo de reduzir a hemólise intravascular, tratar e prevenir episódios tromboembólicos e outras complicações

associadas à doença⁹. A abordagem não-farmacológica compreende a transfusão sanguínea e o transplante de células-tronco hematopoiéticas. A escolha vai depender dos riscos envolvidos de acordo com as características clínicas e individuais do paciente. Como exemplo, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é recomendado apenas para os pacientes com fatores de risco de pior evolução da doença, como nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves⁹.

Para a abordagem terapêutica farmacológica, o PCDT orienta o uso de medicamentos com o objetivo de atenuar a anemia, prevenir episódios tromboembólicos e melhorar a qualidade de vida. Assim, são recomendados no PCDT os tratamentos para a hemólise intravascular com o eculizumabe, suplementação de ácido fólico e ferro e os anticoagulantes⁹.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal que age como inibidor do complemento terminal, ligando-se de forma específica e com alta afinidade à proteína C5, e deste modo age inibindo a hemólise intravascular. A

suplementação de ácido fólico e ferro são recomendadas devido à hemoglobinúria e hemossiderinúria, além da utilização de anticoagulantes devido a trombofilia que ocorre em alguns pacientes com HPN^{9,10}.

A revisão sistemática da Cochrane com os estudos publicados do ensaio clínico randomizado TRIUMPH com o eculizumabe demonstram que o medicamento é eficaz no tratamento de pacientes com HPN clássica, demonstrando uma redução da hemólise intravascular crônica e estabilização dos níveis de hemoglobina acima do limite definido em 49% dos pacientes, apesar das limitações do estudo. Além disso, observou-se uma menor necessidade de transfusão e melhora na qualidade de vida no grupo eculizumabe comparado ao placebo¹².

Quanto à segurança, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa para os eventos adversos graves devido à ocorrência de uma pequena quantidade em ambos os grupos: 9,3% (4/43) no grupo eculizumabe versus 20,4% (9/44) no grupo placebo (Risco Relativo = 0,45, IC 95% 0,15 a 1,37; $p = 0,16$, total de 87 participantes). O estudo foi classificado com qualidade baixa a moderada devido a limitações do desenho e execução, além do número limitado de pacientes incluídos^{9,12}.

Outro medicamento da mesma classe do eculizumabe com registro

ativo no Brasil é o ravulizumabe. O ravulizumabe, também conhecido pelos nomes de ALXN-1210, ALXN-5500 e seu nome comercial Ultomiris®, é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês. Sua molécula foi projetada, a partir do eculizumabe, para ter uma meia-vida terminal quatro vezes maior, permitindo, assim, um intervalo de doses mais longo^{13,14}. Atua como um inibidor do complemento terminal e se liga à proteína C5 com alta afinidade, inibindo, assim, sua clivagem em C5a (anafilatoxina pró-inflamatória) e C5b (subunidade inicial do complexo terminal do complemento – C5b-9). O resultado dessa ação previne a geração do complexo terminal do complemento C5b9, o que inibe a hemólise intravascular mediada pelo complemento em pacientes com HPN¹⁵.

O medicamento foi registrado para HPN na agência FDA em junho de 2018¹⁶ e na EMA em julho de 2019¹⁷. Em ambas as agências, o medicamento recebeu primeiramente a designação de medicamento órfão em 2017 e 2016, respectivamente^{16,18}.

No Brasil¹⁹, o medicamento foi registrado para a mesma indicação em setembro de 2019, por meio da Resolução-RE nº 2.416 de 29 de agosto de 2019, classificado como “outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica”,

na apresentação farmacêutica injetável com concentração de 10 mg/ml em frasco de 30 ml. Até setembro de 2021, a empresa detentora do registro não havia solicitado a definição de preço do ravulizumabe junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Cabe apontar que a empresa Alexion Farmacêutica detém o registro sanitário tanto do eculizumabe quanto do ravulizumabe.

Em maio de 2021, o NICE recomendou o uso do ravulizumabe como uma opção para o tratamento da HPN em adultos, nas seguintes indicações²⁰:

- pacientes com hemólise e sintomas clínicos sugerindo alta atividade da doença, ou;
- pacientes cuja doença está clinicamente estável após o uso de eculizumabe por pelo menos 6 meses.

De acordo com o relatório de recomendação, a empresa fornecerá um desconto simples por meio de um acordo comercial confidencial para o National Health Service (NHS)²⁰.

Até a data de pesquisa, havia seis ensaios clínicos em andamento no mundo nas fases 1/2, 2, 3 e 4 avaliando medicamentos para o tratamento da HPN, com finalizações previstas até 2025, conforme apresentado no quadro 1.. As pesquisas estão em fases avançadas, com quatro deles com resultados parciais publicados.

O estudo 103 (NCT02598583) é um estudo de fase 1 e 2, aberto com braço único. O estudo 201 (NCT02605993) é um estudo de fase 2, aberto com braço único. Os estudos 301 (NCT02946463) e 302 (NCT03056040) são estudos de fase 3, randomizados, multicêntricos, abertos e controlados com eculizumabe. As características dos estudos são apresentadas no quadro 1.

O estudo 103 (NCT02598583), em andamento desde novembro de 2015, tem o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, tolerância, farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade de duas doses intravenosas do ravulizumabe (900 mg a cada 4 semanas e 1800 mg a cada 4 semanas) administradas em participantes com HPN que não foram previamente tratados com um inibidor do complemento. Os resultados parciais publicados mostraram que o tratamento com ravulizumabe produziu reduções rápidas e sustentadas dos níveis plasmáticos de lactato desidrogenase no oitavo dia de uso para ambas as doses, com redução em torno de 85%. A maior redução consistente foi para o grupo com a maior dose de ravulizumabe, no qual foram obtidas medidas menores que 1,5 o limite superior normal. Não houve casos de hemólise nos dois grupos^{13,21}.

O estudo 201 (NCT02605993), em andamento desde janeiro de 2016, deu continuidade ao estudo

anterior e tem o objetivo de avaliar a segurança, tolerância e eficácia de diferentes doses do ravulizumabe em pacientes sem tratamento prévio. Consistente com os resultados do Estudo 103, houve redução rápida e sustentada de lactato desidrogenase nos primeiros oito dias de tratamento^{13,22}.

Em ambos os estudos, o ravulizumabe foi bem tolerado, sendo dor de cabeça o evento mais frequentemente relatado como evento adverso global (43,6%) e como evento adverso relacionado ao tratamento (15,4%). Sem considerar as infecções meningocócicas, todos os eventos relacionados ao tratamento ocorreram em apenas um paciente¹³.

O estudo 301 (NCT02946463), em andamento desde dezembro de 2016, tem o objetivo principal de avaliar a não-inferioridade do ravulizumabe em comparação ao eculizumabe em participantes adultos com HPN, sem tratamento prévio com inibidor de complemento²³. Os resultados parciais publicados mostraram que o ravulizumabe não é inferior ao eculizumabe para os desfechos primários e secundários¹⁴:

- Evitar a realização de transfusão: 73,6% para ravulizumabe versus 66,1% para eculizumabe; diferença de 6,8% (IC 95%, -4,66 a 18,14; $p < 0,0001$);
- Normalização de lactato desidrogenase: 53,6% para ravulizu-

mabe versus 49,4% para eculizumabe; odds ratio= 1,19 (IC 95%, 0,80 a 1,77; $p < 0,0001$);

- Redução percentual de lactato desidrogenase: -76,8% para ravulizumabe versus -76,0% para eculizumabe; diferença= -0,83% (IC 95%, -5,21 a 3,56);
- Ocorrência de hemólise: 4,0% para ravulizumabe versus 10,7% para eculizumabe; diferença= -6,7%b (IC 95%, -14,21 a 0,18).

A pontuação da situação de saúde global e avaliação da qualidade de vida pela ferramenta European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 – EORTC QLQ-C30 foi similar para ravulizumabe e eculizumabe. Ambos foram bem tolerados no estudo e o evento adverso mais frequentemente relatado foi dor de cabeça (36,0% para ravulizumabe e 33,1% para eculizumabe), conforme relatado também em estudos anteriores¹⁴.

O estudo 302 (NCT03056040) está em andamento desde junho de 2017. Seu objetivo principal é avaliar a não-inferioridade do ravulizumabe em comparação com eculizumabe em participantes adultos com HPN que estavam clinicamente estáveis após terem sido tratados com eculizumabe por pelo menos seis meses²⁴. O resultados parciais indicam a mesma direção que o estudo 301, com o ravulizumabe se

mostrando não inferior ao eculizumabe, após 183 dias de tratamento (semana 26). O nível de lactato desidrogenase diminuiu para o grupo com ravulizumabe (média dos mínimos quadrados = $-0,82\%$; IC 95%, $-7,8\%$ a $6,1\%$), enquanto que para o grupo com eculizumabe esse parâmetro aumentou (média dos mínimos quadrados = $8,4\%$; IC 95%, $1,5\%$ a $15,3\%$). Assim, a diferença de tratamento (ravulizumabe - eculizumabe) foi de $9,21\%$ (IC 95%, $-0,42\%$ a $18,84\%$). Não houve ocorrência de hemólise no grupo com ravulizumabe e houve em $5,1\%$ no grupo com eculizumabe. A percentagem de pacientes com melhora ≥ 3 pontos no escore FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) foi semelhante entre os grupos ravulizumabe e eculizumabe ($37,1\%$ versus $33,7\%$). O evento adverso mais reportado continuou sendo a dor de cabeça para ambos os grupos, $26,8\%$ no ravulizumabe e $17,3\%$ no eculizumabe²⁵.

O seguimento prolongado dos pacientes em ambos os braços de tratamento mostrou respostas duráveis para a mudança percentual nos níveis de LDH, semelhante ao observado durante o período de seguimento inicial do ensaio clínico. Na semana 52, os pacientes no braço com dois tratamentos com ravulizumabe tiveram um aumento médio de $8,8\% \pm 29\%$ nos níveis de LDH desde o início da avaliação a partir

da linha de base, enquanto que os pacientes no braço com tratamento inicial com eculizumabe e após com ravulizumabe tiveram um aumento de $5,8\% \pm 27\%$ nos níveis de LDH. Os níveis médios de LDH foram mantidos em aproximadamente $1 \times$ limite superior normal durante o período de extensão²⁶.

Durante esse período de extensão no seguimento, as proporções de pacientes que não necessitaram de transfusão permaneceram estáveis (ravulizumabe + ravulizumabe = $86,5\%$ e eculizumabe + ravulizumabe = $83,2\%$). O mesmo ocorreu com a proporção de pacientes com a hemoglobina estabilizada (ravulizumabe + ravulizumabe = $81,2\%$ e eculizumabe + ravulizumabe = $81,1\%$)²⁶.

Os resultados sugerem que os pacientes com HPN que são clinicamente estáveis com eculizumabe podem mudar o tratamento com segurança e eficácia para o ravulizumabe, com a dosagem baseada no peso do paciente²⁶.

Existe um alerta para o risco de infecções meningocócicas graves e sepse, com risco de vida, para os pacientes que utilizam o ravulizumabe. Assim, recomenda-se que os pacientes sejam vacinados duas semanas antes da administração da primeira dose e sejam monitorados quanto a sinais precoces de infecções meningocócicas¹⁵.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

As tecnologias novas e emergentes para o tratamento da HPN foram identificadas nas bases de dados Cortellis²⁷ da *Clarivate Analytics* (em 16 de novembro de 2020 e atualizada em 13 de setembro de 2021), com filtros para tecnologias em desenvolvimento (fase 2 e 3) e novas (lançados, registrados ou com pré-registro). Posteriormente, foi realizada busca no sítio eletrônico *ClinicalTrials.gov* (em 22 de dezembro de 2020 e atualizada em 13 de setembro de 2021), utilizando o termo “*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*” e filtro para as fases 2, 3 e 4 de pesquisa clínica.

Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas: MEDLINE (via PubMed) em 22 de dezembro de 2020 e atualizado em 10 de setembro de 2021 e EMBASE (via Portal Capes) em 07 de janeiro de 2021 e atualizado em 13 de setembro de 2021, com o termo “*paroxysmal nocturnal hemoglobinúria*” e seus sinônimos, sendo considerados ensaios clínicos a partir da fase 2. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento da estratégia de busca.

Adicionalmente, o nome da doença e das tecnologias emergentes

identificadas nas bases citadas foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias *Food and Drug Administration (FDA)*²⁸, *European Medicine Agency (EMA)*²⁹ e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³⁰. Também foi consultado o sítio eletrônico da agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Reino Unido – *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*³¹ e do observatório de inovação da Universidade de Newcastle na Inglaterra – *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)*³², que realiza avaliações de horizonte tecnológico (*horizon scanning*) para o NICE, no Reino Unido.

A seguir, são apresentadas as evidências científicas das tecnologias identificadas nas bases pesquisadas. Foram selecionados 32 ensaios clínicos em andamento entre as fases 2, 3 e 4, envolvendo 11 tecnologias emergentes em desenvolvimento. As tecnologias identificadas possuem os seguintes mecanismos de ação: inibidores do sistema do complemento pela via clássica (C), pela via alternativa do fator D e pela via alternativa do fator B (quadro 1).

Quadro 1: Ensaios clínicos em andamento com medicamentos para Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
INIBIDORES DE COMPLEMENTO PELA VIA CLÁSSICA C3 e C5							
Crovallimabe							
Fase 3	NCT04654468 (COMMODORE 3)	51 participantes a partir de 12 anos	Ativo, não recrutando	7 locais na China	- controle da hemólise - prevenção de transfusão	Até 25 semanas a partir da linha de base	Dezembro de 2022
Fase 3	NCT04432584 (COMMODORE 1)	250 crianças, adultos e idosos	Recrutando	121 locais em 27 países, incluindo o Brasil	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 25 semanas a partir da linha de base	Outubro de 2024
Fase 3	NCT04434092 (COMMODORE 2)	200 adolescentes, adultos e idosos	Recrutando	161 locais em 38 países, incluindo o Brasil	- controle da hemólise - prevenção de transfusão	Até 25 semanas a partir da linha de base	Outubro de 2024
Fase 1 e 2	NCT03157635 (COMPOSER)	59 participantes entre 18 e 75 anos	Ativo, não recrutando	19 locais em 7 países	- parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e segurança	Até 8 meses a partir da linha de base	Julho de 2025

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
Eculizumabe (biossimilar)							
Fase 3 (SB-12 ou AMT904)	NCT04058158	50 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	27 locais em 8 países	- hemólise medida pelo lactato desidrogenase	Até 52 semanas	Outubro de 2021
Fase 3	NCT03818607 (DAHLIA)	42 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	39 locais em 15 países	- hemólise medida pelo lactato desidrogenase	Até 18 semanas	Julho de 2022
Nomacopan							
Fase 2	NCT03427060 (CONSENTII)	6 participantes a partir de 18 anos	Inscrição por convite	1 local nos Estados Unidos da América	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 180 dias após a linha de base	Junho de 2024

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
Pegcetacoplan							
Fase 3	NCT04085601 (PRINCE)	53 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	30 locais em 10 países	- estabilização da hemoglobina - redução de lactato desidrogenase	Até 26 semanas	Janeiro de 2021
Fase 3	NCT03531255	160 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	50 locais em 17 países	- incidência e gravidade dos eventos adversos emergentes do tratamento	Até 2 anos	Agosto de 2022
Fase 2	NCT04901936	12 participantes entre 12 e 17 anos	Recrutando	1 local nos Estados Unidos da América	- concentração do pegcetocoplan - alteração da hemoglobina - eventos adversos graves - alteração nos níveis de lactato desidrogenase - alteração de reticulócitos	Até 16 semanas	Outubro de 2024

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
Pozellimabe							
Fase 3	NCT04162470	24 adultos	Inscrição por convite	10 locais em 4 países	- proporção de pacientes que atingem a desidrogenase láctica (LDH) \leq a 1,5ULN; - eventos adversos (até semana 104)	Até 26 semanas	Dezembro de 2021
Fase 2	NCT04888507	12 participantes a partir de 18 anos	Não re- crutando ainda	Não informado	- eventos adversos graves	Até 225 dias	Julho de 2023
Fase 2	NCT04811716	24 participantes a partir de 18 anos	Inscrição por convite	2 locais em dois países	- eventos adversos graves	Até 28 semanas	Janeiro de 2024

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
Ravulizumabe							
Fase 3	NCT03056040 (Estudo 302)	195 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	49 locais em 11 países	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 183 dias a partir da linha de base	Março de 2021
Fase 1 e 2	NCT02598583 (Estudo 103)	13 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	9 locais em 2 países	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 169 dias a partir da linha de base	Junho de 2021
Fase 4	NCT04320602	20 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	2 locais no Reino Unido	- hemólise de ruptura associada ao componente 5 do complemento	Até 351 dias a partir da linha de base	Novembro de 2022
Fase 2	NCT02605993 (Estudo 201)	26 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	16 locais em 7 países	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 253 e 281 dias a partir da linha de base	Março de 2022
Fase 3	NCT02946463 (Estudo 301)	246 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	146 locais em 25 países, incluindo o Brasil	- normalização de níveis de lactato desidrogenase - prevenção de transfusão	Até 183 dias a partir da linha de base	Janeiro de 2023
Fase 3	NCT03406507	13 crianças e adolescentes até 18 anos	Recrutando	9 locais em 6 países	- parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos	Até 26 semanas a partir da linha de base	Junho de 2025

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^s
Tesidolumabe							
Fase 2	NCT02534909	10 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	7 locais em 3 países	- alteração nos níveis de lactato desidrogenase	Até 312 semanas	Fevereiro de 2022
Zilucoplan							
Fase 2	NCT03225287	28 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	12 locais em 8 países	- perfil de eventos adversos comuns e graves	Até 2,5 anos	Dezembro de 2021
INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR D							
ACH-0145228 ou ALXN2050							
Fase 2	NCT04170023	26 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	5 locais em 4 países	alteração na hemoglobina	Até 12 semanas	Junho de 2024
BCX9930							
Fase 2	NCT04702568	200 participantes a partir de 18 anos	Inscrição por convite	2 locais em 2 países	- eventos adversos - anormalidades químicas, hematólogicas e de coagulação - mudanças na pressão sanguínea, frequência cardíaca, temperatura, taxa respiratória e ECG	Até a semana 50	Janeiro de 2025

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
Danicopan							
Fase 2	NCT03181633	8 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	1 local na Nova Zelândia	<ul style="list-style-type: none"> - eventos adversos graves - alteração nos níveis de LDH; - transfusões; - níveis de hemoglobina; - contagem de reticulócitos 	Até a conclusão do estudo (média de 2 anos)	Agosto de 2021
Fase 2	NCT03472885	12 participantes entre 18 e 65 anos	Ativo, não recrutando	2 locais nos Estados Unidos da América	<ul style="list-style-type: none"> - níveis de hemoglobina; 	Até 24 semanas a partir da linha de base	Fevereiro de 2022
Fase 3	NCT04469465	84 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	39 locais em 9 países, incluindo o Brasil	<ul style="list-style-type: none"> - mudança na hemoglobina 	Até 12 semanas a partir da linha de base	Dezembro de 2023

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Status ^a	Local de Realização do estudo	Destaque principal	Tempo de seguimento	Previsão de término ^a
INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR B							
Iptacopan							
Fase 2	NCT03896152	13 participantes a partir de 18 anos	Ativo, não recrutando	5 locais em 4 países	redução da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) associada à hemólise	Até 12 semanas	Março de 2022
Fase 3	NCT04558918	91 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	43 locais em 13 países, incluindo o Brasil	níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dl na ausência de transfusões de glóbulos vermelhos	Até 168 dias após a linha de base	Janeiro de 2023
Fase 2	NCT03439839 (CLINP023X2201)	16 adultos	Ativo, não recrutando	3 locais em 3 países	redução da hemólise crônica	Em 13 semanas	Junho de 2023
Fase 3	NCT04820530 (APPOINT-PNH)	40 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	5 locais em 4 países	aumento sustentado nos níveis de hemoglobina de ≥ 2 g/dL na ausência de transfusão de glóbulos vermelhos	Em 168 dias	Julho de 2023
Fase 3	NCT04747613	167 participantes a partir de 18 anos	Recrutando	3 locais em 2 países	Eventos adversos	Em 60 meses	Junho de 2026

a: atualizado até 17/09/2021.

MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA CLÍNICA

A. INIBIDORES DE COMPLEMENTO PELA VIA CLÁSSICA C3 E C5

1) ECULIZUMABE BIOSSIMILAR

Outros nomes: BCD-148, SB12, ABP 959, PRK-001 e Elizaria® - registrado na Rússia.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal com registro aprovado desde 2017 para HPN em diversos países, incluindo o Brasil, com o nome comercial Soliris®^{33,34}. Ele age como inibidor do complemento terminal ligando de forma específica e com alta afinidade à proteína C5 do complemento. Dessa forma, inibe a clivagem em C5a e C5b, impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9, que por sua vez se ligaria à membrana das células-alvo e provocaria a formação de “poros”, que permitiriam o influxo descontrolado de água e íons, com consequente lise celular³⁵.

A patente do medicamento Soliris® (produto inovador do eculizumabe) está próxima de sua data de expiração em diversos países^{34,36}. Existem alguns ensaios clínicos em

andamento envolvendo possíveis bioequivalentes do eculizumabe, que têm potencial para lançamento no mercado em breve. Entre esses similares estão BCD-148, SB-12 ou AMT904, ABP 959, PRK-001 e BOW080.

Alguns ensaios clínicos com os bioequivalentes citados acima estão em fase 3, exceto pelos estudos do BOW080 que estão em fase pré-clínica. Os estudos têm o objetivo de avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e imunogenicidade, em comparação ao Soliris®, em pacientes com HPN. Até o momento, não foram identificados resultados parciais publicados para os ensaios clínicos em andamento^{38,39}. As características dos estudos estão apresentadas no quadro 1.

Outro estudo (NCT04463056) avaliou o Elizaria® (único eculizumabe bioequivalente registrado no mundo, na Rússia) comparando-o ao Soliris® em 32 pacientes com HPN. O estudo finalizou em 2018 e os resultados do ensaio clínico confirmaram que o bioequivalente proposto é comparável ao produto de referência

em termos de eficácia, segurança, imunogenicidade e parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos no tratamento da HPN^{40,41}.

Resultados publicados⁴² em 2021, com um seguimento de duas semanas após as 26 semanas de tratamento dos pacientes do ensaio clínico NCT04463056 confirmaram a não-inferioridade do eculizumabe biossimilar em comparação ao medicamento de referência Soliris®.

2) CROVALIMABE

Outros nomes: CH-7092230, RO7112689, RO-7092230, RG-6107 e SKY59.

O crovalimabe é um novo anticorpo monoclonal anti-C5, que utiliza uma tecnologia inovadora de produção de anticorpos denominada SMART – *Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology*. Essa tecnologia combina fatores relacionados a pontos isoelétricos, receptor Fc neonatal e afinidade pH dependente, com o objetivo de melhorar a eficiência da ligação do anticorpo à proteína C5, aumentando sua captação pelas células endoteliais. Após a eliminação do C5 na célula endotelial, ocorre uma eficiente reciclagem do crovalimabe mediada pelo receptor Fc neonatal e o anticorpo pode se ligar a outra molécula C5. Esse processo resulta em uma extensão da meia-vida, permitindo um aumento do intervalo entre as doses, com administração de volumes menores

do anticorpo⁴³. Tem potencial para ser aplicado pela via subcutânea ou injetável em pacientes com HPN⁴⁴.

Atualmente, existem quatro ensaios clínicos em andamento no mundo, nas fases 1/2 e 3, para a avaliação do crovalimabe no HPN, com finalizações previstas até julho de 2025. Os principais desfechos dos estudos são alteração nos níveis de lactato desidrogenase, controle da hemólise e prevenção de transfusão⁴⁵. As características dos quatro estudos estão apresentadas no quadro 1.

Somente o estudo de fase 1 e 2 (NCT03157635) tem resultados parciais publicados. O estudo, cujo nome é COMPOSER, tem o objetivo de avaliar a segurança, tolerância, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento em três grupos: dose única de crovalimabe em voluntários saudáveis (n=30), doses múltiplas em pacientes com HPN sem tratamento prévio (n=10) e com tratamento prévio com eculizumabe (n=19)⁴⁶.

Os resultados parciais indicaram que o crovalimabe, administrado na forma subcutânea em pequenos volumes e intervalos de até quatro semanas gerou inibição sustentada do sistema complemento, além de ter sido demonstrada tolerância e segurança aceitável, de acordo com os autores do estudo. Os pacientes sem tratamento prévio mostraram respostas imediatas melhores sobre

os níveis de lactato desidrogenase, com reduções sustentadas em nove dos 10 pacientes, atingindo níveis $\leq 1,5$ do limite superior normal após 16 semanas de uso⁴³.

Sobre a segurança, todos os 145 eventos adversos foram observados em 27 dos 29 pacientes com HPN que receberam crovalimabe, sendo nove deles avaliados como relacionados ao tratamento. Os eventos adversos com frequência $\geq 10\%$ foram nasofaringite (31,1%), infecção no trato respiratório superior (24,1%), dor de cabeça (17,2%), diarreia (13,8%), artralgia (10,3%), astenia (10,3%), dor nas costas (10,3%), febre (10,3%) e urticaria (10,3%)⁴³.

3) NOMACOPAN

Outros nomes: OmCI, rVA576, rEV-576 e Coversin.

O nomacopan é uma pequena proteína inibidora do complemento C5, cuja ação impede a clivagem da C5 convertase em C5a e C5b. Essa proteína é derivada da saliva do carapato *Ornithodoros moubata*, que a utiliza para suprimir a resposta imunológica do seu hospedeiro e não ser detectado no momento em que se alimenta de sangue⁴⁷.

Dois ensaios clínicos estão completos com o uso do nomacopan (coversin) em pacientes com HPN (NCT02591862 – fase 2 e NCT03588026 – fase 3), um

foi terminado pelos responsáveis (NCT03829449) e outro está recrutando por convite (NCT03427060), entretanto, não foram identificadas publicações dos resultados sobre esses ensaios clínicos^{48,49,50}. O estudo CONSENTII (NCT03427060) é um estudo de fase 2, de braço único e sem mascaramento, que tem o objetivo de avaliar o uso do nomacopan subcutâneo, administrado diariamente, em seis pacientes com resistência ao eculizumabe pelo período de seis meses⁴⁹. As características dos dois estudos são apresentadas no quadro 1.

4) PEGCETACOPLAN

Outro nome: APL-2

O pegcetacoplan é um peptídeo cíclico sintético conjugado a um polímero de polietilenoglicol. Ele se liga especificamente ao complemento C3 e C3b inibindo sua ação⁵¹.

Até o momento da busca, havia seis ensaios clínicos registrados no Clinicaltrials.gov com uso do pegcetacoplan para HPN⁵², três finalizados entre 2018 (fase 1: NCT02264639) e 2019 (fase 1: NCT02588833 – estudo PADDOCK e fase 2: NCT03593200 – estudo PALOMINO) e três em andamento com finalização até 2024 (fase 3: NCT04085601 e NCT03531255 e fase 2: NCT04901936). As características dos estudos de fase 3 em andamento são apresentadas no quadro 1.

Os resultados dos estudos finalizados indicaram que o pegcetacoplan melhorou os parâmetros hematológicos (lactato desidrogenase, hemoglobina, contagem de reticulócitos e bilirrubina total) controlando a hemólise intravascular e extravascular em pacientes com HPN, além de apresentar um perfil de segurança bem tolerado. Esses resultados apoiaram as demais avaliações com o medicamento nas fases seguintes de ensaio clínico⁵³.

O estudo PRINCE (NCT04085601) é um ensaio clínico de fase 3, randomizado e sem mascaramento, iniciado em agosto de 2019. Seu objetivo é avaliar a eficácia e segurança do pegcetacoplan em 53 pacientes com HPN. A finalização do ensaio clínico estava prevista para janeiro de 2021, entretanto, até a presente data, não foram identificadas publicações de resultados parciais para esse ensaio clínico⁵⁴.

O ensaio clínico NCT03531255, iniciado em agosto de 2018 é de fase 3, braço único e sem mascaramento. Seu objetivo é avaliar a eficácia e segurança a longo prazo em 160 pacientes com HPN que já participaram de estudos anteriores com pegcetacoplan. A finalização do ensaio clínico está prevista para agosto de 2022, e, até a presente data, não foram identificadas publicações de resultados parciais⁵⁵.

Em novembro de 2020, o FDA concedeu uma designação de revi-

são prioritária para a análise do pedido de registro do medicamento e em maio de 2021 foi autorizado para comercialização⁵¹.

5) POZELIMABE

Outros nomes: REGN3918

O pozelimabe é um anticorpo monoclonal humano produzido com a tecnologia da plataforma VelocImmune®. A plataforma VelocImmune® é uma nova tecnologia para a produção de anticorpos monoclonais humanos, otimizados de forma eficiente e direta a partir de camundongos imunizados, evitando potenciais respostas imunes que possam ocorrer^{56,57}.

O pozelimabe se liga com alta afinidade ao fator C5 bloqueando-o e inibindo o sistema complemento, o que previne a destruição das hemácias⁵⁶. Tem potencial para ser administrado por via subcutânea ou intravenosa em pacientes com HPN⁵⁸.

Foram identificados quatro ensaios clínicos com o pozelimabe em pacientes com HPN, sendo um completo (NCT03946748 – fase 2) e três em andamento (NCT04162470 – fase 3, NCT04888507 – fase 2 e NCT04811716 – fase 2). O estudo de fase 2 completo (NCT03946748) teve o objetivo de avaliar a redução de hemólise intravascular em pacientes com HPN ativa, que nunca tiveram tratamento prévio com inibidor de complemento ou que tiveram

tratamento com algum inibidor de complemento, no mínimo, seis meses antes do estudo⁵⁹. Resultados parciais desse ensaio clínico foram publicados em resumo da conferência European Hematology Association em 2020. O tratamento com pozelimabe levou a uma redução rápida e sustentada de lactato desidrogenase (LDH) a partir do dia 3 até o dia 57 do estudo. Todos os seis pacientes do estudo tiveram o controle da hemólise intravascular (LDH $\leq 1,5$ vezes o limite superior normal) no dia 14 e normalização (LDH $\leq 1,0$ vezes o limite superior normal) no dia 29 do estudo⁶⁰.

O estudo NCT04162470, de fase 3, tem o objetivo de avaliar a segurança, tolerância e efeito na hemólise intravascular com o uso do pozelimabe em pacientes com HPN⁶¹, sua finalização está prevista para agosto de 2023. O estudo NCT04888507, de fase 2, tem o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e efeitos farmacodinâmicos do pozelimabe em terapia combinada com cemdisiran em pacientes com HPN que mudaram da terapia com eculizumabe⁶² e tem finalização prevista para julho de 2023. O estudo NCT04811716, de fase 2, tem o objetivo de avaliar a segurança e tolerância do tratamento com duas doses de pozelizumabe e cemdisiran. O estudo tem finalização prevista para janeiro de 2024. Até o momento nenhum dos três estudos em andamento teve resultados publicados⁶³.

7) TESIDOLUMABE

Outros nomes: LFG316

O tesidolumabe é um anticorpo monoclonal humano, do tipo IgG1, com alvo para a proteína C5. Tem ação inibidora do sistema do complemento e potencial atividade imunomoduladora⁶⁴.

Para HPN, foi identificado apenas um ensaio clínico em andamento (NCT02534909) sem resultados publicados, de fase 2, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e farmacocinética do tesidolumabe em 10 pacientes com HPN⁶⁵. As características desse estudo são apresentadas no quadro 1.

8) ZILUCOPLAN

Outros nomes: RA101495, RA-101348 e RA3193.

O zilucoplan é um peptídeo macrocíclico sintético inibidor do complemento C5 para administração subcutânea⁶⁶.

Existem três ensaios clínicos de fase 2 registrados no Clinicaltrials.gov com uso do zilucoplan para HPN, sendo dois completos finalizados em 2018 (NCT03030183 e NCT03078582) e um em andamento com finalização planejada para dezembro de 2021 (NCT03225287). As características do estudo em andamento são apresentadas no quadro 1.

Os estudos já finalizados apresentaram resultados brutos no

Clinicaltrials.gov, no qual é demonstrada a eficácia do zilucoplan na diminuição sustentada de lactato desidrogenase, com destaque de maior redução para o grupo sem nenhum tratamento prévio do que no grupo com tratamento prévio com eculizumabe^{67,68}. Do mesmo modo, observou-se aumento da hemoglobina e melhora em outros biomarcadores hematológicos como bilirrubina^{67,68}. Para o estudo em andamento (NCT03225287), não foram identificados resultados parciais publicados.

B. INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR D

1) DANICOPAN

Outros nomes: ACH-0144471, ALXN2040, ACH-4100 e ACH-4471.

O danicopan foi a primeira alternativa oral da classe de moléculas pequenas inibidoras do fator D, que impede a formação de um novo caminho alternativo para C3 convertase. O fator D é uma serina protease que catalisa o processo de clivagem do fator B permitindo a formação do caminho alternativo C3 convertase. Assim, ao inibir o fator D, o danicopan bloqueia em conjunto a formação de C3 convertase, a ativação de um caminho alternativo para o complemento e a ampliação das demais vias⁶⁹.

Foram identificados três ensaios clínicos em andamento com

danicopan para HPN, dois em fase 2 e um em fase 3. As características desses três estudos são apresentadas no quadro 1.

O estudo NCT03181633 é um ensaio clínico de fase 2, de braço único e sem mascaramento⁷⁰, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do danicopan em 12 pacientes com HPN, que demonstraram benefício clínico com o mesmo medicamento em estudo prévio (NCT03053102). A finalização do ensaio clínico estava prevista para agosto de 2021, entretanto até a presente data não há publicação de resultados para esse ensaio clínico⁷⁰.

O estudo NCT03472885 é um ensaio clínico de fase 2, sem mascaramento e não randomizado, com quatro braços de diferentes doses do danicopan e eculizumabe, em pacientes com resposta inadequada ao tratamento com eculizumabe em monoterapia. O objetivo foi determinar a eficácia do danicopan na melhoria da anemia, medida pelo aumento dos níveis de hemoglobina no sangue. A finalização do ensaio clínico estava prevista para fevereiro de 2022, mas resultados parciais demonstram que os pacientes que completaram o tratamento de 24 semanas com o danicopan, apresentaram um aumento de 2,4 g/dL na hemoglobina nesse período^{71,72}.

O estudo NCT04469465 é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo controlado

e multidade em participantes com HPN que apresentaram hemólise extravascular. O objetivo principal do ensaio clínico é avaliar a eficácia do danicopan como terapia adjuvante a um inibidor do complemento C5 (eculizumabe ou ravulizumabe)⁷³. O estudo começou em dezembro de 2020 e estima sua finalização para dezembro de 2023.

O estudo de fase 2 NCT03053102, de braço único e sem mascaramento, finalizado em novembro de 2018, teve o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do danicopan em dez pacientes com HPN não tratados previamente. Os resultados do estudo mostraram uma redução significativa e sustentada nos níveis de lactato desidrogenase entre todos os dez pacientes. Na linha de base, os níveis eram em média $5,6 \pm 2,17$ vezes o limite superior normal de LDH e, após 28 dias de uso do medicamento, os níveis diminuíram para $1,8 \pm 1,03$ vezes o limite superior de normalidade. O tratamento com danicopan também melhorou a anemia, com um aumento sustentado de hemoglobina durante o seguimento: linha de base (9,8 g/dl), 28 dias (10,9 g/dl), 56 dias (10,9 g/dl) e 84 dias (11,5 g/dl)^{74,75}.

2) ACH-0145228

Outros nomes: ALXN2050 e ACH-5228

O ACH-0145228 é um inibidor do fator D do complemento que im-

pede a formação de um novo caminho alternativo para C3 convertase. O ensaio clínico NCT04170023 é o único registrado no Clinicaltrials.gov para a indicação de HPN. O estudo é de fase 2 e tem o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do ACH-0145228, para administração oral, em monoterapia e em combinação com um inibidor de C5 aprovado. O estudo foi iniciado em 2019 e tem finalização prevista para 2024. As características do estudo são apresentadas no quadro 1. Até o momento, não foram identificados resultados parciais publicados⁷⁶.

3) BCX9930

Outros nomes: não foram identificados

O BCX9930 é um inibidor potente e seletivo do fator D, com potencial para administração oral. O fator D é uma enzima essencial da via alternativa do complemento e sua inibição pode prevenir a hemólise intravascular e extravascular^{77,78}.

Foi identificado um ensaio clínico em andamento (NCT04702568) para o medicamento na HPN e outro finalizado em janeiro de 2021 (NCT04330534) O estudo completo é um ensaio clínico de fase 1 e 2 para avaliar a segurança, tolerância, farmacocinética e farmacodinâmica de diferentes doses em pacientes saudáveis e com HPN⁷⁹. Os resultados parciais de quatro pacientes indicaram que houve melhoria sig-

nificativa nos biomarcadores de hemólise⁷⁸. O estudo NCT04702568, presente no quadro 1, é um ensaio clínico de fase 2 de longo prazo para avaliar a segurança do tratamento diário com BCX9930 em pacientes com HPN⁸⁰, iniciado em dezembro de 2020 e com previsão de finalização em janeiro de 2025.

C. INIBIDOR DO COMPLEMENTO PELA VIA ALTERNATIVA DO FATOR B

1) IPTACOPAN

Outros nomes: LNP023

O iptacopan é um novo medicamento de uso oral de baixo peso molecular, que inibe a via alternativa do complemento (Fator B). Essa inibição tem o potencial de prevenir a hemólise intravascular e extravascular^{81,82}.

Não foi identificado registro para comercialização do medicamento. Entretanto, o medicamento recebeu designação de medicamento órfão em abril de 2020 para HPN pela EMA. Em dezembro de 2020, também recebeu a designação de medicamento órfão e terapia inovadora (Breakthrough Therapy) pela agência FDA^{82,83}. Até o momento da pesquisa, havia cinco ensaios clínicos com iptacopan em andamento para HPN: dois em fase 2 e três em fase 3. As características dos estudos são apresentadas no quadro 1.

O estudo NCT03896152 é um ensaio clínico de fase 2, sem mas-

caramento e randomizado, com dois grupos de doses distintas do medicamento, iniciado em abril de 2019. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do iptacopan em pacientes com HPN que apresentavam sinais de hemólise ativa. Até o momento, não foram identificados resultados parciais publicados para o estudo⁸⁴.

O estudo NCT04558918 é um ensaio clínico de fase 3, randomizado e sem mascaramento, iniciado em dezembro de 2020 e sem resultados parciais publicados. O objetivo é avaliar a eficácia e segurança do iptacopan em pacientes com HPN em comparação aos anticorpos monoclonais anti-C5 (ravulizumabe ou eculizumabe)⁸⁵.

O estudo CLNP023X2201 (NCT03439839) é um ensaio clínico de fase 2, não randomizado e sem mascaramento, iniciado em abril de 2018. Seu principal objetivo é avaliar a eficácia do iptacopan em doses baixa e alta em 10 pacientes com HPN e com sinais de hemólise apesar do tratamento com anticorpo anti-C5 (eculizumabe)⁸⁶. O fabricante publicou resultados parciais sobre o estudo em 2020 na *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting*. De acordo com o resumo publicado no congresso, após 13 semanas de uso, todos os pacientes demonstraram uma melhoria significativa na redução de lactato desidrogenase, entretanto, variável (34% a 81%). Os

pacientes utilizaram o iptacopan em média por 241 dias (92 a 392 dias) e não necessitaram de transfusão de hemácias. Ao final da coleta de dados, cinco pacientes haviam interrompido o tratamento com eculizumabe e, mesmo em monoterapia com iptacopan, todos mantiveram seus níveis de hemoglobina, sem alteração em qualquer biomarcador de atividade da doença e nenhum sinal ou sintoma de hemólise de avanço⁸⁷.

No período de seguimento de 13 semanas, os pacientes que receberam 200 mg de iptacopan duas vezes ao dia apresentaram uma redução significativa do nível de lactato desidrogenase (mudança em relação a linha de base = $-309,2 \text{ UI/L} \pm 265,5$; IC 90%: $-473,77$ a $-144,68$; $p=0,0081$). Também houve melhora com o aumento nos níveis de hemoglobina (mudança em relação a linha de base = $31,9 \text{ g/L} \pm 14,5$; IC 90%: $23,42$ a $40,2$; $p < 0,0001$). Os bene-

fícios hematológicos observados foram mantidos a longo prazo, durante toda a extensão do estudo, incluindo sete pacientes que interromperam o tratamento padrão concomitante e continuaram com o iptacopan como monoterapia⁸⁸.

O estudo APPOINT-PNH (NCT04820530) é um ensaio clínico de fase 3, com braço único, iniciado em julho de 2021 e previsão de finalização em julho de 2023. Seu objetivo é avaliar o uso do iptacopan em pacientes sem tratamento com inibidores de complemento⁸⁹.

O estudo NCT04747613 é um ensaio clínico de fase 3, com braço único, iniciado em julho de 2021 e com previsão de finalização em junho de 2026. Seu objetivo é avaliar a segurança e tolerância a longo prazo do iptacopan em pacientes com HPN que participaram dos ensaios clínicos de fase 2 e 3 anteriores⁹⁰.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Os fabricantes cujos medicamentos estão em fase avançada de desenvolvimento para doenças raras, como no caso da HPN, têm apresentado resultados parciais e contínuos aos órgãos sanitários, como EMA e FDA, a fim de iniciar um diálogo visando ao registro do medicamento. Dependendo dos resultados os medicamentos podem obter status de órfão, o que traz alguns benefícios como, por exemplo, taxas reduzidas para pedido de registro e proteção contra concorrência uma vez que esteja aprovado para comercialização⁹¹. Assim, foram pesquisados os aspectos regulatórios das tecnologias emergentes e novas identificadas nesse informe, conforme apresentado no quadro 2.

TECNOLOGIA	AGÊNCIAS REGULATÓRIAS		
	ANVISA	FDA	EMA
Eculizumabe (biossimilar)	não há registro	não há registro	não há registro
Crovalimabe	não há registro	Início de discussão para registro em dezembro de 2020	- Status de medicamento órfão em setembro de 2017
Nomacopan	não há registro	Status de medicamento órfão em agosto de 2016	não há registro
Pegcetacoplan	não há registro	- Status de medicamento órfão em março de 2017 - Autorização para Plano de Investigação Pediátrica em fevereiro de 2020 - Aplicação inicial em janeiro de 2021	- Status de medicamento órfão em abril de 2014 - Registro para comercialização em maio de 2021
Pozelimabe	não há registro	não há registro	- Status de medicamento órfão em julho de 2019
Ravulizumabe	Registro para comercialização em setembro de 2019. Ainda sem definição de preço.	- Status de medicamento órfão em maio de 2016 - Registro para comercialização em julho de 2019	- Status de medicamento órfão em janeiro de 2017 - Registro para comercialização em junho de 2018
Tesidolumabe	não há registro	não há registro	não há registro
Zilucoplan	não há registro	- Status de medicamento órfão em outubro de 2016	- Status de medicamento órfão em julho de 2017
Danicopan	não há registro	- Autorização para Plano de Investigação Pediátrica em setembro de 2020	- Status de medicamento órfão em novembro de 2017
ACH-0145228	não há registro	não há registro	não há registro
BCX9930	não há registro	não há registro	- Status de medicamento órfão em agosto de 2020 - Revisão prioritária para pedido de registro de comercialização em agosto de 2020
Iptacopan	não há registro	- Status de medicamento órfão em abril de 2020	- Status de medicamento órfão em julho de 2020 - Revisão prioritária para pedido de registro de comercialização em dezembro de 2020

CONCLUSÃO

O prognóstico da hemoglobinúria paroxística noturna vem mudando desde a introdução do primeiro inibidor do complemento C5 (eculizumabe) em 2017, no Brasil. Apesar do benefício clínico que o medicamento trouxe, ainda existe uma parcela da população com HPN que, por diferentes fatores, tem pouca resposta e ainda necessita de transfusões de sangue para o tratamento da anemia.

A partir do conhecimento do funcionamento do sistema complemento na HPN e suas vias de ativação, diferentes alvos estão sendo utilizados no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da doença. Tais mecanismos envolvem a inibição de proteínas C3 e C5, fator B e fator D do sistema complemento. Medicamentos novos como o ravulizumabe, já registrado no Brasil desde 2019, e outros emergentes em fases avançadas de desenvolvimento com resultados publicados, se mostram potencialmente eficazes para o controle de marcadores bioquímicos relacionados aos processos hematológicos da HPN, tornando-se alternativas para o controle da doença.

O presente informe traz um panorama das potenciais tecnologias que podem impactar no tratamento da HPN no futuro em relação à comodidade posológica com medicamentos em diferentes vias de administração e resultados promissores nos desfechos para o controle adequado da doença.

REFERÊNCIAS

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct 30; 124(18):2804-11.
2. Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shimizu Y, Gan SW, et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep*. 2017; 7:1080.
3. Arruda MMAS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2010; 56(2):214-221.
4. Yuan X, Gavriilaki E, Thanassi JA, Yang G, Baines AC, Podos SD, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):466-475.
5. Merle NS, Church SE, Fremaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in immunology*, 2015, 6:262.
6. [Orpha.net](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21). Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21. Acesso em: 12 Fev. 2021.
7. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996 Aug 31;348(9027):573-7.
8. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Natural history of diseases sub-categories. *Blood*. 2008;112(8):3099–106.4.
9. BRASIL. Portaria Conjunta SCTIE/SAES nº 18, de 20 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_HP_N.pdf>. Acesso em: 15 Fev. 2021.
10. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3699-709.
11. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, 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.
12. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxys-

- mal nocturnal hemoglobinuria. Cochrane Database Of Systematic Reviews, [s.l.], p.1-55, 30 out. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010340.pub2>.
13. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018 Sep 11;2(17):2176-2185.
 14. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539.
 15. Food and Drug Administration. Bula Ravulizumab. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761108s000lbl.pdf>. Acesso em: 13 Jan. 2021.
 16. Food and Drug Administration. Risk Assessment Ravulizumab. Medicamento órfão. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761108Orig1s-000RiskR.pdf>. Acesso em: 13 Jan. 2021.
 17. European Medicines Agency. Registro Ravulizumabe. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>>. Acesso em: 13 Jan. 2021.
 18. European Medicines Agency. Medicamento órfão - Ravulizumabe. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris#authorisation-details-section>>. Acesso em: 15 Jan. 2021.
 19. ANVISA. Registro do Medicamento Ravulizumabe (Ultomiris®). RESOLUÇÃO-RE nº 2.416, de 29 de agosto de 2019. Diário Oficial da União [Internet]. 2019; Edição: 169; Seção: 1, Suplemento: Página: 46.
 20. National Institute for Health Care and Excellence. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance Published: 19 May 2021. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/ta698>. Acesso em 26 mai. 2021.
 21. Clinicaltrials.gov. Busca NCT02598583. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02598583?term=NC-T02598583&draw=2&rank=1&view=results>>. Acesso em: 17 Set . 2021.
 22. Clinicaltrials.gov. Busca NCT02605993. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605993?term=NC-T02605993&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set . 2021.
 23. Clinicaltrials.gov. Busca NCT02946463. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02946463?term=NC-T02946463&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set . 2021.
 24. Clinicaltrials.gov. Busca NCT03056040. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03056040?term=NC-T03056040&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
 25. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):540-549.
 26. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, 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 Mar;106(3):389-397. doi: 10.1111/ejh.13564.
27. Cortellis. CLARIVATE ANALYTICS. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do#>>. Acesso em: 16 Nov. 2020.
 28. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
 29. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en/>>.
 30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
 31. National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>.
 32. National Institute for Health Research Innovation Observatory. Disponível em: <<http://www.io.nihr.ac.uk/>>.
 33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351199836201512/?-substancia=25890>>. Acesso em 10 Fev. 2021.
 34. Derbyshire M. Patent expiry dates for biologics: 2016 update Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2017;6(1):27-30.
 35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Público de Avaliação do Medicamento – Aprovação. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?substancia=25890>>. Acesso em 10 Fev. 2021.
 36. Drug Patent Watch. Disponível em: <<https://www.drugpatentwatch.com/p/biologics/tradename/SOLIRIS>>. Acesso em 02 Fev. 2021.
 37. Iturry-Yamamoto G.R., Portinho C.P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2001 Mar [cited 2021 Apr 15]; 47(1): 41-51.
 38. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04058158. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058158?term=NC-T04058158&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
 39. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03818607. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03818607?term=NC-T03818607&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
 40. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04463056. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463056?term=NC-T04463056&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
 41. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, Gapchenko E, Markova O, Zuev E, et al. Phase III Clinical Trial of Elizaria® and Soliris® in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results of Comparative Analysis of Efficacy, Safety, and Pharmacological Data. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 3748.
 42. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, Davydkin IL, Korobkin AV, Shamrai VS, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021 Aug 16. doi:10.1007/s00277-021-04624-7.

43. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaál-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020 Mar 19;135(12):912-920.
44. Cortellis. Crovalimab report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 07 Fev. 2021.
45. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Search Crovalimab. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=Crovalimab&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
46. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT03157635. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03157635?cond=NC-T03157635&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
47. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Nomacopan. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161725>>. Acesso em: 02 Fev 2021.
48. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca Coversin. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Coversin&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
49. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT03427060. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03427060?term=Coversin&draw=2&rank=>>>. Acesso em: 02 Fev. 2021.
50. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT03829449. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829449?term=Coversin&draw=2&rank=>>>. Acesso em: 02 Fev. 2021.
51. Cortellis. Pegcetacoplan report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 13 Set. 2021.
52. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca Pegcetacoplan. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=pegcetacoplan+PNH&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
53. Wong RS, Ignatova K, Pullon H, Sathar J, Niparuck P, Numbenajon T, et al. Inhibition with Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results from the Paddock and Palomino Trials. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, december 5-8, 2020. Disponível em: <<https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134436.html>>.
54. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04085601. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085601?term=NC-T04085601&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021..
55. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03531255. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531255?term=NC-T03531255&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
56. Latuszek A, Liu Y, Olsen O, Foster R, Cao M, Lovric I, et al. Inhibition of complement pathway activation with Pozelimab, a fully human antibody to complement component C5. *PLoS ONE*. 2020; 15(5):e0231892. AQU
57. VelocImmune. Disponível em: <<https://www.regeneron.com/science/technology>>. Acesso em 15 Abr. 2021.
58. Cortellis. Pozelimabe report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 06 Fev. 2021.

59. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03946748. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03946748>>. Acesso em: 02 Fev. 2021.
60. Jang JH, Hill A, Ni YG, Wang MD, Chaudhari U, Prasad S, et al. Pozelimab Inhibits Hemolysis In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Abstract release date: 05/14/20. EHA Library. Jang J. 06/12/20; 294777; EP860.
61. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04162470. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04162470?term=NC-T04162470&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set 2021.
62. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04888507. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04888507?term=pozelimab+OR+REGN3918&draw=2&rank=6>>. Acesso em: 17 Set 2021.
63. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04811716. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811716?term=pozelimab+OR+REGN3918&draw=2&rank=7>>. Acesso em: 17 Set 2021.
64. Tesidolumab Overview. Disponível em: <<https://www.creativebiolabs.net/tesidolumab-overview.htm>>. Acesso em: 09 Fev. 2021.
65. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT02534909. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02534909?term=NC-T02534909&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
66. Cortellis. Zilucoplan report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 06 Fev. 2021.
67. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03078582. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03078582?term=Zilucoplan+Paroxysmal+Nocturnal+Hemoglobinuria&draw=2&rank=2>>. Acesso em: 17 Set 2021.
68. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03030183. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03030183?term=Zilucoplan+Paroxysmal+Nocturnal+Hemoglobinuria&draw=2&rank=3>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
69. Risitano AM, Lee JW, Notaro R, Brodsky RA, Kulasekararaj A, Maciejewski JP, et al. Mechanistic Evaluation of Efficacy Using Biomarkers of the Oral, Small Molecule Factor D Inhibitor, Danicopan (ACH-4471), in Untreated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 2226.
70. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03181633. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03181633?term=NC-T03181633&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
71. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT03472885. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03472885?term=NC-T03472885&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
72. Kulesekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett PJ, Lee JW, et al. Phase 2 Study of Danicopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients with an Inadequate Response to Eculizumab. *Blood* 2021; blood.2021011388. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011388>

73. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04469465. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03472885?term=NC-T03472885&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
74. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT03053102. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=NCT03053102&country=&state=&city=&dist=>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
75. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematologica*. 2020 Oct 29; Online ahead of print.
76. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Busca NCT04170023. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04170023?term=ALXN2050&draw=2&rank=4>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
77. Davidson M, Mathis A, Mair S, Gesty-Palmer D, Cornpropst M, Sheridan WP, et al. BCX9930, an Oral Factor D Inhibitor, for the Potential Treatment of Alternative Pathway Mediated Diseases: Interim Results of a Phase 1 Study in Healthy Subjects. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 15–16.
78. Kulasekararaj A, Le Roux Malherbe J, McDonald A, Cornpropst M, Collis P, Davidson M. BCX9930, a Potent, Selective, Oral Factor D Inhibitor, Demonstrates Proof-of-Concept As Monotherapy in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*. November 2020; 136 (Supplement 1):14-15.
79. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04330534. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330534?term=BCX9930&draw=2&rank=2>>. Acesso em: 03 Fev. 2021.
80. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04702568. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702568?term=BCX9930&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 02 Fev. 2021.
81. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca. NCT03896152. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03896152?term=NC-T03896152&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 18 Jan. 2021.
82. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation iptacopan. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202281>>. Acesso em 17 Jan. 2021.
83. Cortellis. Iptacopan report. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em: 06 Fev. 2021. AQUÍ
84. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT03896152. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896152>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
85. [Clinicaltrilas.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04558918. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04558918?term=NC-T04558918&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
86. [Clinicaltrilas.gov](https://clinicaltrilas.gov) Busca NCT03439839. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03439839?term=NC-T03439839&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 17 Set. 2021.

87. Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, Fontbrune FS, Marano L, et al. Aplastic anaemia. O022. 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. The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Oral Session (O010-O173). Bone Marrow Transplant 55, 22–174 (2020). Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41409-020-01119-3>>.
88. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, Fontbrune FS, Marano L, Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. Volume 8, Issue 5, May 2021, Pages e344-e354.
89. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04820530. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530?id=NC-T04820530+OR+NCT04747613+OR+NC-T03896152+OR+NCT03439839+OR+NC-T04558918&draw=2&rank=1&load=cart>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
90. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Busca NCT04747613. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613?id=NC-T04820530+OR+NCT04747613+OR+NC-T03896152+OR+NCT03439839+OR+NC-T04558918&draw=2&rank=2&load=cart>>. Acesso em: 17 Set. 2021.
91. European Medicines Agency. Orphan incentives. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>>. Acesso em 11 Fev. 2021.

APÊNDICE 1

Estratégia de busca no Medline (via Pubmed)

Data: 22/12/2020. Atualizada em 10/09/2021.

N=43

Search: "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" Filters: Free full text, Full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Randomized Controlled Trial "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[All Fields]

"paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" AND ((ffrft[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))

Estratégia de busca no Embase

Data: 07/01/2021. Atualizada em 13/09/2021.

N = 158

('paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'pnh':ti,ab OR 'haemoglobinuria, nocturnal':ti,ab OR 'haemoglobinuria, paroxysmal':ti,ab OR 'haemoglobinuria, paroxysmal nocturnal':ti,ab OR 'hemoglobinuria, nocturnal':ti,ab OR 'hemoglobinuria, paroxysmal':ti,ab OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal':ti,ab OR 'marchiafava micheli syndrome':ti,ab OR 'marchiafava syndrome':ti,ab OR 'nocturnal haemoglobinuria':ti,ab OR 'nocturnal haemoglobinuria, paroxysmal':ti,ab OR 'nocturnal hemoglobinuria':ti,ab OR 'nocturnal hemoglobinuria, paroxysmal':ti,ab OR 'nocturnal paroxysmal haemoglobinuria':ti,ab OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab OR 'paroxysmal haemoglobinuria':ti,ab OR 'paroxysmal hemoglobinuria':ti,ab OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria':ti,ab OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti,ab) AND ('phase 2 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 2':ti,ab OR 'phase 2 clinical study':ti,ab OR 'phase 2 clinical trial':ti,ab OR 'phase 2 study':ti,ab OR 'phase 2 trial':ti,ab OR 'phase ii clinical study':ti,ab OR 'phase ii clinical trial':ti,ab OR 'phase ii study':ti,ab OR 'phase ii trial':ti,ab OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trials, phase ii':ti,ab OR 'clinical trials, phase ii as topic':ti,ab OR 'phase 2 clinical trial (topic)':ti,ab OR 'phase ii clinical trials':ti,ab OR 'phase ii clinical trials as topic':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 3':ti,ab OR 'phase 3 clinical study':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial':ti,ab OR 'phase iii clinical study':ti,ab OR 'phase iii clinical trial':ti,ab OR 'phase iii study':ti,ab OR 'phase iii trial':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trials, phase iii':ti,ab OR 'clinical trials, phase iii as topic':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)':ti,ab OR 'phase iii clinical trials':ti,ab OR 'phase iii clinical trials as topic':ti,ab OR 'phase 4 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 4':ti,ab OR 'phase 4 clinical study':ti,ab OR 'phase 4 clinical trial':ti,ab OR 'phase 4 study':ti,ab OR 'phase 4 trial':ti,ab OR 'phase iv clinical study':ti,ab OR 'phase iv clinical trial':ti,ab OR 'phase iv study':ti,ab OR 'phase iv trial':ti,ab OR 'phase 4 clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trials, phase iv':ti,ab OR 'clinical trials, phase iv as topic':ti,ab OR 'phase 4 clinical trial (topic)':ti,ab OR 'phase iv clinical trials':ti,ab OR 'phase iv clinical trials as topic':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

