

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

PTC 05/2018

**Eficácia, efetividade, segurança e estimativa simplificada
de impacto orçamentário de eculizumabe para
hemoglobinúria paroxística noturna**

**Efficacy, effectiveness, safety and simplified estimate of eculizumab
for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
Eficacia, efectividad, seguridad y estimación simplificada de impacto
presupuestario de eculizumab para hemoglobinuria
paroxística noturna**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2018. CCATES.

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

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901 Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Isabela Maia Diniz
CCATES/UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares Departamento
Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Eculizumabe 10 mg/mL solução para perfusão (diluição para 5 mg/mL).

Indicação: Tratamento de adultos e crianças com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

Caracterização da tecnologia: Eculizumabe é um anticorpo (IgG2/4κ) monoclonal humanizado produzido numa linha celular de NS0 por tecnologia de DNA recombinante. Em adultos e crianças com peso ≥ 40 kg, o regime posológico consiste em uma fase inicial de 4 semanas (600 mg administrado por perfusão intravenosa por 25-45 minutos, uma vez na semana) seguida por uma fase de manutenção (900 mg administrado na quinta semana por perfusão por 25-45 minutos e depois a cada 14 ± 2 dias). Em crianças abaixo de 40 Kg, a posologia recomendada irá variar conforme o peso corporal do paciente.

Pergunta: O uso do Eculizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library, Medline (via Pubmed), LILACS e EMBASE. Também se buscou por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias terapêuticos em websites da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e de agências internacionais. Revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos observacionais e estudos econômicos que comparavam a eficácia, efetividade e segurança do eculizumabe com outras alternativas, inclusive placebo, foram incluídos. Após a realização da busca nas bases de dados, foram recuperados 1450 artigos (incluindo 343 duplicatas). Três revisores independentes selecionaram 64 publicações para leitura na íntegra e, desses, apenas 10 estudos foram incluídos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: A evidência disponível acerca da eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento da HPN é escassa. Os estudos demonstraram superioridade do eculizumabe frente ao placebo para desfechos principalmente de menor relevância. Contudo, desfechos de maior relevância, como qualidade de vida e aumento da sobrevida, não foram avaliados por todos os estudos.

De maneira geral, todos os estudos tiveram algum tipo de financiamento ou colaboração por parte do fabricante do medicamento, apesar de em alguns artigos não ter sido declarado conflito de interesse.

Análise de impacto orçamentário: O custo do tratamento mensal foi calculado considerando-se as doses recomendadas pela bula do medicamento fornecida pelo fabricante durante o processo de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, também da ANVISA. A estimativa de impacto orçamentário decorrente do uso eculizumabe para tratamento de HPN no Brasil seria de R\$ 4,6 bilhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$5,3 bilhões em 2020.

Recomendação: Entende-se que o eculizumabe é atualmente a única alternativa terapêutica disponível para o tratamento da HPN. Entretanto, diante do cenário exposto, é importante destacar que as evidências em torno da efetividade e segurança do medicamento, em especial no que diz respeito à sobrevida e qualidade de vida, ainda precisam de maior consolidação. Além disso, o uso do eculizumabe está associado a um custo significativamente alto, que constituirá um elevado encargo financeiro ao sistema, podendo tornar-se insustentável em longo prazo. A negociação de preços em caso de incorporação do medicamento é fundamental para se garantir a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Technology: Eculizumab 10 mg/mL solution for infusion (dilution to 5 mg/mL).

Indication: Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in children and adolescents.

Characterization of the technology: Eculizumab is a humanised monoclonal (IgG2/4κ) antibody produced in NS0 cell line by recombinant DNA technology. The PNH dosing regimen for adult patients consists of a 4-week initial phase (600 mg of eculizumab administered via intravenous infusion every week), followed by a maintenance phase (900 mg of eculizumab administered via intravenous infusion for the fifth week, followed by 900 mg of Soliris administered via intravenous infusion every 14 ± 2 days). In pediatric PNH patients with body weight below 40 kg, the eculizumab dosage will vary according to the patient's body weight.

Question: Is Eculizumab effective and safe for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria?

Search and analysis of scientific evidence: The Cochrane Library, Medline (via Pubmed), LILACS and EMBASE databases were searched. We also searched for health technology evaluations (ATS) and therapeutic guides on websites of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) and other international agencies. Systematic reviews, randomized controlled clinical trials, observational studies and economic studies comparing the efficacy, safety and efficacy of eculizumab with other alternatives, including placebo, have been included. After the search in the databases, 1450 articles were retrieved (including 343 duplicates). Three independent reviewers selected 64 full reading publications, of which only 10 studies were included.

Summary of results of selected studies: The available evidence regarding the efficacy and safety of eculizumab in the treatment of PNH is scarce. Studies have shown superiority of eculizumab versus placebo for primarily minor outcomes. However, more relevant outcomes such as quality of life and increased survival were not evaluated in all studies. In general, all studies had some kind of financing or

collaboration from the manufacturer of the drug, although in some articles there was no declared conflict of interest. It is understood that eculizumab is currently the only available therapeutic alternative. However, it is important to note that eculizumab is associated with a significantly high cost, which will be a high financial burden to the health system and may become unsustainable on long term.

Budget impact analysis: The monthly cost of the treatment was calculated considering the recommended doses in the package insert provided by the manufacturer of the drug and the Maximum Selling Price to the Government of the Pharmaceutical Market Regulation Chamber. The estimated budgetary impact of using eculizumab for treatment of PNH in Brazil would be R \$ 4.6 billion in the first year, and could reach R \$ 5.3 billion in 2020.

Recommendation: It is understood that eculizumab is currently the only therapeutic alternative available for the treatment of PNH. However, in view of the above scenario, it is important to highlight that the evidence regarding the drug's effectiveness and safety, especially regarding survival and quality of life, still need to be further consolidated. In addition, the use of eculizumab is associated with a significantly high cost, which will be a high financial burden on the system and may become unsustainable in the long term. The negotiation of prices in case of incorporation of the drug is fundamental to guarantee the sustainability of the Unified Health System.

RESÚMEN

Tecnología: Eculizumab 10 mg/mL solución para perfusión (dilución a 5 mg/mL).

Indicación: Tratamiento de adultos y niños con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Caracterización de la tecnología: Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2 / 4κ) producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante. El régimen de dosificación de HPN para pacientes adultos consiste en una fase inicial de 4 semanas (600 mg de eculizumab administrado por infusión intravenosa cada semana), seguida de una fase de mantenimiento (900 mg de eculizumab administrado por infusión intravenosa durante la quinta semana, seguido de 900 mg de Soliris administrado por infusión intravenosa cada 14 ± 2 días). En pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 40 kg, la dosis de eculizumab variará de acuerdo con el peso corporal del paciente.

Pregunta: ¿Eculizumab es efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna?

Investigación y análisis de evidencias científicas: Se realizaron búsquedas en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, Medline (a través de Pubmed), LILACS y EMBASE. También buscamos evaluaciones de tecnología de salud (ATS) y guías terapéuticas en sitios web de la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC) y otras agencias internacionales. Se han incluido revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorios, estudios observacionales y estudios económicos que comparan la eficacia, la seguridad y la eficacia de eculizumab con otras alternativas, incluido el placebo. Después de la búsqueda en las bases de datos, se recuperaron 1.450 artículos (incluidos 343 duplicados). Tres revisores independientes seleccionaron 64 publicaciones de lectura completa, de las cuales solo se incluyeron 10 estudios.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: La evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento de HPN es escasa. Los estudios han demostrado superioridad de eculizumab versus placebo para resultados principalmente menores. Sin embargo, resultados más relevantes como la

calidad de vida y el aumento de la supervivencia no se evaluaron en todos los estudios. En general, todos los estudios contaron con algún tipo de financiamiento o colaboración del fabricante del medicamento, aunque en algunos artículos no hubo conflicto de intereses declarado. Se entiende que eculizumab es actualmente la única alternativa terapéutica disponible. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el eculizumab está asociado con un costo significativamente alto, lo que supondrá una gran carga financiera para el sistema de salud y puede llegar a ser insostenible a largo plazo.

Análisis del impacto presupuestario: El costo mensual del tratamiento se calculó considerando las dosis recomendadas en el prospecto proporcionado por el fabricante del medicamento y el Precio máximo de venta al Gobierno de la Cámara de Regulación del Mercado Farmacéutico. El impacto presupuestal estimado del uso de eculizumab para el tratamiento de HPN en Brasil sería de R \$ 4,6 mil millones en el primer año, y podría alcanzar R \$ 5,3 mil millones en 2020.

Recomendación: Se entiende que eculizumab es actualmente la única alternativa terapéutica disponible para el tratamiento de la HPN. Sin embargo, ante el escenario expuesto, es importante destacar que las evidencias en torno a la efectividad y seguridad del medicamento, en especial en lo que se refiere a la sobrevida y calidad de vida, todavía necesitan una mayor consolidación. Además, el uso del eculizumab está asociado a un costo significativamente alto, que constituirá una elevada carga financiera al sistema, pudiendo tornarse insostenible a largo plazo. La negociación de precios en caso de incorporación del medicamento es fundamental para garantizar la sostenibilidad del Sistema Único de Salud.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CCATES	Centro Colaborador do SUS
CD55	<i>Decay accelerating factor</i>
CD59	<i>Membrane inhibitor of reactive lysis</i>
GPI	Glicosil-fosfaditilinositol
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
NO	Óxido nítrico
PIG-A	<i>Phosphatidyl inositol glycan-class A</i>
PTC	Pareceres técnico-científicos
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde
RR	Risco Relativo
SMF	Síndrome de Falência Medular
TCTHa	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
ECR	Ensaio clínico randomizado
mg	Miligramas
g	Gramas
mL	Mililitro
dL	Decilitro
NT pro-BNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
aHUS	Síndrome hemolítica urêmica atípica
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>

NICE	<i>National Institute for Care and Excellence</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
AC	Anticoagulantes
TF	Fator tecidual
MP	Micropartículas procoagulantes
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	13
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	14
2.1 Epidemiologia da condição clínica	17
2.2 Diagnóstico	18
2.3 Tratamento recomendado	19
2.3.1 Tratamento da anemia hemolítica e hematopoese reduzida	20
2.3.2 Tratamento de eventos trombóticos	21
2.3.3 Prevenção da anemia hemolítica e de episódios trombóticos graves	21
3. A TECNOLOGIA	22
3.1 Biotecnologia	22
3.2 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos	23
3.3 Registro sanitário de medicamentos para doenças raras	23
3.4 Custo do tratamento	24
4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS	25
4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca	25
4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos	28
4.3 Avaliação da qualidade da evidência	29
5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	33
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	51
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1. CONTEXTO

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça solicitou ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico sobre a terapia com eculizumabe em pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) como resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento em todo o Brasil.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é um defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoietica, que se apresenta como uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, de curso clínico extremamente variável. Manifesta-se frequentemente com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia, e surge em associação com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. Pacientes com HPN apresentam sinais e sintomas não hematológicos gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, cerebrais e geniturinários, bem como distúrbios de coagulação, que são mediados pelo consumo de óxido nítrico. Essa condição está associada a um estado de hipercoagulabilidade, manifestando-se através de trombozes venosas variadas, com especial predileção por trombose de veias hepáticas e intra-abdominais (PARKER et al., 2005; MATHIEU et al., 1995; WARE, HALL & ROSSE, 1991; ROTHER, 2005; SAVAGE & BRODSKY, 2007).

Casos compatíveis com HPN já haviam sido relatados em 1793, porém a descrição clínica da doença foi feita entre 1866 e 1882, por Willian Gull e Paul Strübing, respectivamente. O termo hemoglobinúria paroxística noturna refere-se à destruição de eritrócitos com liberação de hemoglobina na urina, notada principalmente por coloração marrom-escura na primeira urina da manhã. Sabe-se hoje que a hemólise acontece durante todo o dia, mas a observação de hemoglobinúria ocorre no período matutino por causa do aumento da concentração urinária durante a noite (ROSSE, 1980; WILMANNNS, 1982; CROSBY, 1953; BRODSKY, 2008).

A HPN pode ser classificada em três categorias, conforme a celularidade da medula óssea e presença de hemólise: 1. HPN clássica; 2. HPN na presença síndromes de falência medular (SFM) primária e com dados clínicos claros de hemólise (por exemplo, HPN/anemia aplásica ou HPN/síndrome mielodisplásica refratária); e 3. HPN-subclínica, na presença de SFM sem evidência de hemólise documentada (por exemplo, HPN-subclínica/anemia aplásica). Na HPN clássica, os pacientes afetados

apresentam evidência clínica de hemólise intravascular (reticulocitose, concentração anormalmente alta de lactato desidrogenase sérica e bilirrubina indireta, e concentração anormalmente baixa de haptoglobina sérica), mas sem evidência de outra desordem da medula óssea. Os pacientes que se enquadram na segunda categoria, HPN+SMF, apresentam evidências clínicas e laboratoriais de hemólise, mostrando concomitantemente uma anormalidade da medula definida. A análise da medula óssea e a citogenética são usadas para determinar se a HPN surgiu em associação com anemia aplásica, síndrome mielodisplásica ou outra mielopatia (por exemplo, mielofibrose). Os pacientes da terceira categoria (HPN-subclínica) não apresentam evidências clínicas ou laboratoriais de hemólise. Pequenas populações de células hematopoiéticas deficientes em proteínas do tipo glicosil-fosfatidilinositol (GPI) são detectadas por análise de citometria de fluxo ultrasensível. É observada em associação com outras síndromes da medula óssea (PARKER et al., 2005; PARKER, 2009).

A HPN é causada pela expansão clonal não maligna de uma ou mais células-tronco hematopoiéticas que adquiriram mutações somáticas no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (phosphatidyl inositol glycan-class A - PIG-A), localizado no cromossomo X. Estas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de âncoras de GPI, responsáveis por manter aderidas à membrana plasmática dezenas de proteínas com funções específicas, dentre elas, os CD55 e CD59, que têm o importante papel de controlar a ativação da cascata do complemento. Assim, a hemólise da HPN resulta do aumento da susceptibilidade dos eritrócitos clonais ao complemento, pela redução ou ausência completa das proteínas regulatórias na superfície celular. O sistema do complemento consiste em mais de 20 proteínas séricas que interagem em sequências precisas de ativação enzimática e ligação à membrana celular, gerando produtos com propriedades imunoprotetoras, imunorregulatórias, pró-inflamatórias e citolíticas. Pode ser ativado por três vias: via clássica, via da lecitina e via alternativa, sendo que as três resultam na geração de complexos C3-convertase, que mediam a quebra de C3 em C3a e C3b17. Células HPN são vulneráveis à ativação

do complemento por qualquer das três vias; como a via alternativa mantém um estado de ativação baixa, porém contínua, isto explica porque os pacientes com HPN têm hemólise crônica contínua (BRODSKY, 2008; HILLMEN et al., 2006; BESSLER & HIKEN, 2008; MATHIEU et al., 1995; SUGARMAN, DEVINE & ROSSE, 1986; SHICHISHIMA et al., 1991).

O CD55 (*decay accelerating factor*) inibe o complemento no nível de C3, acelerando a taxa de destruição de C3-convertase ligada à membrana e reduzindo a quantidade de C3 dissociada a C3a e C3b. Já o CD59 (*membrane inhibitor of reactive lysis*) é uma glicoproteína que interage diretamente com o complexo de ataque à membrana (também chamado de complexo de complemento terminal - C5b-9) para impedir a formação do poro lítico na superfície celular a partir da agregação de C9. A ausência de CD59 na superfície dos eritrócitos os torna susceptíveis à lise mediada pelo complexo de complemento terminal, o que explica a hemólise intravascular crônica com exacerbações, manifestação clínica primária da doença. Das duas proteínas, CD59 é a mais importante na proteção contra lise celular mediada por complemento (BRODSKY, 2008; SMITH, 2004).

O óxido nítrico (NO) é o maior regulador da fisiologia vascular, e muitas das manifestações clínicas da HPN são facilmente explicadas pela depleção tecidual de ON. Normalmente, a óxido nítrico sintetase do endotélio utiliza oxigênio e arginina para produzir NO. Este age na parede vascular para manter tônus e limitar ativação plaquetária. Hemoglobina livre tem enorme afinidade pelo ON e o retira de circulação. Na HPN, a falência em regular o complemento na superfície eritrocítica leva à ampla hemólise intravascular, com liberação de grandes quantidades de hemoglobina livre e arginase eritrocitária no plasma, que depletam o NO e também a arginina, substrato para a sua síntese. A haptoglobina normalmente capta hemoglobina livre, mas suas altas concentrações em surtos hemolíticos acabam por exceder a capacidade de captação e clearance (ROTHER et al., 2005; BRODSKY, 2008).

Depleção tecidual de NO se manifesta clinicamente como astenia, dor abdominal,

espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e possivelmente trombose. Todas estas manifestações clínicas são mais comuns no paciente com grandes populações de clone HPN (PARKER et al., 2005)

Em contraste com o conhecimento abundante em relação à hemólise, pouco se sabe sobre o mecanismo fisiopatológico da trombofilia. Há evidência de que hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, especialmente porque pacientes com clones HPN maiores também apresentam maior incidência de tromboembolismo, e estes eventos se correlacionam no tempo com os surtos hemolíticos. Apesar de o mecanismo não estar completamente esclarecido, hemólise foi implicada na inicialização de ativação e agregação plaquetárias. Estudos in vitro sugerem ainda que o complemento terminal possa ativar diretamente as plaquetas de pacientes com HPN. Além disto, ativação do complemento induz alteração das membranas de eritrócitos com formação de microvesículas, o que potencialmente contribui para a trombogênese (PARKER et al., 2005; BESSLER & HIKEN, 2008; MELETIS & TERPOS, 2003; ROSSE, 2008; HILLMEN et al., 2007, MATHIEU et al., 1995).

A ausência de proteínas normalmente ancoradas pela GPI também pode contribuir para o aumento de incidência de trombose. Citam-se o receptor do ativador de plasminogênio uroquinase, cuja ausência gera redução da fibrinólise local, e o inibidor da via do fator tecidual que, se ausente, permitiria o aumento da atividade pró-coagulante deste fator (ROSSE, 2008).

2.1 Epidemiologia da condição clínica

A HPN é uma doença rara, com incidência estimada de 1,3 novos casos por milhão a cada ano. Há pouca informação epidemiológica sobre a doença, não apenas por sua raridade, mas pela dificuldade de diagnosticá-la e pela ausência de uma definição específica de critérios para o diagnóstico. Pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes abre o diagnóstico entre a terceira e a quinta década de vida. Crianças e adolescentes perfazem 10% dos casos e se apresentam mais

frequentemente com bicitopenia ou pancitopenia, enquanto a trombose ocorre com igual frequência em todos os grupos etários. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, e não foi observada predisposição familiar. (SOCIE et al., 1996; PARKER et al., 2005; MATHIEU et al., 1995; WARE, HALL & ROSSE, 1991; BESA; 2007).

As maiores causas de morte dos pacientes com HPN são trombose, infecção e doenças malignas, podendo ainda ocorrer hemorragia fatal nos pacientes plaquetopênicos. A estimativa de sobrevida após 10 anos do diagnóstico de HPN é variada, com valores entre 66%, 50% e 71%. Por meio de análises multivariadas, foram definidos sete fatores capazes de influenciar independentemente a sobrevida em pacientes com HPN. São eles: complicações trombóticas, independentemente da localização (risco relativo – RR=10,2), desenvolvimento de pancitopenia (RR=5,5), desenvolvimento de síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda (RR=19,1), idade maior que 55 anos, necessidade de tratamentos adicionais e trombocitopenia ao diagnóstico (RR=2,2) (SOCIE et al., 1996; FUJIOKA & ASAI, 1989; HILLMEN et al., 1995).

2.2 Diagnóstico

A presença de quadro sugestivo de anemia hemolítica, com hemoglobinúria e teste de Coombs (antiglobulina direto) negativo deve ser investigada para HPN. Pacientes com anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas devem ser avaliados, mesmo que não apresentem hemólise clinicamente manifesta. Recomenda-se identificar HPN subclínica porque há evidência de respostas melhores à terapêutica imunossupressora em pacientes com falência medular e clones HPN, mesmo que pequenos (WANG et al., 2002).

Observa-se tromboembolismo como evento inicial na HPN em apenas 5% dos casos; assim, não se recomenda a pesquisa em todos os pacientes com trombose. No entanto, pacientes com trombooses sem causa aparente, em sítios pouco usuais, ou associadas a citopenias e/ou hemólise devem ser avaliados sempre (PARKER et al., 2005).

O primeiro teste utilizado para o diagnóstico da HPN foi o teste da hemolisina ácida (teste de Ham), descrito em 1930. O teste de Ham consegue diferenciar as células clonais HPN das células eritrocitárias normais, baseando-se na sensibilidade à ação hemolítica do complemento, ativado pela acidificação do soro. Assim, as células HPN sofrem lise, enquanto as normais não. Entretanto, apesar da boa especificidade, esse teste não possui boa sensibilidade e, portanto, não é mais recomendado na triagem de HPN (YOUNG et al, 2009; PARKER et al., 2005).

A citometria de fluxo é o exame de escolha na investigação de HPN, por ser capaz de avaliar a expressão de proteínas ancoradas pela GPI com alta sensibilidade e especificidade. Esta tecnologia está amplamente disponível, laboratórios de hematologia e imunologia utilizam citometria de fluxo tanto em pesquisa como na clínica diária. Para diagnóstico, a fim de se evitar falsos resultados, se utilizam pelo menos dois anticorpos monoclonais, direcionadas contra duas proteínas ancoradas pela GPI diferentes, em pelo menos duas linhagens celulares. Transfusões recentes não alteram o diagnóstico, tendo em vista que podem ser avaliados granulócitos e monócitos, células que não têm sua meia-vida alterada por transfusões ou pela presença da mutação. A porcentagem de células com deficiência de proteínas GPI-ancoradas é reflexo direto do tamanho do clone HPN, e este dado tem importância clínica e prognóstica (HALL & ROSSE, 1996; BRUBAKER, ESSIG & MENGEL, 1977; NISHIMURA et al., 2004; BRODSKY, 2008).

2.3 Tratamento recomendado

O tratamento da HPN é historicamente empírico e sintomático, com o uso de transfusões sanguíneas, anticoagulação e suplementação com ácido fólico e ferro. Essas intervenções objetivam principalmente a atenuação da anemia e dos episódios trombóticos. As abordagens são tanto farmacológicas quanto não farmacológicas (LUZZATTO, GIANFALDONI & NOTARO, 2011; RÖTH & DUHRSEN, 2011).

As intervenções podem ter três objetivos: tratar a anemia hemolítica e a hematopoese

reduzida, tratar episódios trombóticos, e prevenir anemia hemolítica e eventos trombóticos graves.

2.3.1 Tratamento da anemia hemolítica e hematopoese reduzida

Dentre as intervenções farmacológicas, corticosteroides (prednisona) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são utilizados no tratamento, mesmo sem comprovação de eficácia clínica que contrabalance os riscos, por sua disponibilidade facilitada. A eritropoietina e seus derivados, em doses altas, podem ser benéficos, principalmente se houver dano renal associado. Se houver deficiência de ferro e ácido fólico a suplementação dos mesmos é indicada, em função da alta taxa de destruição das hemácias. Pacientes com anemia aplásica associada à HPN podem se beneficiar de imunossupressores como ciclosporina e globulina antitímocito (PARKER et al., 2005; BOURANTAS, 1994; SCHEINBERG, 2010; NAKASONE, 2008).

A abordagem não farmacológica mais usada é a transfusão de sangue. A associação entre hemólise contínua e hematopoese ineficaz pode levar à dependência transfusional. Além de aumentar a concentração de hemoglobina, transfusões podem reduzir hemólise a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, com a crescente preocupação em evitar as principais complicações transfusionais, incluídas aí infecções crônicas passíveis de transmissão pelo sangue, hemotransfusão ainda é um procedimento de risco. Assim, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo necessário (PARKER et al., 2005).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTHa) é o único tratamento curativo para HPN, porém está associado a alta morbimortalidade. Atualmente indica-se transplante apenas para os pacientes com fatores de risco para pior evolução de doença e morte, especialmente nos casos de síndromes de falência medular com citopenias graves. Ainda, alguns autores consideram o TCTHa o primeiro tratamento para crianças e adolescentes com HPN e anemia aplásica, considerando-se que

pacientes mais jovens apresentam boa resposta ao tratamento (PARKER et al, 2005; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2005; RÖTH & DUHRSEN, 2011; BRODSKY, 2009; PARKER, 2009).

2.3.2 Tratamento de eventos trombóticos

Na fase aguda, recomenda-se o uso de terapia trombolítica para tratar o evento tromboembólico. A anticoagulação com varfarina ou heparina é indicada para os pacientes que já apresentaram um evento trombótico, e os mesmos deverão ser anticoagulados por toda a vida, ou enquanto houver persistência do clone HPN (PARKER et al., 2005; TANIGUCHI et al, 2011).

2.3.3 Prevenção da anemia hemolítica e de episódios trombóticos graves

O eculizumabe é uma nova estratégia de tratamento, específica e modificadora do curso da doença, que inibe uma etapa da cascata do complemento, impedindo a formação do complexo de ataque à membrana da hemácia e, conseqüentemente, reduzindo a hemólise intravascular (LUZZATTO, GIANFALDONI & NOTARO, 2011; ROTHER et al., 2005; BRODSKY, 2008; BRODSKY, 2009; HILLMEN, 2006).

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

Via de administração: Intravenosa

Nome comercial: Soliris®

Fabricante: Alexion Pharmaceuticals

Apresentação: Cada frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml). Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/ml.

Registro na ANVISA: Registrado na ANVISA em 2017, sob o número 1981100010015.

Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula: Soliris® é indicado para adultos e crianças para o tratamento de:

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). *A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões.*
- Síndrome hemolítica urêmica atípica (aHUS).

3.1 Biotecnologia

Eculizumabe é um anticorpo monoclonal contra a proteína 5 do complemento, a qual interrompe a hemólise intravascular na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). (KELLY et al., 2011). O anticorpo eculizumabe contém regiões constantes humanas e regiões murinas determinantes da complementaridade enxertadas na estrutura de regiões variáveis de cadeia leve e pesada humana. É composto por duas cadeias pesadas, com 448 aminoácidos, e duas cadeias leves, com 214 aminoácidos, tendo um peso molecular de aproximadamente 148 kDa. (EMA, 2016)

Eculizumabe é produzido num sistema de expressão de mieloma murino (linha celular NS0) e é purificado por afinidade e cromatografia de troca iônica. O processo de fabricação da substância ativa do medicamento inclui também inativação viral específica bem como procedimentos de remoção. (EMA, 2018)

3.2 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos

O Soliris® é comercializado na forma de solução injetável em frascos de 30 mL que contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml). Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/mL. Em adultos e crianças com peso ≥ 40 kg, o regime posológico consiste em numa fase inicial de 4 semanas (600 mg administrado por perfusão intravenosa por 25-45 minutos, uma vez na semana) seguida por uma fase de manutenção (900 mg administrado na quinta semana por perfusão por 25-45 minutos e depois a cada 14 ± 2 dias). Em crianças abaixo de 40 Kg, a posologia recomendada irá variar conforme o peso corporal do paciente (EMA, 2018).

O eculizumabe é um inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento, com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9. Dessa forma, seu mecanismo de ação consiste em preservar os componentes responsáveis pela ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunitários. Na maioria dos doentes com HPN, concentrações séricas de eculizumabe correspondentes a aproximadamente 35 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal (EMA, 2018).

3.3 Registro sanitário de medicamentos para doenças raras

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as doenças raras são aquelas que atingem até 65 indivíduos em cada 100 mil pessoas (ANVISA, 2017). Em 2014 a portaria nº 199 do Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, como objetivo de reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de

promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos.

Eculizumabe foi licenciado pela Food and Drug Administration (FDA) em março de 2007 e pela European Medicines Agency (EMA) em junho de 2007 para o tratamento da HPN depois de demonstrar ser bem tolerado e altamente eficaz para pacientes com HPN em ensaios clínicos. Isso demonstrou redução na hemólise, estabilização dos níveis de hemoglobina, redução dos requisitos de transfusão e melhoria da qualidade de vida. O Eculizumabe também protege contra as complicações da HPN hemolítica, como deterioração da função renal, hipertensão pulmonar e tromboembolismo. (KELLY et al., 2011). No Brasil, o Eculizumabe foi registrado na ANVISA em 2017, mas ainda não foi incorporado no SUS para tratamento da HPN. (ANVISA, 2018).

3.4 Custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento com Eculizumabe foi considerado o esquema terapêutico, a posologia e o preço de fábrica disponível para compras públicas, cujo valor encontra-se registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), conforme apresentado no Quadro 1. O preço foi variado segundo a posologia recomendada para cada faixa de peso corporal (Tabela 1). É importante salientar que o eculizumabe não foi estudado em doentes com HPN com peso inferior a 40 Kg. Dessa forma, os dados abaixo consideram a posologia utilizada em doentes com aHUS, conforme recomendações da bula do medicamento (EMA, 2018).

Quadro 1. Dados para estimativa de custo mensal do tratamento com eculizumabe

Apresentação eculizumabe	300 mg/30 mL (10 mg/mL) solução injetável
Posologia	<p>≥ 40 Kg: fase inicial de 4 semanas (600 mg/semana) e manutenção (900 mg na 5ª semana + 900 mg a cada 14 dias).</p> <p>≥ 30 Kg a < 40 Kg: fase inicial de 2 semanas (600 mg/semana) e manutenção (900 mg na 3ª semana + 900 mg a cada 14 dias).</p> <p>≥ 20 Kg a < 30 Kg: fase inicial de 2 semanas (600 mg/semana) e manutenção (600 mg na 3ª semana + 600 mg a cada 14 dias).</p> <p>≥ 10 Kg a < 20 Kg: fase inicial de 1 semana (600 mg/semana) e</p>

	manutenção (300 mg na 2ª semana + 300 mg a cada 14 dias). $\geq 05 \text{ Kg a } < 10 \text{ Kg}$: fase inicial de 1 semana (300 mg/semana) e manutenção (300 mg na 2ª semana + 300 mg a cada 14 dias).
Número de Frascos por Embalagem	1
Preço fábrica da embalagem (ICMS 18%)	R\$ 17.060,85

Fonte: ANVISA, 2018; EMA, 2018.

Tabela 1. Estimativa de custo mensal do tratamento com Eculizumab por peso e idade

Faixa de Peso Corporal	Custo do tratamento na Fase Inicial			Custo do tratamento na Fase Manutenção I			Custo do tratamento na Fase Manutenção II			Custo Anual Total (R\$)
	Dose (mg)	N	Valor (R\$)	Dose (mg)	N	Valor (R\$)	Dose (mg)	N'	Valor (R\$)	
$\geq 40 \text{ Kg}$	600	4	136.486,80	900	1	51.182,55	900	21	1.074.833,55	1.262.502,90
$\geq 30 \text{ Kg a } < 40 \text{ Kg}$	600	2	68.243,40	900	1	51.182,55	900	22	1.126.016,10	1.245.442,05
$\geq 20 \text{ Kg a } < 30 \text{ Kg}$	600	2	68.243,40	600	1	34.121,70	600	22	750.677,40	853.042,50
$\geq 10 \text{ Kg a } < 20 \text{ Kg}$	600	1	34.121,70	300	1	17.060,85	300	23	392.399,55	443.582,10
$\geq 05 \text{ Kg a } < 10 \text{ Kg}$	300	1	17.060,85	300	1	17.060,85	300	23	392.399,55	426.521,25

Legenda: N = número de aplicações do medicamento em cada fase e N' = número de aplicações até completar aproximadamente 48 semanas (1 ano). Fonte: ANVISA, 2018; EMA, 2018.

4. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

4.1 Bases de Dados e Estratégia de Busca

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso do eculizumabe para o tratamento de HPN. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

P	População	Pacientes com HPN
I	Intervenção	Tratamento com eculizumabe

C	Comparadores	Placebo e/ou não tratar
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevida, qualidade de vida, eventos trombóticos graves ou fatais. De menor relevância: redução da fadiga, diminuição do número de transfusões, atenuação de eventos adversos, redução da hemólise de células vermelhas, aumento do nível de hemoglobina, dentre outros.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR), ECR abertos, EC não-randomizados controlados ou não (quasi-experimentos) e estudos observacionais.

Pergunta: O tratamento com eculizumabe é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de HPN?

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Cochrane Library. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca na base ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e não publicados. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 3.

Quadro 3. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR	320
	((("Hemoglobinuria, Paroxysma[Text Word]) OR	
	Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal[Text Word]) OR	
	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria))) AND (("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR ((eculizumab[Text Word]) OR Soliris[Text Word]))	

EMBASE	<p>#1 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' OR 'haemoglobinuria, paroxysmal' OR 'haemoglobinuria, paroxysmal nocturnal' OR 'haemoglobinuria, nocturnal' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal' OR 'hemoglobinuria, nocturnal' OR 'marchiafava micheli syndrome' OR 'marchiafava syndrome' OR 'nocturnal haemoglobinuria' OR 'nocturnal haemoglobinuria, paroxysmal' OR 'nocturnal hemoglobinuria' OR 'nocturnal hemoglobinuria, paroxysmal' OR 'nocturnal paroxysmal haemoglobinuria' OR 'nocturnal paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal hemoglobinuria' OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobulinuria' OR 'pnh' #2 'eculizumab'/exp OR 'eculizumab' OR 'monoclonal antibody and 5g1.1' OR 'soliris' #1 and #2</p>	1075
The Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees #2 Hemoglobinuria, Paroxysmal (Word variations have been searched) #3 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Word variations have been searched) #4 Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal (Word variations have been searched) #5 Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal (Word variations have been searched) #6 Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal (Word variations have been searched) #7 Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria (Word variations have been searched) #8 {or #1-#7} #9 Eculizumab (Word variations have been searched) #10 Soliris (Word variations have been searched) #11 {or #9-#10} #12 #8 and #11</p>	52
LILACS	<p>"HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL" or "HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL NOCTURNAL" [Palavras] and "ECULIZUMAB" or "ECULIZUMABE" [Palavras]</p>	3

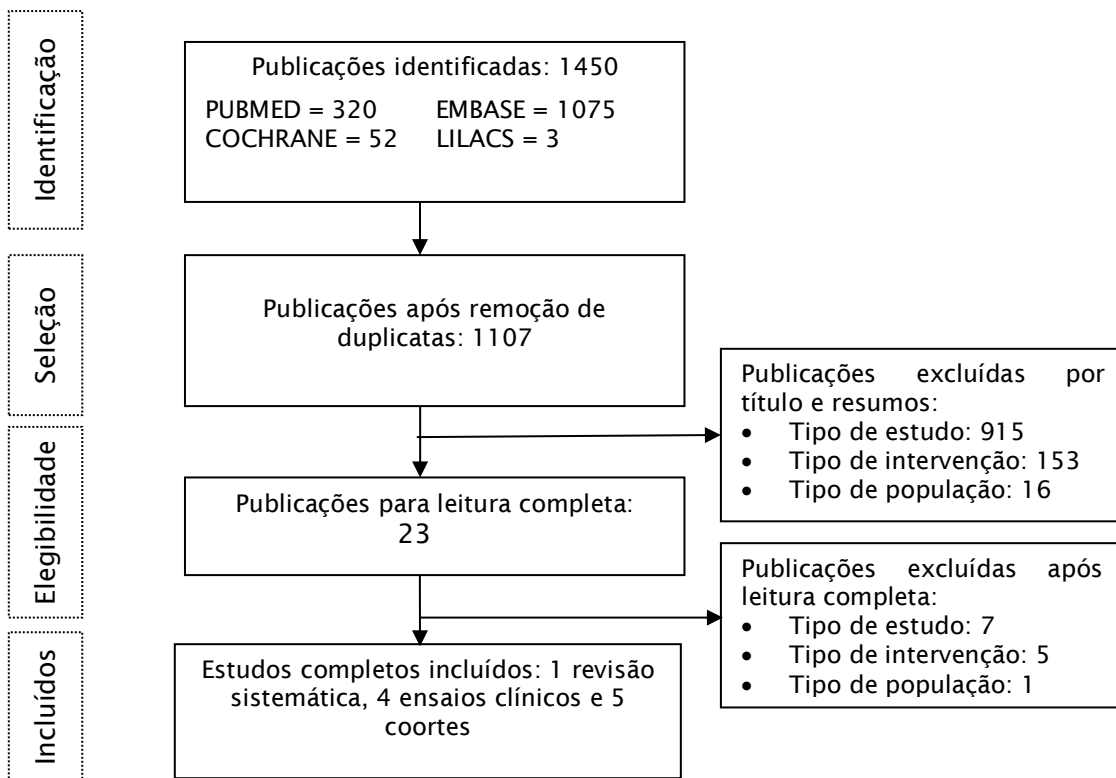
Foram pesquisadas também recomendações sobre o uso dos medicamentos nos websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e das agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence (NICE/Reino Unido)*, *National Healthcare Service (NHS/ Reino Unido)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)*, *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*

(AUnETS/Espanha) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

4.2 Critérios de inclusão e seleção dos estudos

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coortes que avaliaram o uso de eculizumabe em pacientes diagnosticados com HPN. As revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se incluíssem ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da eculizumabe. Para ensaios clínicos e estudos de coorte aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão, de acordo com o tipo de estudo (ensaios clínicos fase I e II, estudos piloto, avaliações exclusivamente econômicas, coortes sem comparação), tipo de intervenção (avaliação exclusiva de outras opções de tratamento que não o eculizumabe) e tipo de pacientes (pacientes portadores de outra doença que não HPN).

Os resultados da busca foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 23 estudos para a leitura completa. Após leitura completa, foram selecionadas 1 revisão sistemática, 3 ensaios clínicos, sendo um randomizado duplo-cego, e 5 coortes (Figura 1). Durante a leitura das coortes foi selecionado um ensaio clínico que não havia sido contemplado na estratégia de busca inicial, totalizando 10 estudos incluídos.



4.3 Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas utilizou-se o modelo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) proposto por Guyatt e colaboradores (2008a, 2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade aplicados à revisão sistemática. Para avaliação dos ensaios clínicos utilizou-se a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011), e para os estudos de coorte foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa (WELLSet *al*, 2009).

De acordo com Guyatt e colaboradores (2008b, 2008c, 2008d), são consideradas nível de evidência A após avaliação GRADE, as revisões sistemáticas que não apresentam limitações metodológicas, como inconsistência e imprecisão dos resultados, bem como baixa probabilidade de viés de publicação. Uma sistematização da avaliação da qualidade da revisão sistemática pode ser visualizada no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da revisão sistemática

Estudo	Evidência direta?	Limitações importantes nos estudos incluídos?	Consistência dos resultados entre os estudos?	Precisão dos resultados adequada?	Livre de viés de publicação?	Qualidade da evidência	Nível de recomendação
Marti-Carvajal et al. (2014)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	B	↑↑

A: alta qualidade, B: moderada qualidade, C: baixa qualidade e D: muito baixa qualidade.

↑↑: Forte a favor da tecnologia

↓↓: Forte contra a tecnologia

↑?: Fraca a favor da tecnologia

↓?: fraca contra a tecnologia

Segundo Higgins & Green *et al.* (2011), a ferramenta de risco de viés para análise dos ensaios clínicos baseia-se na avaliação de sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses. Uma sistematização da avaliação da qualidade dos ensaios clínicos pode ser visualizada no Quadro 5. Foi considerado como risco incerto o fato do artigo não detalhar o processo de randomização.

Quadro 5. Avaliação dos ensaios clínicos incluídos pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane

Itens	Estudo	Hillmen <i>et al.</i> (2006)	Hillmen <i>et al.</i> (2007)	Brodsky <i>et al.</i> (2007)	Hill <i>et al.</i> (2010b)
Geração da sequência de alocação		Risco Incerto	Risco Incerto	Risco Incerto	Risco Incerto
Sigilo de alocação		Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto	Risco incerto
Cegamento dos investigadores e pacientes		Baixo risco	Risco Incerto	Risco Incerto	Baixo risco
Cegamento dos avaliadores dos resultados		Baixo risco	Risco Incerto	Risco Incerto	Baixo risco
Dados dos desfechos incompletos		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Relato seletivo de desfechos		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Outros vieses		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Segundo Wells e colaboradores (2009) a avaliação da qualidade de estudos observacionais é essencial para compreensão adequada dos estudos. O sistema de

estrelas foi desenvolvido e os estudos são julgados em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Para as coortes prospectivas, as categorias “seleção” e “desfechos” podem receber no máximo uma estrela (*) para cada subitem numerado, enquanto que a categoria “comparabilidade” pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima é de nove estrelas, e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica. A avaliação da qualidade dos estudos observacionais pode ser visualizada no Quadro 6.

Quadro 6. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*		Hillmen <i>et al.</i> (2010)	Schubert <i>et al.</i> (2008)	Hill <i>et al.</i> (2010b)	Kelly <i>et al.</i> (2011)	van Bijnen <i>et al.</i> (2015)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*	*	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*	*	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	*	*	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*	*	*	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	-	*	*	*	*

	Adequação do acompanhamento	*	*	*	*	-
	Total	7	7	8	8	7

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

5. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os 10 estudos incluídos consistem em uma revisão sistemática, quatro ensaios clínicos e 5 coortes:

Marti-Carvajal et al. (2014)

A revisão sistemática conduzida por Marti-Carvajal *et al.* (2014) teve como objetivo avaliar os benefícios clínicos e os danos causados pelo ecilizumabe no tratamento de pacientes com HPN. Foi realizada uma estratégia abrangente de pesquisa. As bases de dados pesquisadas foram: o Registro Cochrane (CENTRAL, The Cochrane Library 2014, Edição 5), Ovid MEDLINE (de 1946 a 15 de maio de 2014), EMBASE (de 1980 a 25 de junho de 2014) e LILACS (de 1982 a 25 de junho 2014), e não foram aplicadas quaisquer restrições de idioma. Os critérios de inclusão consistiam na seleção de ensaios clínicos controlados randomizados independentemente do estado ou idioma da publicação. Também não foram aplicados limites ao período de acompanhamento. Foram incluídos ensaios que compararam ecilizumabe com placebo ou a melhor terapia disponível. O resultado primário foi a sobrevivência global. De forma independente, foi realizada uma seleção duplicada de ensaios elegíveis, avaliação do risco de viés e extração de dados. Os riscos relativos (RRs) e intervalo de confiança 95% (IC) foram estimados para resultados dicotômicos e diferenças médias (MDs) e IC 95% para resultados contínuos. Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios para análise.

Um ECR de fase III multicêntrico (34 sites) foi identificado, e envolvia 87 participantes. O estudo foi conduzido por Hillmen et al. (2006). O teste comparou o ecilizumabe versus o placebo e foi conduzido nos EUA, Canadá, Europa e Austrália com 26 semanas de seguimento. Ao usar o Questionário sobre Qualidade e Vida do Câncer na Europa (os escores podem variar de 0 a 100, com pontuações mais altas no estado de saúde global e escalas de funcionamento que indicam melhorias), o estudo mostrou melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes tratados com ecilizumabe (diferença média (MD) 19,4, IC 95% 8,25-30,55, $p=0,0007$, baixa qualidade de evidência). Ao usar o instrumento de Fadiga de Avaliação Funcional do Fator de Terapia

Crônica (os escores podem variar de 0 a 52, com pontuações mais altas que indicam melhora na fadiga), o teste mostrou redução na fadiga (MD 10,4; IC 95% 9,97-10,83; $p=0,00001$, qualidade moderada da evidência) no grupo eculizumabe em comparação com o placebo. O eculizumabe em comparação com o placebo apresentou maior proporção de pacientes com independência de transfusão: 51% (22/43) versus 0% (0/44) (RR=46,02; IC 95% 2,88-735,53; $p=0,007$; qualidade moderada da evidência); e retirada por qualquer motivo: 4.7% (2/43) versus 22.72% (10/44); (RR=0,20; IC 95%: 0,05-0,88; $p=0,03$; qualidade moderada da evidência). Devido à baixa taxa de eventos observados, o teste realizado não mostrou diferença entre eculizumabe e placebo em termos de eventos adversos graves: 9.3% (4/43) versus 20,4% (9/44); (RR=0,15; IC 95% 0,15-1,37; $p=0,16$; baixa qualidade de evidência). Não foram observadas diferenças entre a intervenção e o placebo nos eventos adversos mais frequentes. Um participante que recebeu placebo mostrou um episódio de trombose. O ensaio não avaliou a sobrevivência global, transformação para síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda, ou desenvolvimento ou recorrência de anemia aplásica no tratamento.

Esta revisão detectou uma ausência de evidência de eculizumabe em comparação com o placebo para o tratamento da HPN, em termos de sobrevivência global, eventos trombóticos não fatais, transformação para síndrome mielodisplásica e leucemia mielogênica aguda e desenvolvimento e recorrência de anemia aplásica em tratamento. A evidência atual indica que, em comparação com o placebo, o eculizumabe aumenta a qualidade de vida relacionada à saúde e aumenta a independência da transfusão.

Hillmen et al. (2006)

Hillmen *et al.* (2006) conduziram um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase III duplo-cego, multicêntrico e placebo controlado, no qual foram incluídos 87 pacientes (35 homens e 52 mulheres) diagnosticados com HPN nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália. Após randomização, 43 pacientes foram tratados com eculizumabe

e 44 com placebo. Esse estudo foi denominado TRIUMPH, no qual o esquema de tratamento foi a infusão endovenosa de eculizumabe na dose de 600 mg ou placebo, uma vez por semana, durante quatro semanas, seguido por uma dose de 900 mg após uma semana, e então doses de manutenção de 900 mg a cada duas semanas, até a semana número 26.

Os principais desfechos avaliados foram a estabilização dos níveis de hemoglobina e o número de bolsas de sangue transfundidas no período. Desfechos secundários foram hemólise e independência de transfusão. Também foram avaliados parâmetros de qualidade de vida, alterações no nível de lactato desidrogenase (LDH), presença de trombose, e imunogenicidade do eculizumabe.

Não foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos após a randomização. Dos 87 pacientes incluídos no ensaio, 85 completaram o estudo.

Em 42 dos 43 pacientes do grupo eculizumabe, a dose de manutenção (900 mg a cada 2 semanas \pm 2 dias) bloqueou completamente a atividade hemolítica no plasma, conforme avaliado por um teste de hemólise de eritrócitos sensibilizados.

O efeito do eculizumabe na hemólise intravascular crônica foi demonstrado por uma diminuição imediata e sustentada dos níveis de LDH. No grupo eculizumabe, o nível médio de LDH diminuiu de $2199,7 \pm 157,7$ U por litro (linha de base) para $327,3 \pm 67,6$ U por litro (26 semanas de tratamento) ($p < 0,001$), enquanto no grupo placebo os níveis permaneceram elevados durante todo o período.

Os dois principais desfechos de eficácia foram a estabilização dos níveis de hemoglobina e o número de bolsas de sangue transfundidas. No final do período de tratamento, 49% dos pacientes no grupo eculizumabe (21 de 43) apresentaram níveis de hemoglobina que permaneceram acima do ponto de corte pré-especificado, mesmo na ausência de transfusões, enquanto no grupo placebo não houve estabilização dos níveis de hemoglobina em nenhum paciente ($p < 0,001$). Na semana 26, a mediana do número de bolsas de sangue transfundidas por paciente foi de 0 no

grupo ecilizumabe e 10 no grupo placebo ($p < 0,001$), enquanto a média foi de 3.0 ± 0.7 e 11.0 ± 0.8 , respectivamente. No período de 6 meses anteriores ao estudo, a mediana de bolsas de sangue transfundidas por paciente foi de 9,5 e 8,5 nos grupos ecilizumabe e placebo, respectivamente. Os níveis médios de hemoglobina na linha de base foram $10,0 \pm 0,2$ g/dL e $9,7 \pm 0,2$ g/dL no grupo ecilizumabe e no grupo placebo, respectivamente; enquanto na semana 26 os valores encontrados foram $10,1 \pm 0,2$ g/dL no grupo ecilizumabe e $8,9 \pm 0,2$ g/dL no placebo ($p < 0,001$).

O tempo médio para a primeira transfusão foi significativamente maior em pacientes tratados com ecilizumabe do que nos pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$). A independência da transfusão foi alcançada em 51% dos pacientes no grupo ecilizumabe (22 de 43) e 0% no grupo placebo (0 de 44, $p < 0,001$).

A qualidade de vida foi avaliada através de dois instrumentos, o FACIT-fadiga e o EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). Os pacientes do grupo ecilizumabe apresentaram melhora da qualidade de vida, expressa por aumento nos escores do instrumento FACIT-Fatigue (aumento de $6,4 \pm 1,2$ pontos da linha de base para a semana 26; no grupo placebo houve diminuição de $4,0 \pm 1,7$ pontos durante este período, resultando em uma diferença de 10,4 pontos entre os grupos, $p < 0,001$). Com relação ao instrumento EORTC QLQ-C30, o grupo ecilizumabe teve melhoras significativas em todas as dimensões avaliadas: estado geral de saúde, funcionalidade e sintomas.

Com relação à segurança, nenhum paciente morreu durante o estudo. Foram notificados eventos adversos graves em 13 pacientes: 4 no grupo ecilizumabe e 9 no grupo placebo. Nenhum evento adverso grave foi considerado como relacionado ao tratamento, todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Uma única trombose ocorreu em um paciente no grupo placebo. Um paciente em cada um dos dois grupos apresentou níveis detectáveis de anticorpos contra ecilizumabe, mas os níveis foram baixos, detectados em uma única visita e, no paciente que recebeu ecilizumabe, os anticorpos não afetaram a inibição do complemento.

Limitações: Estudo financiado pela Alexion Pharmaceutical, fabricante do Soliris. O estudo declara que mais de um dos seus autores, incluindo o autor principal, receberam honorários e financiamento da indústria, atuando como consultores da mesma. Três autores se declararam funcionários da Alexion, e um deles inclusive recebe royalties pela invenção do medicamento.

Hillmen *et al.* (2007)

O estudo conduzido por Hillmen *et al.* (2007) avaliou se o eculizumabe reduz a taxa de tromboembolismo em pacientes com HPN, uma vez que esta é a complicação mais temida da doença e a principal causa de óbitos desses pacientes. O ensaio clínico incluiu todos os pacientes dos 3 estudos clínicos da HPN de eculizumabe, que recrutaram pacientes entre 2002 e 2005 (n = 195). Os pacientes desses estudos continuaram o tratamento no atual estudo multinacional de extensão aberta.

A taxa de tromboembolismo com o tratamento com eculizumabe foi comparada com a taxa de pré-tratamento nos mesmos pacientes. A taxa de eventos tromboembólicos com tratamento com eculizumabe foi de 1,07 eventos/100 pacientes-ano em comparação com 7,37 eventos/100 pacientes-ano ($p < 0,001$) antes do tratamento com eculizumabe (redução relativa de 85%, redução absoluta de 6,3 eventos/100 pacientes-ano). Os eventos tromboembólicos foram reduzidos de 39 eventos antes do início do tratamento com eculizumabe para 3 eventos durante o tratamento ($p < 0,001$). A taxa de eventos em pacientes tratados com antitrombóticos (n = 103) foi reduzida de 10,61 para 0,62 eventos/100 pacientes-ano com tratamento com eculizumabe ($p < 0,001$).

Limitações: Os estudos descritos nessas análises foram financiados por Alexion Produtos farmacêuticos.

Brodsky *et al.* (2007)

Brodsky *et al.* (2007) delinearam um estudo clínico não controlado com placebo, de 52

semanas e de fase 3, avaliando o eculizumabe em uma população de pacientes mais ampla da HPN. Eculizumabe foi administrado por infusão intravenosa de 600 mg a cada 7 ± 2 dias durante 4 semanas; 900 mg em $7 \pm$ dias depois; seguido de 900 mg a cada $14 \pm$ dias por um período total de tratamento de 52 semanas. Noventa e sete pacientes em 33 centros internacionais foram incluídos no estudo. Pacientes tratados com eculizumabe responderam com uma redução de 87% na hemólise, conforme níveis de lactato desidrogenase ($p < 0,001$). As pontuações de fadiga basais no instrumento FACIT-Fatigue melhoraram em $12,2 \pm 1,1$ ponto ($p < 0,001$).

O tratamento com eculizumabe levou a uma melhora na anemia, devido a uma redução da hemólise. Ocorreram aumentos significativos na proporção de células vermelhas após o tratamento, representando uma média de 55.4% ($\pm 2.85\%$) em comparação a linha de base de 38,7% ($\pm 2.17\%$). Em contraste, as proporções medianas de granulócitos não mudaram durante o curso do estudo (96,0% na linha de base e 96,6% em 52 semanas). Já o aumento do nível de hemoglobina acompanhou o aumento do número de células vermelhas, sendo 93 g / L na linha de base e uma mediana de 102 g / L em 52 semanas de tratamento ($P < 0,001$).

No geral, as transfusões foram reduzidas em 52% após o tratamento, uma vez que na linha de base os pacientes recebiam em média 12,3 unidades de células vermelhas/paciente e após o tratamento passaram a receber 5,9 unidades. Quarenta e nove pacientes (51%) alcançaram a independência de transfusão durante todo o período de 52 semanas. As melhorias nos requisitos de hemólise, fadiga e transfusão com eculizumabe foram independentes dos níveis basais de hemólise e grau de trombocitopenia. As medidas de qualidade de vida também foram amplamente melhoradas com o tratamento com eculizumabe.

Schubert et al. (2008)

O estudo realizado por Schubert *et al.* (2008) comparou os resultados de dois ensaios clínicos independentes: o estudo de fase III denominado TRIUMPH (HILLMEN *et al.*, 2006), o estudo de fase III denominado SHEPHERD (BRODSKY *et al.*, 2007). Os

desfechos avaliados foram redução da hemólise, aumento do número de hemácias, aumento dos níveis de hemoglobina nas células vermelhas, necessidade de transfusão sanguínea, estabilização dos níveis de hemoglobina e melhora da fadiga.

Um total de 87 pacientes foi incluído no estudo TRIUMPH, os quais foram randomizados para receber eculizumabe (n = 43) ou placebo (n = 44) durante 26 semanas. No estudo SHEPERD 97 pacientes foram selecionados e acompanhados por 52 semanas para avaliar a efetividade e segurança do eculizumabe. No TRIUMPH eram elegíveis pacientes que tinham recebido pelo menos 4 bolsas de sangue no ano anterior ao estudo, enquanto no SHEPERD a elegibilidade era ampliada, sendo incluídos pacientes que receberam menos de 4 bolsas.

No estudo TRIUMPH, o tratamento com eculizumabe resultou em uma redução rápida e sustentada da hemólise, observada para todos os pacientes tratados com eculizumabe, independentemente das necessidades transfusionais pré-tratamento. Da mesma forma, observaram-se reduções significativas nos níveis de LDH com o tratamento com eculizumabe no estudo SHEPHERD para os pacientes de forma geral e em cada estrato de transfusão pré-tratamento, incluindo pacientes que receberam menos de 4 transfusões no ano anterior ao estudo. A hemólise foi reduzida nos dois estudos independentemente do alcance de independência transfusional. Os pacientes que ainda necessitaram de transfusões durante o tratamento com eculizumabe sofreram reduções significativas de LDH em ambos os estudos.

Com relação ao aumento do número de hemácias, no estudo TRIUMPH a contagem média de células vermelhas aumentou em 100% para o grupo eculizumabe em comparação com 3% para o grupo placebo. A contagem média de hemácias no estudo SHEPHERD também aumentou significativamente na semana 8, e isso foi mantido até a semana 52. A contagem de reticulócitos manteve-se elevada nos dois estudos, sem diferença significativa em relação aos valores iniciais ou entre os grupos de tratamento no caso do TRIUMPH.

Antes do tratamento com eculizumabe, os níveis de hemoglobina foram mantidos por

meio de transfusões regulares de sangue. No estudo TRIUMPH, os pacientes que receberam eculizumabe apresentaram aumento significativo nos níveis de hemoglobina em comparação com os pacientes que receberam placebo e os níveis médios de hemoglobina em pacientes tratados com eculizumabe foram mantidos durante todo o estudo, mesmo sem transfusões sanguíneas. Os pacientes no estudo SHEPHERD experimentaram um aumento estatisticamente significativo dos níveis de hemoglobina da linha de base até as 52 semanas de tratamento com eculizumabe.

Houve redução da necessidade transfusional para todos os pacientes tratados com eculizumabe no estudo TRIUMPH. Da mesma forma, observou-se redução no número de bolsas de sangue transfundidas com o tratamento no estudo SHEPHERD. Cinquenta e um por cento dos pacientes em TRIUMPH e SHEPHERD se tornaram independentes de transfusão durante os respectivos tempos de duração do estudo e nenhum paciente tratado com placebo no TRIUMPH alcançou esse status. Além disso, o suporte transfusional também foi reduzido em pacientes que não conseguiram a independência de transfusão durante os dois estudos.

Ao final das 26 semanas de tratamento, 49% dos pacientes tratados com eculizumabe no TRIUMPH mantiveram níveis de hemoglobina estabilizados, enquanto nenhum dos pacientes que receberam placebo alcançou este desfecho.

Com relação à qualidade de vida, o eculizumabe foi associado a um aumento significativo nos escores FACIT-Fadiga da linha de base ao fim do estudo, enquanto os pacientes que receberam placebo relataram piora dos escores. Uma melhora significativa na fadiga foi observada na semana 3 no estudo TRIUMPH e na semana 1 no SHEPHERD. A melhora da fadiga com o eculizumabe não se limitou aos pacientes que alcançaram a independência da transfusão, os pacientes do estudo TRIUMPH que foram transfundidos durante o tratamento com eculizumabe também relataram melhora significativa nos escores FACIT-Fatigue em comparação com pacientes tratados com placebo; Do mesmo modo, em SHEPHERD, a fadiga foi significativamente melhorada, independentemente dos requisitos de transfusão durante o estudo.

Limitações: Os dois estudos avaliados foram financiados pela indústria fabricante do medicamento, Alexion Pharmaceuticals. Em ambos, mais de um dos autores receberam honorários e financiamento da indústria, atuando como consultores da mesma. Três autores se declararam funcionários da Alexion, e um deles inclusive recebe royalties pela invenção do medicamento.

Hillmen et al. (2010)

Hillmen *et al.* (2010) conduziram uma coorte a partir de três outros estudos clínicos independentes: **(a)** um estudo piloto de fase II conduzido no Reino Unido (HILLMEN et al., 2004) e seus prolongamentos (HILL et al., 2005), **(b)** o estudo de fase III denominado TRIUMPH (HILLMEN et al., 2006), **(c)** e o estudo de fase III denominado SHEPHERD (BRODSKY et al., 2007) e sua extensão subsequente (HILLMEN et al., 2007). Dos três estudos incluídos, o primeiro ensaio conduzido por Hillmen *et al.* em 2004 e sua extensão realizada por Hill *et al.* em 2005 consistem em estudos de fase 2, enquanto que os demais ensaios, que são de fase 3, também foram incluídos nesse parecer técnico, e foram descritos anteriormente. A função renal e a incidência de taxas clínicas de eventos de danos nos rins foram avaliadas por Hillmen *et al.* (2010) em 195 pacientes diagnosticados com HPN na linha de base, aos 6, 12 e 18 meses. Todos os pacientes foram obrigados a realizar uma análise de urina e dosagem de creatinina sérica no início e durante o estudo.

O dano renal na HPN está associado a hemossiderose crônica e/ou trombose microvascular. A incidência de disfunção renal ou dano foi determinada por estágios da doença renal crônica (DRC) definidos pela “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” e a segurança e eficácia do eculizumabe foi determinada a partir da capacidade deste medicamento de alterar ou não a progressão da DRC.

Os pacientes foram classificados como não tendo disfunção renal ou danos se não cumpriam os critérios dos estágios de 1 a 5 da DRC. Uma melhora na função renal foi definida como uma redução documentada no nível do estágio de DRC (por exemplo, uma mudança do estágio 4 para o estágio 3 ou estágio 3 para o estágio 1) ou

cumprindo os critérios de não DRC. Um agravamento da função renal foi definido como um aumento documentado no nível do estágio DRC (por exemplo, uma mudança do estágio 3 para o estágio 4 ou do estágio 1 para o estágio 2). Nenhuma alteração no estado renal foi definida quando o paciente permaneceu no mesmo estágio DRC.

Os eventos foram definidos como danos renais reversíveis ou irreversíveis graves, incluindo insuficiência renal aguda ou crônica, necessidade de diálise ou outros procedimentos (hemodiálise, colocação de cateteres para diálise, angioplastia da artéria renal e cateterização ureteral, bem como nefrotoxicidade, rim necrótico ou cicatrizado, pielonefrite, glomerulopatia, etc.). Essas análises incluíram todos os eventos a partir da primeira dose de eculizumabe nos estudos parentais até o último acompanhamento da última dose de eculizumabe ou censura da base de dados em julho de 2007.

A disfunção ou dano renal foi observado em 65% da população estudada na linha de base, com 21% dos pacientes com DRC ou insuficiência renal (taxa de filtração glomerular [GFR] $<$ ou $=$ 60 ml / min / 1,73 m²); estágios 3, 4 ou 5). O tratamento com eculizumabe foi seguro e bem tolerado em pacientes com disfunção ou dano renal e resultou na probabilidade de melhora, conforme definido como redução categórica no estágio de DRC ($p < 0,001$) em comparação com a linha de base e o placebo ($p = 0,04$). A melhora da função renal foi mais comumente observada em pacientes com estágios basais de DRC 1 ou 2 (67,1% de melhora, $p < 0,001$), embora a melhora também tenha sido observada em pacientes com estágios DRC 3 ou 4 ($p = 0,05$). As melhoras ocorreram rapidamente e foram sustentadas durante pelo menos 18 meses de tratamento. Os pacientes categorizados nos estágios 3, 4 ou 5 não pioraram durante o tratamento com eculizumabe. No geral, 40 (21%) dos 195 pacientes que demonstraram disfunção renal ou dano na linha de base não foram classificados como tal após 18 meses de tratamento.

Limitações: É declarado no estudo que mais de um dos autores, incluindo o autor principal, receberam honorários e financiamento da pesquisa, servindo como

consultores do Conselho Consultivo da Alexion Pharmaceuticals, fabricante do Soliris. Além disso, dois dos autores se declararam funcionários da Alexion. Apesar disso, os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse.

Hill et al. (2010a)

Hill *et al.* (2010a) realizaram um estudo onde foram coletadas 39 amostras de pacientes não tratados com eculizumabe e 31 amostras de pacientes tratados com eculizumabe (considerando que 17 das 31 amostras foram coletadas antes do tratamento com eculizumabe). Os métodos utilizados foram citometria de fluxo, teste direto de antiglobulina e ensaio de lactato desidrogenase para avaliar o grau de hemólise. Três dos 39 pacientes (8%) com HPN que não utilizaram eculizumabe tiveram um teste positivo de antiglobulina direta, enquanto que o teste foi positivo em 21 de 31 (68%) durante o tratamento com eculizumabe. Destes 21 pacientes que tiveram teste positivo de antiglobulina direta durante o tratamento com eculizumabe, 17 foram testados antes do tratamento; e apenas um foi positivo.

A citometria de fluxo usando anticorpos monoclonais anti-C3 foi realizada nos 21 pacientes positivos no teste de antiglobulina direta, e foi encontrada uma proporção mediana de glóbulos vermelhos totais com C3 positivo de 26% nesse grupo. Entre os pacientes tratados com eculizumabe, 16 dos 21 (76,2%) com um teste de antiglobulina direta positiva receberam pelo menos uma transfusão em comparação com um dos dez (10,0%) daqueles com teste negativo ($p < 0,01$). Esses dados demonstram um mecanismo anteriormente mascarado de depuração de células vermelhas na HPN e sugere que o bloqueio do complemento em C5 permite a acumulação de fragmento C3 em algumas hemácias vermelhas de HPN, explicando a hemólise residual de baixo nível que ocorre em alguns pacientes tratados com eculizumabe.

Hill et al. (2010b)

O estudo conduzido por Hill *et al.* (2010b) avaliou o efeito do eculizumabe na depleção de NO, dispneia e medidas de hipertensão pulmonar associadas à hemólise em

pacientes com HPN envolvidos no estudo de fase III TRIUMPH (HILLMEN et al., 2006). Foram definidos como desfechos o nível de hemólise, dado pela alteração nos níveis de LDH; o consumo de NO na presença de hemoglobina livre no plasma; os níveis de arginase-1 e catabolismo da arginina; os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT pro-BNP) no sangue; dispneia e hipertensão arterial sistêmica.

As medidas de LDH, hemoglobina livre de células e consumo de NO foram realizadas na linha de base e em visitas agendadas durante o estudo de 26 semanas. Os doentes tratados com eculizumabe apresentaram uma redução significativa na hemólise (nível médio de LDH de 2200 ± 158 u/L na linha de base para 327 ± 68 u/L na semana 26), enquanto os níveis de LDH nos doentes com placebo permaneceram altamente elevados (2258 ± 155 u/L na linha de base para 2419 ± 140 u/L na semana 26) ($p < 0,0001$ para comparação entre eculizumabe e placebo).

O tratamento com eculizumabe também resultou em uma diminuição concomitante nos níveis de hemoglobina livre no plasma (média de 988 ± 232 mg/L antes do tratamento para 152 ± 50 mg/L na semana 26), enquanto os níveis de hemoglobina livre permaneceram inalterados em pacientes tratados com placebo (679 ± 119 mg/L a 877 ± 124 mg/L; $p < 0,001$). A redução significativa nos níveis de hemoglobina livre foi demonstrada dentro da primeira semana de tratamento com eculizumabe e mantida durante as 26 semanas do estudo.

Da mesma forma, o consumo de NO no plasma de pacientes tratados com eculizumabe foi significativamente reduzido em comparação com o plasma de pacientes tratados com placebo ($p \leq 0,03$). A partir do consumo basal de NO, o tratamento com eculizumabe foi associado a uma redução de $67 \pm 1\%$, enquanto os pacientes tratados com placebo demonstraram um aumento de $14,7\%$. A redução da depleção de NO foi evidente dentro de 2 semanas do tratamento com eculizumabe e o efeito foi mantido ao longo de todo o período de tratamento.

Quase metade dos pacientes no estudo apresentaram níveis elevados (≥ 160 pg/mL) NT-proBNP, um marcador de resistência vascular pulmonar e disfunção ventricular

direita, avaliada no estudo como hipertensão pulmonar. O tratamento com eculizumabe reduziu em 50% a proporção de pacientes com esses valores elevados. A melhora nos níveis de NT-proBNP em pacientes tratados com eculizumabe foi evidente após 2 semanas de tratamento e manteve-se durante as 26 semanas do estudo.

A dispneia, sintoma de hipertensão pulmonar ou insuficiência cardíaca, também melhorou durante o tratamento com eculizumabe em relação ao placebo durante o estudo ($p < 0,0001$). A pontuação da dispneia em pacientes tratados com eculizumabe diminuiu significativamente para uma mediana de 16,7, enquanto a pontuação em pacientes tratados com placebo permaneceu inalterada em relação à linha de base (33, 3). O tamanho do efeito padronizado (que denota a magnitude da melhora clínica) para a alteração da dispneia entre eculizumabe e tratamento com placebo foi moderado a grande (SES 0, 69; $p < 0,0001$). Além disso, o tratamento com eculizumabe foi associado a uma melhora significativa na dispneia em um ponto inicial no qual a anemia não havia sido significativamente alterada. Foi identificada uma correlação positiva entre a melhora na dispneia e diminuição dos níveis de NT-proBNP.

Como o estudo não permitiu a medição da pressão arterial pulmonar, o efeito do eculizumabe no tônus vasomotor foi medido por exames sequenciais de pressão arterial sistêmica na linha de base e nas semanas 1, 2 e 4. Os pacientes tratados com eculizumabe apresentaram uma diminuição rápida tanto da pressão sistólica (-10 mmHg; $p=0,01$), quanto da diastólica (-40 mmHg, $p < 0,001$) nas quatro primeiras semanas de tratamento em comparação com pacientes tratados com placebo, consistente com reduções significativas no tônus vasomotor.

Limitações: Estudo financiado pela Alexion Pharmaceuticals, fabricante do Soliris. O estudo declara, ainda, que dois autores possuem interesse econômico e são funcionários da Alexion Pharmaceuticals. Dois autores possuem patentes relacionadas ao estudo e cinco autores receberam honorários por participarem do Conselho Consultivo da Alexion.

Kelly et al. (2011)

Kelly *et al.* (2011) conduziram uma coorte de pacientes com HPN, entre os anos de 2002 e 2010. Foram incluídos no estudo 79 pacientes diagnosticados com a doença e tratados com eculizumabe em um hospital escola na Inglaterra, os quais foram acompanhados pelo menos uma vez a cada 12 semanas pela equipe do hospital. Eculizumabe foi administrado por via endovenosa, no esquema de 600 mg por semana, durante 4 semanas, seguido de uma infusão de 900 mg na semana subsequente. Uma dose de 900 mg foi, então, administrada a cada 14 dias por tempo indeterminado. Caso houvesse retorno dos sintomas, os pacientes eram tratados com doses mais altas (geralmente 1200 mg) a cada 14 dias. Os desfechos avaliados foram sobrevida, hemólise intravascular e necessidade de transfusão sanguínea, nível de plaquetas.

Dos 79 pacientes incluídos, 40 eram homens e 39 mulheres, com idade média no diagnóstico de 37 anos. A duração média do tratamento com eculizumabe foi de 39 meses. Eculizumabe foi interrompido em 2 pacientes: um por causa da anemia aplásica predominante e outro com remissão espontânea da HPN. Setenta e cinco pacientes permaneceram em eculizumabe até o final do estudo. Setenta e quatro pacientes foram tratados com uma dose de manutenção de 900 mg de eculizumabe a cada 14 dias, com 5 pacientes que necessitaram de doses mais elevadas: quatro destes exigiram 1200 mg e um exigiu 1500 mg a cada 14 dias.

Com relação à sobrevida, não há diferença significativamente estatística entre as curvas do grupo tratado com eculizumabe e a população do Reino Unido. A diferença entre as curvas aos 5 anos é de 0,8% e aos 8 anos também. A idade foi significativa como uma variável contínua no modelo de Cox para sobrevida, e nenhum dos 45 pacientes que iniciaram eculizumabe com menos de 50 anos morreu. A taxa de sobrevida de 5 anos dos pacientes com HPN antes do tratamento é de 66,8%, significativamente pior do que a taxa de sobrevida de 5 anos para os pacientes tratados com eculizumabe, 95,5%. Três pacientes (4%) morreram durante o tratamento com eculizumabe, todos de causas não relacionadas à HPN.

Houve 34 eventos tromboembólicos em 21 dos 79 pacientes (27%) antes do tratamento com eculizumabe. Vinte e três desses foram os principais eventos trombóticos; e em 17 desses casos, os pacientes não eram anticoagulados (74%). Onze eventos trombóticos ocorreram em pacientes que já apresentavam história prévia de trombose, e todos os pacientes estavam em anticoagulação terapêutica. Sete pacientes tiveram trombose nos 12 meses anteriores ao início do eculizumabe. Dois pacientes apresentaram trombose durante o tratamento. A taxa de eventos trombóticos que ocorreu antes do eculizumabe foi de 5,6 eventos por 100 pacientes-ano em comparação com uma taxa de 0,8 eventos por 100 pacientes-ano, durante o uso de eculizumabe. Dois pacientes apresentaram infecção meningocócica comprovada por *N meningitidis*, que se traduziu em risco de 0,9 eventos por 100 anos-paciente em uso eculizumabe.

Houve uma queda no valor de LDH desde o início do tratamento com eculizumabe até o fim do período de acompanhamento (medianas 2872 UI/L e 477 UI/L, respectivamente). Antes do tratamento, 81% dos pacientes necessitaram de transfusão de sangue. O número médio de transfusões caiu em 74%, sendo que 66% dos pacientes tornaram-se independentes de transfusão. Dentre os pacientes que ainda necessitaram de transfusão, o número de bolsas de sangue transfundidas caiu de 24,6 unidades para 14,6 unidades.

Há 61 pacientes que estiveram em tratamento por 12 meses e têm valores de plaquetas registrados tanto no início da terapia com eculizumabe quanto após 12 meses de tratamento. Não houve diferença entre as contagens de plaquetas antes ou depois dos 12 meses de tratamento.

Limitações: O estudo declara que os autores receberam incentivo econômico da Alexion Pharmaceuticals para fazer palestras. Além disso, 4 autores participam do Conselho Consultivo da Alexion e recebem honorários por isso, e 1 deles recebeu financiamento da indústria.

van Bijnen et al. (2015)

van Bijnen et al. (2015) conduziram uma coorte de 55 pacientes, dentre os quais 20 já haviam iniciado tratamento com eculizumabe, entre 2006 e 2011, em um hospital na Holanda. Eculizumabe foi administrado na dose de 600 mg uma vez por semana durante 4 semanas e 900 mg uma vez a cada duas semanas a partir da semana 5. Foram coletados dados clínicos e amostras de sangue periférico dos 55 pacientes envolvidos no estudo, bem como de 10 voluntários saudáveis, que representaram o grupo controle.

Os desfechos foram atividade de micropartículas procoagulantes (MP), expressas por fosfatidilserina; atividade do fator tecidual (TF - fator III ou tromboplastina), níveis de D-dímero, níveis dos fragmentos 1 e 2 (F1 + 2) da protrombina e anormalidades na coagulação e fibrinólise, obtidas pelo teste de hemostasia de Nijmegen.

As alterações na coagulação e fibrinólise dos pacientes com HPN foram avaliadas por diferentes parâmetros. Pacientes com história de trombose apresentaram D-dímero elevado (mediana 418 ng/mL), se comparado aos valores dos pacientes sem histórico de eventos tromboembólicos (264 ng/mL). Os valores de MP permaneceram dentro da faixa de normalidade, mesmo com histórico de trombose. Entre os pacientes em uso de anticoagulantes (AC), aqueles com história trombose apresentaram maiores concentrações de F1 + 2 (mediana 106 pmol/L). A atividade de TF foi indetectável no plasma de todos os pacientes ($\leq 0,15$ mU/mL). Inesperadamente, a concentração máxima e o potencial da trombina foram significativamente menores nos pacientes com HPN do que nos controles saudáveis. Os parâmetros da fibrinólise foram normais. Durante o tratamento com eculizumabe, os níveis de D-dímero diminuíram significativamente após 1 hora e permaneceram diminuídos após 12 semanas de tratamento. F1 + 2 e a concentração máxima de trombina diminuíram significativamente após 12 semanas em pacientes não anticoagulados. Os níveis de MP permaneceram inalterados em todos os casos.

Limitações: Estudo financiado pela Alexion Pharmaceuticals, fabricante do Soliris. Os autores consideram, ainda, que é uma limitação o fato de não haverem sido

investigados a função plaquetária ou a os marcadores de ativação das células endoteliais.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para estimar os gastos com a incorporação do eculizumabe foi realizada uma análise simplificada de impacto orçamentário, considerando-se 2018 como o ano de incorporação, e calculou-se o impacto para este ano e o seguinte.

O preço de aquisição considerado foi o preço de fábrica disponível para compras públicas, cujo valor encontra-se registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com valor de R\$ 17.060,85. Considerou-se como esquema terapêutico e posologia o descrito em bula: o regime posológico consiste em numa fase inicial de 4 semanas (600 mg administrado por perfusão intravenosa por 25-45 minutos, uma vez na semana) seguida por uma fase de manutenção (900 mg administrado na quinta semana por perfusão por 25-45 minutos e depois a cada 14 + 2 dias). Em crianças abaixo de 40 Kg, a posologia recomendada irá variar conforme o peso corporal do paciente. A fim de calcular os custos, consideramos apenas a dose para peso \geq 40 Kg, uma vez que, segundo a bula do eculizumabe, não foram testadas as doses específicas para tratamento de HPN em pacientes com peso < 40 kg.

Tabela 4: Estimativa de custos do tratamento para HPN no Brasil

Medicamento	Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (ICMS 18%)	Posologia	Peso	Esquema de tratamento	Custo anual tratamento
Eculizumab	300 mg/30 mL (10 mg/mL) frasco-ampola	R\$ 17.060,85	Fase inicial de 4 semanas (600 mg/semana) e manutenção (900 mg na 5ª semana + 900 mg a cada 14 dias).	\geq 40 kg	Fase inicial: 8 frascos (R\$136.486,80) Manutenção: 72 frascos (R\$1.228.381,20)	R\$ 1.364.868,00

O número inicial de pacientes foi baseado na prevalência de 1,6/100.000 indivíduos e o número de novos casos foi estimado com base na incidência 1,3/1.000.000 de

indivíduos por ano, dados encontrados em um estudo de pacientes com HPN na Inglaterra (HILL *et al*, 2006). A estimativa da população brasileira foi retirada do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para o ano de 2018, e para os anos subsequentes foram consideradas as projeções de estimativa populacional também fornecidas pelo IBGE (Tabela 5).

Tabela 5. Estimativa da população a ser tratada

Ano	População	Novos casos	Total
2018	209.186.802	-	3.346,98
2019	210.659.013	273,86	3.620,84
2020	212.077.375	275,70	3.896,54

A estimativa de impacto orçamentário decorrente do uso eculizumabe para tratamento de HPN no Brasil seria, portanto, de R\$ 4,6 bilhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$5,3 bilhões em 2020.

Tabela 6. Estimativa de impacto orçamentário considerando tratamento de pacientes com peso ≥ 40 kg

Ano	Impacto orçamentário
2018	R\$ 4.568.185.898,64
2019	R\$ 4.941.968.649,12
2020	R\$ 5.318.263.558,58

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

No *National Institute for Care and Excellence* (NICE) do Reino Unido, o eculizumabe está incluído na lista de medicamentos do Sistema Nacional de Saúde, porém seu uso não é recomendado para o tratamento de HPN, e sim para Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (aHUS).

Na agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)

o eculizumabe foi avaliado em 2009, porém seu uso não foi recomendado no tratamento de HPN. O estudo levou em consideração 01 ECR de fase III e 03 ensaios clínicos não randomizados. Ao final da avaliação, a agência considerou que o eculizumabe não é custo-efetivo e, portanto, não deve ser incorporado.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) considera o eculizumabe como medicamento órfão desde 2015, no entanto não recomenda seu uso para o tratamento de HPN. Em avaliação realizada no ano de 2016, a agência publicou que o medicamento não deve ser usado pelo Sistema Nacional de Saúde, e justifica que não há uma análise econômica robusta nem uma relação custo-benefício forte o suficiente para obter aceitação pelo SMC.

De acordo com as informações da agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), o eculizumabe é recomendado para tratamento da aHUS, mas não para a HPN. A avaliação feita pela agência diz que o eculizumabe não atende aos critérios do programa de financiamento “*Life Savings Drugs Program*” para HPN, uma vez que nem todos os pacientes se beneficiam com o tratamento, além dos custos serem muito elevados.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Em nossas pesquisas encontramos alguns tratamentos experimentais para a HPN que estão em desenvolvimento (Quadro 7), e vão desde pesquisas iniciais de descoberta e ensaios pré-clínicos (estudos em laboratório) até ensaios clínicos (Fase I, Fase II e Fase III).

Quadro 7 – Alternativas terapêuticas para HPN que estão no horizonte tecnológico

Nome do Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Tipo de Formulação	Grupo Responsável	Fase do Estudo
ACH-0144471	Inibidor do fator D do complemento	Oral	Achillion Pharmaceuticals	Fase II

ALN-CC5 Cemdisiran	Inibidor do fator C5 do complemento; Interferência de RNA	Não especificado	Anylam Pharmaceuticals	Fase I e Fase II
ALXN1102 e ALXN1103	Inibidores de proteínas do sistema de complemento; imunossupressor	Endovenoso ou Subcutâneo	Alexion Pharmaceuticals	Fase I
ALXN1210	Anticorpo anti-C5 de ação mais longa que inibe o complemento terminal.	Endovenosa não especificada	Alexion Pharmaceuticals	Fase III
AMY- 101	Inibidor do fator C3 do complemento	Endovenoso ou Subcutâneo	Amyndas Pharmaceuticals	Fase I
APL-2	Inibidor do fator C3 do complemento	Subcutâneo	Apellis Pharmaceuticals	Fase I
Ciclofosfamida + filgrastim	Não determinado na HPN	Endovenoso	Johns Hopkins University	Estudos iniciais
Coversin	Inibidor do fator C5 do complemento que evita a clivagem em C5a e C5b	Endovenosa não especificada	AKARI Therapeutics	Fase II
LFG316	Indução de resposta hematológica, medida pela redução da atividade hemolítica.	Endovenosa não especificada	Novartis Pharmaceuticals	Fase II
LNP023	Redução da hemólise crônica com base no nível LDH	Oral	Novartis Pharmaceuticals	Fase II
RA101495	Inibidor do fator C5 do complemento	Subcutâneo	Ra Pharmaceuticals	Fase II
RO7112689	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenoso ou Subcutâneo	Hoffmann-La Roche	Fase I e Fase II

Fontes: www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; <http://www.anvisa.gov.br>; www.clinicaltrialsregister.eu, <http://adisinsight.springer.com/drugs/800050537>. Atualizado em: 26/02/2018.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença que se manifesta após defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoiética ligada ao gene da PIG-A localizado no cromossomo X. Estas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de âncoras de GPI, responsáveis por manter aderidas à membrana plasmática dezenas de proteínas com funções específicas, dentre elas, os CD55 e CD59, que têm o importante papel de controlar a ativação da cascata do complemento. A doença se apresenta como uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, de curso clínico extremamente variável. Essa condição está associada a um estado de hipercoagulabilidade, manifestando-se através de trombozes venosas variadas, com especial predileção por trombose de veias hepáticas e intra-abdominais.

A evidência disponível acerca da eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento da HPN é escassa, os estudos demonstraram superioridade do eculizumabe frente ao

placebo para desfechos principalmente de menor relevância. Contudo, desfechos de maior relevância como qualidade de vida e aumento da sobrevida não foram avaliados por todos os estudos. De maneira geral, todos os estudos tiveram algum tipo de financiamento ou colaboração por parte do fabricante do medicamento, apesar de em alguns artigos ter sido declarado não haver conflito de interesses.

Entende-se que o eculizumabe é atualmente a única alternativa terapêutica disponível. Entretanto, diante do cenário exposto, é importante destacar que o eculizumabe está associado a um custo significativamente alto, que constituirá um elevado encargo financeiro ao sistema, podendo tornar-se insustentável em longo prazo. A estimativa de impacto orçamentário decorrente do uso eculizumabe para tratamento de HPN no Brasil seria de R\$ 4,6 bilhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$5,3 bilhões em 2020.

Assim, recomenda-se uma negociação substancial do preço, junto à empresa fabricante do medicamento, de modo a tornar sua incorporação viável economicamente para o SUS. É importante destacar que em outros países de medicina socializada a incorporação somente foi possível mediante negociação de preços e/ou avaliação de risco compartilhado, sendo essa também uma possibilidade para o mercado brasileiro. Finalmente, a elaboração de um PCDT para a referida doença faz-se necessária para estabelecer de forma clara os critérios de inclusão e exclusão ao tratamento, bem como o monitoramento adequado da doença, considerando sempre as intervenções alternativas ao tratamento medicamento, tal como o transplante de medula.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA (Org.). Consulta ao registro do medicamento Soliris. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351199836201512/?substancia=25890>>. Acesso em: 18 fev. 2018.

AZAMBUJA, AP et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian

patients: diagnosis and classification. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015; 37:90-97.

BESA, EC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in eMedicine. 2007, WebMD.

BESSLER, M; HIKEN, J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008; 2008:104-10.

BOURANTAS, K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Acta Haematologica. 1994 ;91(2):62–5.

BRODSKY, R. A. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, [s.l.], v. 111, n. 4, p.1840-1847, 30 nov. 2007. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136>.

BRODSKY, RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. Annals of Internal Medicine. 2008; 148 (8):587–95.

BRODSKY, RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009; 113(26):6522-7.

BRUBAKER, LH; ESSIG, LJ; MENGEL, CE. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 1977; 50(4):657-62.

CROSBY, WH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. Blood. 1953; 8(9)769-812.

EMA, European Medicines Agency – Science Medicines Health (Org.). Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Soliris (Eculizumabe). 2016. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 18 fev.

2018.

FUJIOKA, S; ASAI, T. Prognostic features of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1989; 52(8):1386-94.

HALL, SE; ROSSE, WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1996; 87(12):5332-40.

HILL, A. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, [s.l.], v. 106, n. 7, p.2559-2565, 1 out. 2005. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-02-0564>.

HILL, A. et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood*. 2006; 108:985.

HILL, A. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*, [s.l.], v. 95, n. 4, p.567-573, 9 fev. **2010a**. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

HILL, A. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 149, n. 3, p.414-425, maio **2010b**. Wiley-Blackwell.

HILLMEN, P et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19):1253-8.

HILLMEN, Peter et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 350, n. 6, p.552-559, 5 fev. 2004. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa031688>.

HILLMEN, P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006; 355(12):1233-43.

HILLMEN, P et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007; 110(12):4123-8.

HILLMEN, Peter et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 85, n. 8, p.553-559, 5 maio 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21757>.

KELLY, R. J. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood, [s.l.], v. 117, n. 25, p.6786-6792, 1 abr. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>

LUZZATTO, L; GIANFALDONI, G; NOTARO, R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. British Journal of Haematology 2011; 153(6):709–20.

MARTÍ-CARVAJAL, Arturo J et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal 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>.

MATHIEU, D. et al. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 1995; 85(11):3283-8.

MELETIS, J; TERPOS, E. Recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Med Sci Monit. 2003;9(7):RA161-72.

NAKASONE, H et al. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Rinsho Ketsueki. 2008; 49(7): 498–504.

NISHIMURA, J et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(3):193-207.

PARKER, CJ. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.

PARKER, CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009; 23(2):333–46.

PARKER, CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology*. 2011; 2011:21–9.

ROSSE, WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present status and future prospects. *The Western Journal of Medicine*. 1980; 132(3):219–28.

ROSSE, WF. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: missing cell proteins. UpToDate 16.2 [CD] 2008 02/15/2008. Available from: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.

RÖTH, A; DUHRSEN, U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *European Journal of Haematology* 2011; 87(6):473–9.

ROTHER, RP et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13):1653-62.

SAVAGE, WJ; BRODSKY, RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 2007; 12(5):371–6.

SCHEINBERG, P et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica*. 2010; 95(7):1075–80.

SHICHISHIMA, T et al. Heterogenous expression of decay accelerating factor and CD59/membrane attack complex inhibition factor on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) erythrocytes. *Br J Haematol.* 1991; 78(4):545-50.

SCHUBERT, Jrg et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 142, n. 2, p.263-272, jul. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07183.x>.

SMITH, LJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Lab Sci.* 2004; 17(3):172-7.

SOCIE, G et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term followup and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet.* 1996; 348(9027):573-7.

SUGARMAN, J; DEVINE, DV; ROSSE, WF. Structural and functional differences between decay-accelerating factor and red cell acetylcholinesterase. *Blood.* 1986; 68(3):680-4.

TANIGUCHI, K et al. Strategy for bone marrow transplantation in eculizumab-treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *International Journal of Hematology.* 2011; 94(4):403–7.

VAN BIJNEN, S.t.a. et al. Alterations in markers of coagulation and fibrinolysis in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria before and during treatment with eculizumab. *Thrombosis Research*, [s.l.], v. 136, n. 2, p.274-281, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.008>.

VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, MM et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *British Journal of Haematology.* 2005; 128(4):571–7.

YOUNG, SN et al. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *SeminHematol.* 2009, 46 (1Suppl 1): S1-S16.

WANG, H et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002; 100(12):3897-902.

WARE, RE; HALL, SE; ROSSE, WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991; 325(14):991-6.

WILMANN, JC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria first described in 1882 by Paul Strubing: an example of cooperation between clinical and basic research. *Blut*. 1982; 45(6):367-73.