

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Transplante de células-tronco hematopoiéticas - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/09/2019	Profissional de saúde	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. O TCTH alogênico tem potencial curativo para os pacientes com HPN, particularmente para os que evoluem com falência medular 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/09/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. A Alexion apoia a intenção deste Comitê em ampliar o uso de TACTH para o tratamento de pacientes que não reponderam à terapia com eculizumabe (Soliris®), porém entende que se faz oportuno reiterar a necessidade de definição mais acurada dos critérios a serem considerados como não resposta ao tratamento com eculizumabe (Soliris®) conforme apresentado em nossa contribuição à CP nº 34, de 13 de Junho de 2019.</p> <p>2ª - Sim, CONTRIBUIÇÃO PARA A CONSULTA PÚBLICA nº 57, de 17 de Setembro de 2019 Em resposta ao Relatório de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Unificado de Saúde do Brasil (CONITEC) submetido à Consulta Pública em 17 de Setembro de 2019 (CP nº 57). A Alexion agradece a oportunidade de contribuir à recomendação preliminar para a incorporação sobre Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas (TACTH) de Medula Óssea para Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). A HPN é uma doença potencialmente grave causada por mutação da célula-tronco hematopoiética 1-5 Único tratamento que atua na célula-tronco hematopoiética é o transplante, portanto pacientes com classificação mais alta de risco devem receber TACTH devendo-se considerar que os benefícios deste tratamento devam sobrepôr os riscos. Os pacientes com clones HPN com pancitopenia e medula óssea hipocelular (forma aplásica) têm indicação precisa de TACTH, tendo doador totalmente compatível aparentado. Nos casos de intensa hemólise ou evento trombótico, onde haja inviabilidade de usar o eculizumabe (Soliris®), o TACTH está indicado, de acordo com as características do paciente e doador. Para o doador não-aparentado, como na aplasia, deve ser realizado em centro experiente nesta doença. Embora o TACTH seja o tratamento curativo para HPN, apresenta uma série de dificuldades a serem consideradas, tais como: 6 • Paciente com contra-indicações para TACTH, tais como: idade, comorbidades, intolerabilidade aos regimes de condicionamento. • Terapia imunossupressora, com graves eventos adversos e risco aumentado para infecções graves que podem ser fatais. • Doença enxerto vs hospedeiro, que também é grave e pode ser fatal. • Ausência de doadores compatíveis com os pacientes. “Pelo exposto, a CONITEC, em sua 81ª reunião ordinária, no dia 06 de setembro de 2019, recomendou a ampliação do uso do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas no SUS, para o tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com fatores de risco para pior evolução da doença e morte, especialmente nos casos de Síndrome de Falência Medular com citopenias graves. Dentre tais critérios a serem definidos, o transplante para os pacientes com falha no tratamento com eculizumabe (Soliris®) é recomendada dada a gravidade da doença. Para tal, esta nota técnica visa esclarecer as evidências acerca do tema e avaliar a sua ampliação de uso, uma vez que a tecnologia já está incorporada no SUS. As principais indicações para o TACTH para HPN relacionam-se com síndrome de falência medular, trombose recorrente e hemólise não controlada com o uso de eculizumabe (Soliris®).” A Alexion apoia a intenção deste Comitê em ampliar o uso de TACTH para o tratamento de pacientes que não reponderam à terapia com eculizumabe (Soliris®), porém entende que se faz oportuno reiterar a necessidade de definição mais acurada dos critérios a serem considerados como não resposta ao tratamento com eculizumabe (Soliris®) conforme apresentado em nossa contribuição à CP nº 34, de 13 de Junho de 2019. Em relação à síndrome de falência medular - “Critérios de exclusão para o tratamento com eculizumabe (Soliris®): Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular ativa (anemia aplásica com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de 0,5 x</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>109/L, contagem de plaquetas abaixo de 20 x 10⁹/L, reticulócitos abaixo de 25 x 10⁹/L.”A HPN ocorre frequentemente em pacientes com falência medular de base, particularmente na AA, condição associada a piores desfechos em comparação com pacientes com HPN sem AA.7 A AA é a síndrome de falência medular (SFM) mais frequentemente associada à HPN, e já se reportou que o histórico de AA grave está presente em pelo menos metade dos casos de HPN recém-diagnosticados.7 Nas diretrizes britânicas para diagnóstico e manejo da AA em adultos, o painel de especialistas recomenda triagem para HPN no momento do diagnóstico de AA. Se o resultado for persistentemente negativo, deve-se testar semestralmente por dois anos e depois realizar testes anuais, a menos que se desenvolvam sinais/sintomas. Se a triagem para HPN for ou vier a ser positiva, deve-se testar trimestralmente nos primeiros dois anos e só reduzir a frequência dos testes se a proporção de células HPN tiver permanecido estável.8 Pequenos clones de HPN podem ser detectados em até 50% dos pacientes com AA, geralmente sem evidência de hemólise; em um subconjunto desses pacientes, esses clones menores podem evoluir para clones maiores, que podem tornar-se clinicamente significativos e resultar em hemólise, bem como em aumento do risco trombótico (“HPN hemolítica”).9,10 A presença de clones pequenos ou moderados de HPN na AA não influencia diretamente a escolha do tratamento para a SFM de base. Na verdade, observou-se que a AA/HPN apresentava melhor prognóstico e melhor resposta à terapia imunossupressora que a AA isoladamente.11 Os clones podem permanecer estáveis, diminuir de tamanho, desaparecer ou aumentar, daí a necessidade de monitoramento.10 A presença de um clone de HPN no contexto de AA grave não altera seu manejo. Recomenda-se a pacientes de menos de 40 anos de idade com doador aparentado compatível o transplante de medula óssea, enquanto a imunossupressão constitui o tratamento preferencial de primeira linha para pacientes de mais de 40 anos ou que não tenham doador aparentado compatível.12 Nesse cenário, formas mais graves de AA na maioria dos casos representam contraindicação ao tratamento anticomplemento13, como se descreve nos critérios estabelecidos neste documento. De todo modo, AA e falência medular clinicamente significativas podem apresentar-se concomitantemente no paciente com HPN ou, mais comumente, podem desenvolver-se em momentos distintos durante a evolução da doença. Nessas circunstâncias, a indicação de tratamento anticomplemento deve ser avaliada individualmente, pois em casos selecionados a inibição do complemento pode ser clinicamente efetiva na AA-HPN, concomitante ou sequencialmente à imunossupressão (o eculizumabe (Soliris®) não piora outras citopenias).13 Como eculizumabe (Soliris®) não melhora a hematopoiese em pacientes com HPN e falência medular, pode ser necessário nesses casos um tratamento adicional, como a terapia de imunossupressão (TIS) ou o transplante alogênico de células-tronco (TACT).12,14 Eculizumabe (Soliris®) é tratamento de escolha para pacientes com HPN, enquanto o manejo da AA tipicamente envolve a terapia imunossupressora.7 Em estudo retrospectivo monocêntrico sobre os resultados do transplante em longo prazo em pacientes com HPN, com (n = 26) ou sem (n = 7) AA, os desfechos foram similares àqueles observados em pacientes com AA grave submetidos ao TACT. 14 Na primeira descrição sistemática do manejo da SFM grave em pacientes com HPN hemolítica na era do tratamento anticomplemento, observou-se em pacientes com HPN e AA grave que não tinham doador aparentado compatível que a TIS pode ser administrada imediatamente antes ou concomitantemente ao eculizumabe (Soliris®).12 A eficácia do eculizumabe (Soliris®) em pacientes com HPN com ou sem AA foi</p>	

avaliada no estudo prospectivo de uma coorte coreana de pacientes com HPN.⁷ Os desfechos clínicos com eculizumabe (Soliris[®]) foram significativamente melhores em relação aos valores basais, tanto nos pacientes com HPN-AA como naqueles com HPN clássica. O estudo demonstrou um papel benéfico do eculizumabe (Soliris[®]) no manejo da HPN-AA, a exemplo daquele observado na HPN clássica, ao inibir a hemólise de maneira rápida e duradoura em todos os pacientes com HPN, independentemente da presença ou não de AA como condição de base.⁷ Em uma análise de dados da prática clínica real de pacientes do Registro Internacional de HPN que tinham AA e receberam TIS concomitante, eculizumabe (Soliris[®]) demonstrou melhora na hemólise intravascular, bem como nas taxas de ETs e de MAVEs, durante o tratamento concomitante com a terapia de imunossupressão, independentemente da sequência de uso dos fármacos.¹⁴ O tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) reduziu as taxas de MAVE, ET e necessidade transfusional em todos os grupos de pacientes com HDA, independentemente da presença ou não de AA. Para a maioria dos pacientes com AA (>80%), não houve mudança na terapia imunossupressora durante o tempo de seguimento. Houve melhora significativa dos sintomas relacionados à HPN em todos os grupos. O tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) se mostrou eficaz em pacientes com HPN e HDA, mesmo na presença de AA (em progressão ou já estabelecida). O tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) deve ser indicado na presença de HDA, independentemente da presença de AA.¹⁴ Portanto, os critérios de exclusão de pacientes com diagnóstico de HPN concomitante com anemia aplásica grave devem ser avaliados de maneira independente, em termos de achados clínicos e gravidade, para determinar a necessidade do uso concomitante ou sequencial dos tratamentos, incluindo TACT. Em relação à trombose recorrente, como uma das principais indicações para o TACTH para HPN conforme proposto nesta consulta pública, consideramos: A trombose é comum na HPN: múltiplos eventos trombóticos (Ets) ocorrem em 35% a 43% dos pacientes não tratados.¹⁵⁻¹⁷ A hemólise intravascular e a ativação das plaquetas HPN foram propostas como fatores que contribuem para a trombose. O envolvimento de vias de sinalização que dependem da ativação do complemento C5 é sugerido por conta da observação de que a terapia com eculizumabe (Soliris[®]) pode reduzir substancialmente o número de eventos trombóticos.^{17,18} A ativação de C5 promove a coagulação por meio de vários mecanismos¹⁹; por sua vez, fatores de coagulação também podem ativar a cascata do complemento, exigindo tratamento antitrombótico.²⁰⁻²⁴ O benefício clínico do eculizumabe (Soliris[®]) na HPN vai além da inibição da hemólise intravascular e da possível estabilização da hemoglobina; a prevenção do tromboembolismo é outra consequência do bloqueio terapêutico do complemento. Nos estudos para registro do fármaco, antes da introdução de eculizumabe (Soliris[®]), 63 de 195 (32,3%) pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD apresentaram 124 ETs em um total de 1.683 pacientes-ano.²⁵⁻²⁹ A porcentagem de pacientes livres de ETs aumentou de 67,7% antes do tratamento para 96,4% em 36 meses de tratamento: sete pacientes (3,6%) reportaram ao todo 10 ETs em 367,1 pacientes-ano. ²⁵⁻²⁹ Desses sete pacientes, cinco tinham histórico de ETs antes do início do tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) e quatro estavam recebendo terapia anticoagulante concomitante. ²⁵⁻²⁹ O tempo mediano desde a primeira dose de eculizumabe (Soliris[®]) até o primeiro ET foi de 646 dias (aproximadamente 21 meses), com variação entre 170 e 876 dias (aproximadamente 5,6 a 29,0 meses). ²⁵⁻²⁹ Uma análise pareada por tempo dos pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD mostrou que, nos 467,1 pacientes-anos previamente ao tratamento com

eculizumabe (Soliris®), houve ao todo 52 ETs reportados em 25 pacientes. A administração de eculizumabe (Soliris®) reduziu a incidência de ETs de 11,13 para 2,14 eventos por 100 pacientes-anos, o que corresponde a uma redução relativa de 81,8% (p < 0,0005). Ao todo, 98 pacientes (50,3%) foram tratados com anticoagulantes antes e/ou durante o tratamento com eculizumabe (Soliris®): 11 pacientes antes do início dos estudos, 84 pacientes antes e durante o tratamento com eculizumabe (Soliris®) e três pacientes apenas durante os estudos, após um evento ET. Dos 95 pacientes tratados com anticoagulante antes do início do estudo, 58 (61,1%) apresentaram pelo menos um ET antes de receber eculizumabe (Soliris®).²⁵ Os estudos com eculizumabe (Soliris®) comprovaram a redução dos ETs relacionados à ativação do complemento e hemólise intravascular. Há de se observar que mecanismos multifatoriais estão envolvidos na fisiopatologia dos ETs, como fatores ativando a cascata de coagulação, exigindo tratamento antitrombótico. O maior estudo publicado foi o relatório da experiência do European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) que avaliou a sobrevida global de 211 pacientes transplantados entre 1978 à 2007. Dentre estes pacientes, 47 (22%) apresentavam tromboembolismo. Os outros grupos eram de pacientes com Anemia Aplásica e com Hemólise. Após uma mediana de acompanhamento de 61 ± 6 meses, a probabilidade de sobrevida global de 5 anos foi de 68 % ± 3 %. Nos pacientes com tromboembolismo, a probabilidade de sobrevida global de 5 anos foi de 54 ± 7 %, tendo sido o pior desfecho estatisticamente significativo de preditor de sobrevida dentre as variáveis avaliadas (p = 0,03). Foi feita uma comparação com uma coorte de 402 pacientes não transplantados com diagnóstico de HPN entre 1950 e 2005. A ocorrência de complicações (tromboembolismo ou Anemia Aplásica) foi comparada entre as 2 coortes, com pior sobrevida global para os pacientes transplantados com tromboembolismo (HR = 10.0; 95 % IC, 1.3–78.1; p = 0.007). A conclusão deste estudo em relação aos pacientes transplantados com tromboembolismo, é que pelos resultados de pior sobrevida global, o TACTH não pode mais ser considerado como padrão de tratamento, quando eculizumabe estiver disponível.¹ Sendo assim, se faz necessária uma melhor definição do conceito de recorrência de ETs como parâmetro para a descontinuação do eculizumabe (Soliris®) e indicação do TACTH. E, finalmente, em relação à hemólise não controlada com o uso de eculizumabe (Soliris®) como uma das principais indicações para o TACTH para HPN conforme proposto nesta consulta pública, consideramos: A definição do tratamento com eculizumabe (Soliris®) baseia-se na presença de alta atividade da doença, definida pelo nível de LDH ≥ 1,5 vez o LSN, mas também pela presença de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina < 10 g/dL), MAVÉ (inclusive tromboembolismo), disfagia ou disfunção erétil.³⁰ A elevação do nível de LDH independentemente de sinais e sintomas clínicos deve ser extensivamente investigada antes de se considerá-la relacionada à resposta ao tratamento. O benefício clínico do eculizumabe (Soliris®) tem sido avaliado pela capacidade de redução da hemólise e, portanto, dos níveis de LDH. A grande maioria dos pacientes com HPN tratados com eculizumabe (Soliris®), com exceção daqueles com polimorfismos de nucleotídeo único em C5 (PNU C5) que impeçam a ligação do anticorpo ao C5, responde ao eculizumabe (Soliris®) com redução dos níveis de LDH já no final da primeira infusão.^{26,27,31} Pacientes tratados com eculizumabe (Soliris®) devem ser monitorados em relação a sinais de hemólise, reportados na presença de infecções bacterianas ou virais²⁸, e já se demonstrou que uma hemólise residual pode ocorrer mesmo na presença de níveis séricos elevados de eculizumabe

(Soliris®).²⁹ Sendo assim, também se faz necessária uma melhor definição do conceito hemólise não controlada com o uso de eculizumabe (Soliris®) para a adequada indicação do TACTH. Os benefícios clínicos do eculizumabe (Soliris®) na HPN aumentam com a continuidade do tratamento. Esses benefícios incluem significativas reduções da hemólise intravascular, necessidade de transfusão reduzida ou eliminada e melhora da anemia, fadiga e qualidade de vida.^{26,31} A redução da hemólise com eculizumabe (Soliris®) resulta em novo nível estável de hemoglobina, determinado por um equilíbrio na disfunção medular de base, aumento da meia-vida dos eritrócitos HPN e novo nível de necessidade de transfusões, se houver necessidade residual.³¹ A descontinuação do tratamento com eculizumabe (Soliris®) em pacientes que necessitam de transfusão sanguínea durante os primeiros seis meses após a primeira dose do fármaco, que necessitam mais de três transfusões dentro de um ano após o início do tratamento e/ou apresentam evento tromboembólico (ET) dentro de três meses após a primeira dose do fármaco, portanto, privaria tais pacientes do benefício continuado de eculizumabe (Soliris®). A eficácia do tratamento com eculizumabe (Soliris®) em longo prazo foi demonstrada em estudos da prática clínica (real-world data) e nas extensões dos estudos clínicos multicêntricos de fase 3 TRIUMPH e SHEPHERD.^{17,25,32,33} Análises dos dados de 195 pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD mostrou aumento adicional da independência de transfusões após 36 meses de tratamento com eculizumabe (Soliris®), em relação à condição basal.²⁵ A porcentagem de pacientes que se tornaram independentes de transfusões foi de 82,1% (64 de 78) nos últimos 6 meses de tratamento, comparados a apenas 8,2% (16 de 195) nos seis meses que precederam o início do tratamento, o que corresponde a um aumento relativo de 90,0%.²⁵ Apesar das maiores necessidades transfusionais nos pacientes com HPN e histórico de AA, em comparação com aqueles que não tinham histórico de AA, observaram-se melhoras nas taxas de transfusões após a introdução de eculizumabe (Soliris®) no registro independentemente do histórico de AA.³⁴ De maneira similar, em análises de dados da prática clínica no Reino Unido o tratamento com eculizumabe (Soliris®) foi associado a significativas reduções ($p < 0,001$) na necessidade de transfusões.¹⁷ Especificamente, 61 de 75 pacientes (81%) necessitaram de transfusões antes do tratamento com eculizumabe (Soliris®); após 12 meses de tratamento com eculizumabe (Soliris®), 40 dos 61 pacientes (66%) tornaram-se independentes de transfusões. Entre os 21/61 pacientes que continuaram dependentes de transfusões após a introdução de eculizumabe (Soliris®), ainda houve significativa redução do número de transfusões necessárias ($p < 0,028$). Esses pacientes necessitaram de transfusões para manejo de outras condições desenvolvidas durante o tratamento, como síndrome mielodisplásicas ($n = 2$), episódio de hemólise ($n = 4$), infecções ($n = 5$), aplasia ($n = 2$) e hemólise extravascular ($n = 8$).¹⁷ Destacamos que a indicação de TACTH deveria ser avaliada à luz dos potenciais benefícios do tratamento de longo prazo com eculizumabe (Soliris®) como descrito. Conclusão A Alexion reconhece que o TACTH tem papel relevante no tratamento da HPN porém reafirma que existe a necessidade de uma melhor definição dos critérios de não resposta ao tratamento propiciando assim o adequado encaminhamento dos pacientes ao TACTH já que este é um procedimento não totalmente isento de riscos e muitas vezes limitado pela ausência de doadores compatíveis. Referências: 1. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al (2012) Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 97:1666–1673. 2. Kamranzadeh Fumani H, et al. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):935-938. 3. Pantin J, et al. *Biol Blood Marrow*

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Transplant. 2014 Sep;20(9):1435-9. 4. Schcolnik-Cabrera A, et al. Hematology. 2015 Jun;20(5):263-6. 5. Bacigalupo A. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1428-1436. 6. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula. https://sbtmo.com.br/userfiles/fck/Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Transplante_de_Medula_%C3%93ssea_2012_ISBN_978-85-88902-17-6.pdf Acessado em 23 de Setembro de 2019. 7. Choi CW, Jang JH, Kim JS, et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. Blood Res. 2017;52(3):207-211. 8. Killick SB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):187-207. 9. Sugimori C, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):102-112. 10. Yoshizato T et al. SomatIFc Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2015;373(1):35-47. 11. Risitano AM, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper from the SAAWP of the EBMT. Front. Immunol. 2019;10:1157. 12. Lee SE, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. Eur J Haematol. 2017;99(4):336-343. 13. Pagliuca S et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2018;53(1):105-107. 14. Lee JW, et al. Effectiveness of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With or Without Aplastic Anemia in the International PNH Registry. Am J Hematol. 2019 Jan;94(1): E37-E41. doi: 10.1002/ajh.25334. Epub 2018 Nov 25. 15. Hillmen P, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258. 16. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. J Korean Med Sci. 2016;31(2):214-221. 17. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-6792. 18. Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2007;110 (12): 4123-4128. 19. Ritis, K. et al. A novel C5a receptor–tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. J. Immunol. 2006; 177:4794–4802. 20. Rittirsch, D., Flierl, M. A. & Ward, P. A. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8:776–787. 21. Clark, A. et al. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration. Mol. Immunol. 2008; 45:3125–3132. 22. Amara, U. et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. J. Immunol. 2010; 185:5628–5636. 23. Huber-Lang, M. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat. Med. 2006; 12:682–687. 24. Thoman, M. L., Meuth, J. L., Morgan, E. L., Weigle, W. O. & Hugli, T. E. C3d K, a kallikrein cleavage fragment of iC3b is a potent inhibitor of cellular proliferation. J. Immunol. 1984; 133:2629–2633. 25. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162(1):62-73. 26. Brodsky R, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-1847. 27. Hillmen, P. et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 2004; 350:552–559. 28. Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. Blood. 2017;129(8):922-923. 29. Harder MJ, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. Blood. 2017;129(8):970-980. 30. Hill A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. British Journal of Haematology. 2012;158(3):409-414 31. Hillmen P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-1243. 32. Lee JW, et al. Efficacy of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and high disease activity with or without history of aplastic anemia in the international PNH registry. Blood. 2017;130(Supplement 1):3487 33. Roth A, et al. Effect of eculizumab on transfusion needs in PNH patients with and without transfusion history [abstract]. In: Annual Congress of the European Hematology Association; June 14-17, 2018; Stockholm, Sweden. 34. Schrezenmeier H, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Blood. 2017; 130:3488. 35. Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não