

Eculizumabe para tratamento de  
pacientes com Hemoglobinúria  
Paroxística Noturna (HPN)

Outubro/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

SUMÁRIO	5
1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	8
2.2 Tratamento recomendado	15
<i>Tratamento da hemólise e eventos associados</i>	15
<i>Tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos</i>	17
3. A TECNOLOGIA	18
4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS	21
4.1 Busca de evidências	21
4.2 Seleção das evidências	23
4.3 Descrição da Evidência Clínica	26
4.4 Qualidade das Evidências	62
4.4.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos	62
4.4.2 Qualidade da evidência dos estudos incluídos	64
4.5 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	65
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	67
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	71
6.1 Estimativa do custo do tratamento	71
6.2 Análise de impacto orçamentário	72
6.3 Limitações do impacto orçamentário	77
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	77
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	78
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
10. REFERÊNCIAS	85



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Eculizumabe

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

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

**Contexto:** O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento eculizumabe para o tratamento da HPN.

**Pergunta:** O uso do Eculizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com HPN?

**Evidências científicas:** Foram incluídos uma Revisão Sistemática (RS), um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) fase III (dois relatos), oito coortes (nove relatos) e quatro resumos. Os resultados de eficácia apresentaram redução da hemólise intravascular crônica, estabilização dos níveis de hemoglobina acima do limite superior em 49% dos pacientes e menor necessidade de transfusão no grupo eculizumabe. A independência da transfusão foi alcançada em metade dos pacientes tratados com eculizumabe. Foram notificados mais EA graves no grupo placebo do que no eculizumabe. Os resultados de efetividade foram meta-analisados, sendo observada maior redução no nível de LDH e de transfusões no grupo de pacientes tratados com eculizumabe em relação ao controle. No nível de hemoglobina, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa no aumento desse parâmetro entre os dois grupos. O eculizumabe reduziu a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes tratados, em comparação ao grupo controle.

**Avaliação econômica:** A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$22.468,00 por quinzena livre de transfusão.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Foram considerados três cenários, um no qual todos os pacientes com HPN utilizarão o eculizumabe, e os outros com *market share*



variando de 30 a 50% e 50 a 70%. A partir destes parâmetros estimou-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação do eculizumabe para HPN pode variar de R\$808.672.903,51 à R\$10.262.177.574,88.

**Experiência Internacional:** O NICE e o PBAC recomendam para Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa), mas não para a HPN. O CADTH não recomendou para tratar HPN, considerando-o não custo-efetivo e, portanto, não deve ser incorporado. O SMC considera o eculizumabe como medicamento órfão desde 2015, no entanto não recomenda seu uso para o tratamento de HPN, visto que não há uma análise econômica robusta nem uma relação custo-benefício forte o suficiente para ser incorporado pelo SMC.

**Considerações finais:** As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e efetividade do eculizumabe utilizam, em sua maioria, desfechos substitutos. A qualidade da evidência é de fraca a moderada, o que faz com os resultados sejam analisados com cautela. Nem todos os pacientes podem se beneficiar do uso do eculizumabe e estudos demonstraram que 15% dos pacientes, independente do tratamento, podem evoluir para remissão espontânea da doença, demonstrando uma importante lacuna na compreensão do curso natural da doença. Além disso, o medicamento apresenta um preço extremamente elevado para os resultados que fornece.

**Recomendação inicial:** Na 71ª reunião ordinária da Conitec, 04 de outubro de 2018, foi recomendada a não incorporação no SUS do medicamento eculizumabe para o tratamento de pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).



## 2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

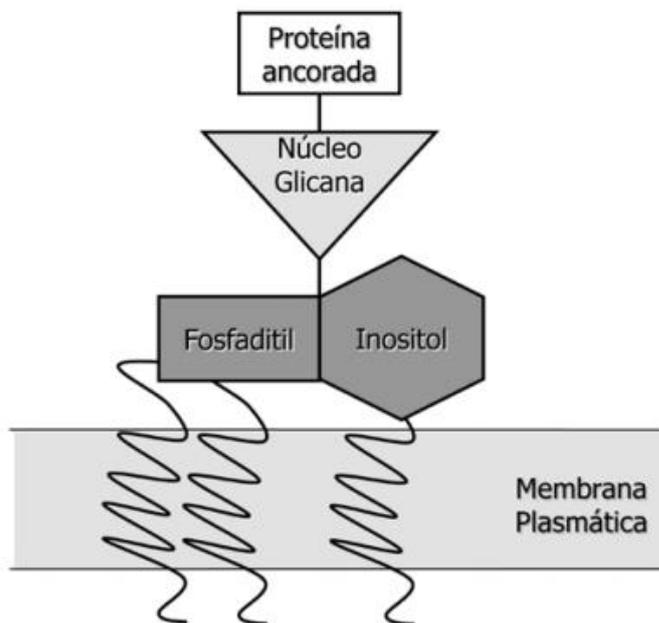
### 2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, com incidência anual estimada em 1,3 novos casos por um milhão de indivíduos. Há pouca informação epidemiológica sobre a doença, não apenas por sua raridade, mas também pela dificuldade de diagnóstico. A HPN pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes é diagnosticada entre a terceira e a quinta década de vida. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem relação hereditária comprovada (SOCIE et al., 1996; PARKER et al., 2005; MATHIEU et al., 1995; WARE, HALL & ROSSE, 1991; BESA, 2007).

A HPN é uma anemia hemolítica crônica causada por um defeito na membrana das hemácias. É uma doença clonal de células-tronco hematopoiéticas adquirida, resultando em mutações somáticas não malignas no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (*phosphatidyl inositol glycan-class A* - PIG-A), localizado no cromossomo sexual X. Essas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de Glicosilfosfatidilinositol (do inglês *Glycosylphosphoxyinositol* - GPI), responsável pela manutenção da aderência de algumas proteínas à membrana plasmática (ARRUDA et al., 2010) (Figura 1). Consequentemente, as múltiplas proteínas que normalmente se ligam à GPI poderão não se expressar na superfície celular. Apesar do desconhecimento da função de muitas dessas proteínas, sabe-se que a CD55 e CD59 estão diretamente ligadas à patogenia da HPN, com o importante papel de controlar a ativação da cascata do complemento (ZAGO et al., 2013).



**Figura 1:** Esquema da estrutura da âncora de GPI



Fonte: Arruda et al., 2010

O sistema do complemento<sup>1</sup> pode ser ativado por três vias, e possui cerca de 20 proteínas séricas que interagem em sequências precisas de ativação enzimática e ligação à membrana celular. As três vias são: via clássica, via da lectina e via alternativa, gerando complexos C3-convertase, que mediam a quebra de C3 em C3a e C3b, resultando na formação do complexo de ataque à membrana, responsável pela lise celular (ARRUDA et al., 2010). A proteína CD55 acelera a taxa de destruição da C3 convertase, reduzindo a quantidade de C3 que é clivado em C3b, protegendo a célula do efeito lítico do complemento ativado. A CD59 é a mais importante na proteção contra a lise celular mediada por complemento, pois previne que o complexo de ataque à membrana forme um orifício na membrana celular (BRODSKY, 2008; ZAGO et al., 2013; ARRUDA et al., 2010) (Figura 2).

Na HPN, as células são susceptíveis à ativação do complemento por qualquer uma das três vias, sendo que a via alternativa - que tem o C3 hidrolisado

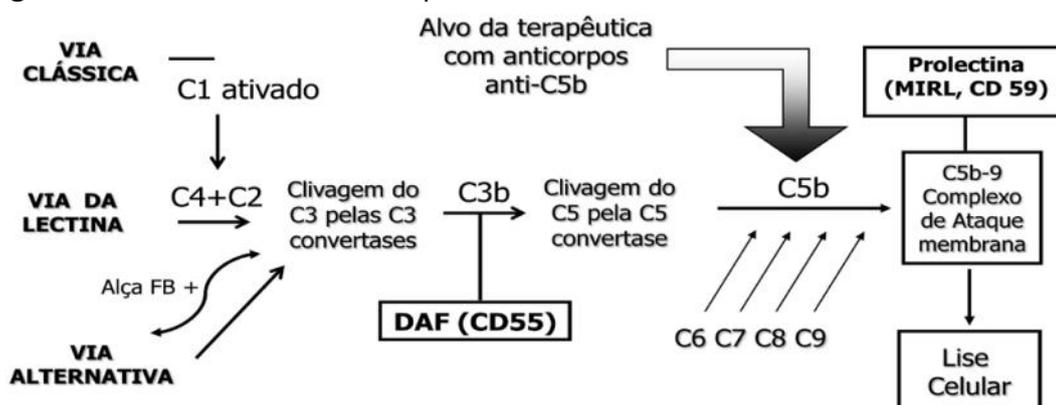
---

<sup>1</sup> O sistema complemento consiste em mais de 20 proteínas que se ligam à membrana celular, gerando produtos imunoprotetores, imunorreguladores, pró inflamatórios e citolíticas.



espontaneamente, gerando C3 convertase -, mantém-se continuamente ativada, explicando a hemólise crônica contínua nesses pacientes.

**Figura 2:** Cascata do sistema complemento

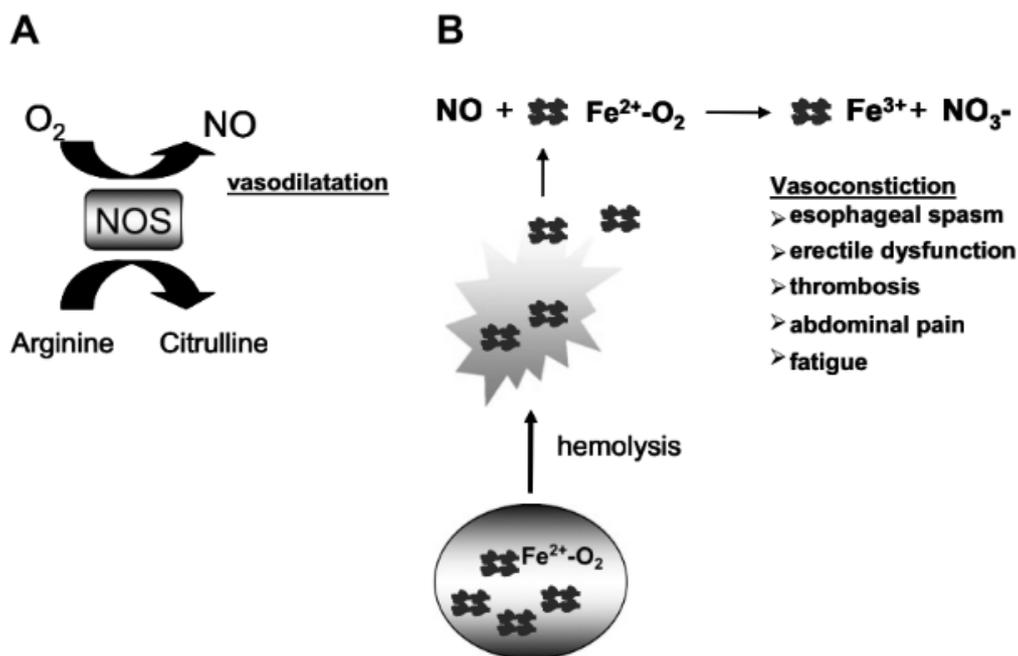


Fonte: Arruda et al., 2010

Algumas manifestações clínicas da HPN são facilmente explicadas pela depleção tecidual de Óxido Nítrico (ON). O ON é o maior regulador da fisiologia vascular, sendo formado por meio da reação entre oxigênio e arginina, pela óxido nítrico sintetase no endotélio, e age na parede vascular para manter o tônus e limitar a ativação plaquetária. É sabido que a hemoglobina livre possui grande afinidade pelo ON, retirando-o, portanto, em condições normais de circulação. No caso da HPN, em que há ampla hemólise intravascular e a consequente liberação de grandes quantidades de hemoglobina e arginase eritrocitária no plasma, observa-se a depleção do ON e também da arginina, substrato para a sua síntese. A haptoglobina, uma proteína produzida no fígado, tem um mecanismo compensatório de remoção da hemoglobina livre, no entanto, na HPN, as altas concentrações de hemoglobina no plasma excedem a sua capacidade de captação e *clearance* (ROTHER et al., 2005; BRODSKY, 2008).



**Figura 3:** Eliminação do ON na HPN



Fonte: Arruda et al., 2010

A depleção tecidual de ON se manifesta clinicamente na HPN como astenia, dor abdominal, espasmo esofágico, disfagia, impotência sexual masculina e possivelmente trombose (PARKER et al., 2005). A trombose não é causada apenas pela depleção de ON e seus efeitos nos vasos, mas também devido à depleção de ON como causa da ativação plaquetária (KAHN et al., 2013). Todas estas manifestações clínicas são mais comuns nos pacientes com maiores quantidades de clones HPN (PARKER et al., 2005).

A HPN pode ser classificada em três subtipos, conforme a celularidade da medula óssea e presença de hemólise: a HPN clássica, a HPN na presença de Síndromes de Falência Medular (SFM) e a HPN-subclínica na presença de SFM (Quadro 01). A análise da medula óssea e a citogenética são usadas para determinar se a HPN



surgiu em associação com anemia aplásica, síndrome mielodisplásica (doenças hematopoiéticas de origem clonal da medula óssea) ou outra mielopatia (PARKER et al., 2005; PARKER, 2009; AZAMBUJA et al., 2015).

**Quadro 01:** Quadro comparativo dos subtipos de hemoglobinúria paroxística noturna

Subtipos de HPN	HPN Clássica	HPN/SFM	HPN subclínica
Evidência Clínica e laboratorial de hemólise intravascular	✓	✓	X
Evidência de insuficiência da medula óssea (IMO)	X	✓	✓

SFM: Síndromes de Falência Medular (ex: anemia aplásica)/IMO: Hipoplasia da Medula Óssea (celularidade <50%) e pelo menos duas das três anormalidades laboratoriais a seguir: nível de hemoglobina <12 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos <1,50 × 10<sup>9</sup>/L e contagem de plaquetas <100 × 10<sup>9</sup>/L

A HPN tem curso clínico extremamente variável, com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia. Além disso, a HPN está associada com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica, hipercoagulabilidade e síndromes mielodisplásicas. As manifestações hemolíticas variam de assintomáticas a graves, com sintomas de dor lombar, abdominal, tontura, febre e cefaleia. Em 20 a 25% dos pacientes esses sintomas iniciam-se no período da manhã, provavelmente porque durante a noite ocorre aumento da atividade do complemento (ROSSE & NISHIMURA, 2003).

Há evidência de que a hemólise contribua para os episódios tromboembólicos, implicando na inicialização da ativação e agregação plaquetárias. Ademais, o fato do número de clones HPN ser maior que o número de eritrócitos normais está associado à maior incidência de tromboembolismo, com especial predileção por trombose de veias hepáticas e intra-abdominais (PARKER et al., 2005; MATHIEU et al., 1995; WARE, HALL & ROSSE, 1996; ROTHER, 2005; SAVAGE & BRODSKY, 2007).



Estudos *in vitro* sugerem ainda que o complemento terminal possa ativar diretamente as plaquetas de pacientes com HPN. Além disto, a ativação do complemento induz uma 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).

Pacientes com HPN também podem apresentar sinais e sintomas não hematológicos, tais como eventos gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, cerebrais e geniturinários. Porém, as principais causas de morte dos pacientes com HPN são trombose, infecções decorrentes da pancitopenia, síndrome mielodisplásica e doenças malignas, podendo ainda ocorrer hemorragia fatal nos pacientes plaquetopênicos. A estimativa de sobrevivência após 10 anos do diagnóstico de HPN varia entre 50% e 71% (SOCIE et al., 1996; FUJIOKA & ASAI, 1989; HILLMEN et al., 1995).

O diagnóstico da HPN não é simples. Por se tratar de uma doença rara, com manifestações clínicas diversas, pode ser demorado o processo até a detecção da alteração no sangue. Recomenda-se a investigação de HPN em indivíduos com hemoglobinúria e teste de Coombs negativo, principalmente se houver indícios de hemólise e deficiência de ferro. O diagnóstico de anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas, ainda que sem hemólise clinicamente manifesta, sugerem a investigação por HPN. A identificação da forma subclínica da HPN pode ser clinicamente relevante, uma vez que há relatos de melhor resposta às terapias imunossupressoras em pacientes com pequeno número de clones HPN e SFM associada (WANG et al., 2002). Eventos tromboembólicos não costumam representar a primeira manifestação da HPN, e apenas casos de tromboembolismo em locais incomuns recomendam a investigação da HPN (síndrome de Budd-Chiari, tromboembolismo gastrointestinal, veias cerebrais e dérmicas). Pacientes com anemia associada a SFM e refratários a tratamentos; e também aqueles que



apresentam episódios de disfagia ou dor abdominal, com evidência de hemólise intravascular, devem ser avaliados para HPN.

Para o diagnóstico e classificação específicos da HPN, o ensaio mais sensível e informativo atualmente disponível é a citometria de fluxo. Para pacientes estáveis e com diagnóstico estabelecido, é recomendada a análise anual da expressão de GPI no sangue periférico, e casos de agravamento da hemólise ou evento tromboembólico justificam uma reavaliação imediata. Casos de melhora clínica e hemolítica também devem ser investigados, uma vez que os clones de HPN podem tornar-se eventualmente significativamente menores e, até mesmo, indetectáveis (PARKER et al., 2005; HILLMEN et al., 1995). Uma vantagem que a citometria de fluxo apresenta é ser mais do que binária. Além de identificar células deficientes em GPI, a análise citométrica é capaz de determinar a proporção de células anormais e diferenciar subpopulações celulares com diferentes graus de deficiência em GPI. Eritrócitos com deficiência completa de GPI são chamados de HPN III, aqueles com deficiência subtotal (geralmente 10% da expressão normal de GPI) são chamados de HPN II, e os que apresentam expressão normal são denominados HPN I. Conhecer a proporção e o tipo de células deficientes é importante para o manejo da doença. Transfusões de hemácias podem afetar a interpretação da citometria de fluxo e obscurecer a real proporção de eritrócitos anormais no sangue, uma vez que a transfusão aumentará a proporção de células com expressão normal de CD55 e CD59. Portanto, para obter informações acuradas sobre a porcentagem de eritrócitos deficientes em GPI, deve-se proceder ao exame antes da transfusão ou durante um período de abstinência transfusional (PARKER et al., 2005). A análise da expressão de GPI em granulócitos fornece informações adicionais clinicamente relevantes, uma vez que, ao contrário dos eritrócitos, o tempo de vida dos granulócitos é normal. Assim, a proporção de granulócitos deficientes em GPI reflete com maior precisão o tamanho do clone de eritrócitos HPN, além da vantagem dessa linha celular não ser afetada por transfusões de hemácias (PARKER et al., 2005; ROSSE, 1971).



Um método mais novo, da aerolisina fluorescente (FLAER), mostrou-se mais sensível que a citometria de fluxo, sendo útil para detectar micro clones. No entanto, o FLAER só pode ser usado para medir expressão de GPI em leucócitos, e não em eritrócitos. Adicionalmente, exames citogenéticos e da medula óssea (aspiração ou biópsia) podem ser considerados em situações de SFM associada.

## **2.2 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 tromboembólicos. As abordagens podem ser farmacológicas ou não farmacológicas (LUZZATTO, GIANFALDONI & NOTARO, 2011; RÖTH & DUHRSEN, 2011).

As intervenções têm três objetivos principais: tratar a anemia hemolítica e a hematopoese reduzida, tratar episódios tromboembólicos, e prevenir a anemia hemolítica e os eventos tromboembólicos graves.

### *Tratamento da hemólise e eventos associados*

Dentre as intervenções farmacológicas, os corticosteroides são utilizados com o objetivo de inibir a atividade hemolítica, uma vez que reduzem a atividade do sistema do complemento. Apesar de haver evidências empíricas da ação anti-hemolítica dos corticosteroides, não há consenso sobre seu uso, tanto pela ausência de estudos que comprovem sua eficácia, quanto pela potencial toxicidade gerada com o uso crônico do medicamento. Para o tratamento de crises, com manifestação hemolítica aguda, os corticosteroides são mais recomendados, uma vez que apresentam resposta rápida e baixa toxicidade se usados por curto período de tempo. Caso opte-se pelo tratamento contínuo, recomenda-se acompanhamento cuidadoso, além de profilaxia antibacteriana e contra osteopenia induzida por esteroides. Deve-se, ainda, levar em consideração os efeitos potencialmente debilitantes da miopatia desencadeada por esteroide e o possível desenvolvimento de síndrome de Cushing iatrogênica



(ISSARAGRISIL; PIANKIJAGUM; TANG-NAITRISORANA, 1987; ROSSE, 1982; ZHAO et al., 2002; PARKER et al., 2005).

Os hormônios androgênicos, em monoterapia ou associados aos esteroides, também podem ser utilizados no tratamento. O mecanismo de ação desses hormônios é desconhecido, mas acredita-se que eles, assim como os corticosteroides, inibem a atividade do sistema do complemento. As potenciais complicações da terapia androgênica incluem toxicidade hepática, hipertrofia prostática e efeitos virilizantes. O perfil de toxicidade é mais favorável para andrógenos sintéticos atenuados, como o danazol, tornando o uso prolongado deste medicamento uma opção de tratamento razoável. A monitorização da função hepática durante o tratamento é obrigatória (HARTMANN et al., 1966; ROSSE, 1982; PARKER et al., 2005).

Em função da hemoglobinúria e hemossiderinúria presentes na HPN, os pacientes frequentemente apresentam deficiência de ferro e, por isso, sua reposição é recomendada. No entanto, há evidência de associação entre essa reposição e a exacerbação da hemólise e sua administração deve ser realizada sob acompanhamento. A suplementação de folato também pode ser considerada, uma vez que a hemólise aumenta a eritropoiese e, conseqüentemente, o consumo desse íon (HARTMANN et al., 1966; ROSSE, 1982; PARKER et al., 2005).

A abordagem não farmacológica mais usada é a transfusão de sangue que, além de aumentar a concentração de hemoglobina, pode reduzir a hemólise, a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, a 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 a HPN, porém está associado a alta morbimortalidade. Atualmente, indica-se transplante apenas para os pacientes com fatores de risco para pior evolução



da doença e morte, especialmente nos casos de SFM com citopenias graves. Dado o curso imprevisível da HPN, incluindo a possibilidade de remissão espontânea da doença, definir o TCTHa como tratamento é um desafio que deve ser muito bem avaliado. Entretanto, alguns autores consideram o TCTHa o primeiro tratamento para crianças e adolescentes com HPN e anemia aplásica, considerando-se que pacientes mais jovens apresentam melhor resposta ao tratamento (PARKER et al, 2005; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2005; RÖTH & DUHRSEN, 2011; BRODSKY, 2009; PARKER, 2009).

#### Tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos

Como a trombofilia é a principal causa de mortalidade na HPN, sua prevenção e tratamento devem ser levados em consideração ao se definir a conduta terapêutica. Estudos indicam que em pacientes com mais de 50% de granulócitos deficientes em GPI, o risco de trombose é quase 40% maior do que em pacientes com menos de 50%. Assim, para os pacientes com mais de 50% de granulócitos anormais, recomenda-se a tromboprolifaxia com varfarina, desde que não haja outras contraindicações (HALL et al., 2003; MOYO et al., 2004; NISHIMURA et al., 2004). O papel dos inibidores plaquetários na profilaxia ainda não foi definido, bem como dos novos inibidores da trombina orais (PARKER et al., 2005).

Eventos tromboembólicos agudos requerem anticoagulação com heparina. Ao se elaborar a estratégia de anticoagulação do paciente, deve-se levar em consideração a trombocitopenia, que é frequente na HPN. A trombocitopenia é uma contraindicação relativa, mas não absoluta, à anticoagulação; e é preferível realizar transfusões para manter a contagem de plaquetas em um limiar seguro, em vez de suspender a terapia anticoagulante. Os pacientes com HPN que experimentam um evento tromboembólico devem ser anticoagulados indefinidamente (MCMULLIN et al., 1994; SHOLAR; BELL, 1985; RAY et al., 2000; PARKER et al, 2005).



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento/Intervenção terapêutica

**Princípio Ativo:** Eculizumabe

**Nome comercial:** Soliris®

**Fabricante:** Alexion Pharmaceuticals

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

- 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 (SHUa).

**Indicação proposta pelo demandante:** HPN

**Posologia e Forma de Administração:** Soliris® (eculizumabe) deve ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e/ou renais. Um frasco para injetáveis com 30 ml contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml). Após diluição, a concentração final da solução para infusão é de 5 mg/ml.

O regime posológico na HPN para pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) consiste numa fase inicial de quatro semanas, seguida por uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 600 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana e a cada  $14 \pm 2$  dias.

Nos pacientes pediátricos com HPN com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico do Soliris® (eculizumabe) consiste em:



**Quadro 02:** Regime posológico do Soliris® em pacientes pediátricos com HPN com peso corporal inferior a 40 kg

Peso Corporal do Paciente	Fase Inicial	Fase de Manutenção
30 a < 40 kg	600 mg por semana x 2	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg por semana x 2	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a < 20 kg	600 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a < 10 Kg	300 mg por semana x 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Porém, ressalta-se que o eculizumabe não foi estudado em pacientes com HPN com peso inferior a 40 kg. Assim, a posologia nesses pacientes é baseada na posologia usada em pacientes com SHUa e com peso inferior a 40 kg.

**Patente:** Não está mais sob patente.

**Preço proposto para incorporação:** A incorporação não foi solicitada pela indústria fabricante.

**Contraindicações:** Não deve ser utilizado por pessoas com hipersensibilidade ao eculizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. Além disso, a terapêutica com Soliris® (eculizumabe) não deve ser iniciada em pacientes:

- com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida.
- que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis* (a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até duas semanas após a vacinação).

**Precauções:** Não se prevê que Soliris® (eculizumabe) afete o componente aplásico da anemia em pacientes com HPN associada à anemia aplásica.

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** Em todos os estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos em HPN, a reação adversa mais grave foi a septicemia meningocócica.



Foram detectados anticorpos anti-droga em 2% dos pacientes com HPN utilizando um ensaio ELISA. Foram notificados casos de hemólise no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris® (eculizumabe) em ensaios clínicos em HPN.

Em crianças e adolescentes com HPN (com idade entre 11 e 18 anos) incluídos no estudo pediátrico em HPN M07-005, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em pacientes adultos com HPN. A reação adversa mais frequente notificada em pacientes pediátricos foi cefaleia.

**Mecanismo de ação:** 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 de ataque à membrana (C5b-9) do complemento terminal. O eculizumabe preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos imunocomplexos.

Em pacientes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumabe. Na maioria dos pacientes com HPN, concentrações séricas de eculizumabe correspondentes a aproximadamente 35 microgramas/mL são suficientes para a inibição completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. Na HPN, a administração crônica de eculizumabe resultou em redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.



## 4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

### 4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIAS

O objetivo deste relatório 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 03.

**Quadro 03.** Pergunta estruturada utilizada para elaboração do relatório.

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes com HPN
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Tratamento com eculizumabe
<b>C</b>	<b>Comparadores</b>	Placebo e/ou não tratar
<b>O</b>	<b>(Outcomes) Desfechos</b>	<b>De maior relevância:</b> sobrevivência, eventos tromboembólicos, independência transfusional <b>De menor relevância:</b> qualidade de vida, diminuição do número de transfusões, redução da hemólise e aumento do nível de hemoglobina.
<b>S</b>	<b>(Study) Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais.

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

A busca de evidências foi realizada sistematicamente nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs 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 04.



**Quadro 04.** Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	((((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word]) OR (((Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal[Text Word]) OR Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal[Text Word]) OR Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal[Text Word]) OR Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria[Text Word])) OR (((Marchiafava-Micheli Syndrome[Text Word]) OR Marchiafava Micheli Syndrome[Text Word]) OR Syndrome, Marchiafava-Micheli[Text Word]))) AND ((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR eculizumab[Text Word]) OR Soliris[Text Word])	344
EMBASE	(EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") 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) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab") OR monoclonal antibody OR 5g1.1 OR soliris)	1.369



The Cochrane Library	#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 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #9 Eculizumab (Word variations have been searched) #10 Soliris (Word variations have been searched) #11 #9 or #10 #12 #8 and #11	59
LILACS	"HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL" or "HEMOGLOBINURIA, PAROXYSMAL NOCTURNAL" [Palavras] and "ECULIZUMAB" or "ECULIZUMABE" [Palavras]	3

#### 4.2 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais nos quais o eculizumabe fosse utilizado para o tratamento de pacientes com HPN.

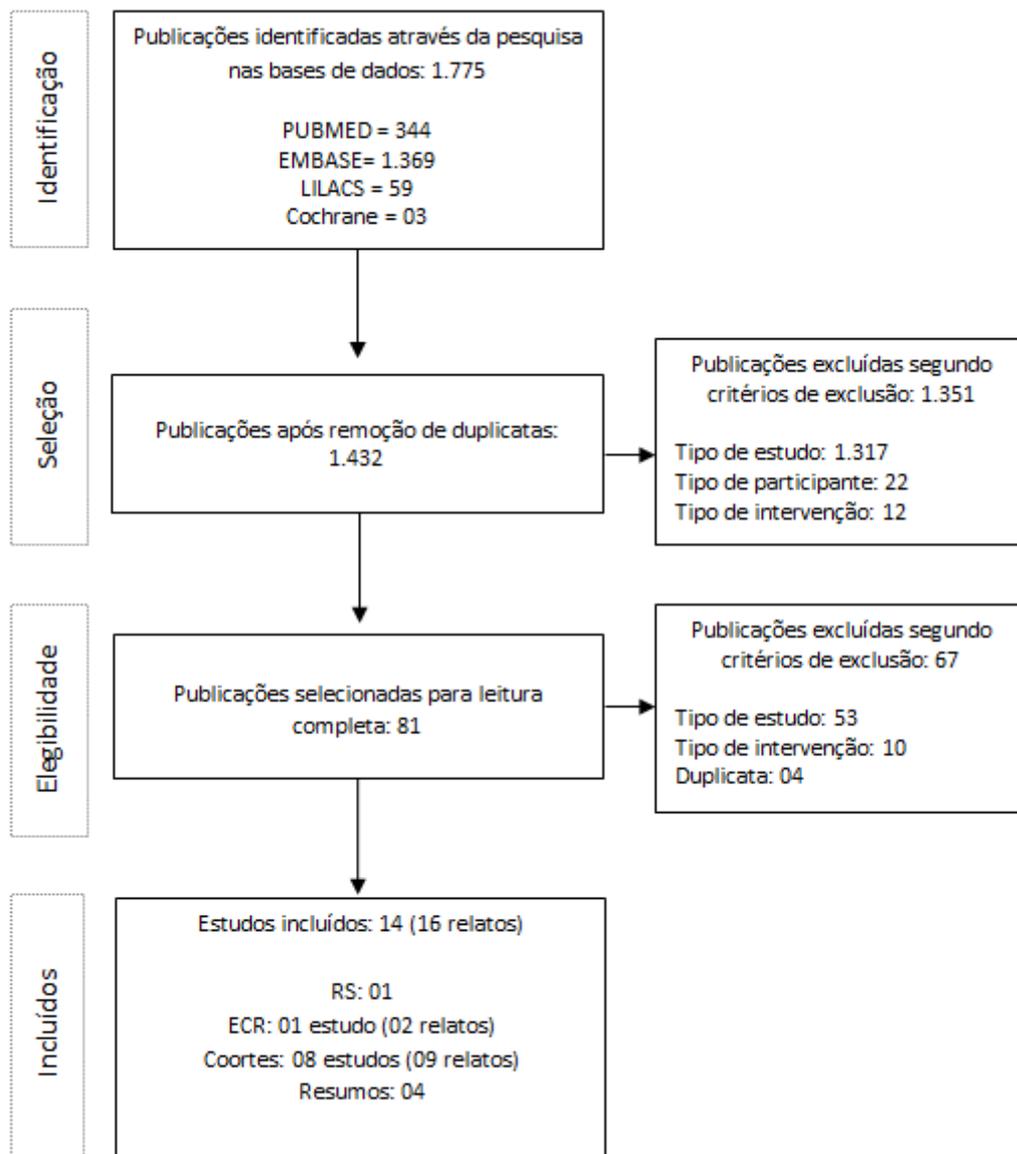
Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, ensaios clínicos não controlados, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto.

Após a realização da busca nas bases de dados, 1.775 publicações foram recuperadas, 343 tratavam-se de duplicatas e 81 foram lidos na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos



81 estudos lidos na íntegra, foram incluídos uma RS, dois relatos de um ECR, oito estudos de coorte (um deles apresentou dois relatos) e quatro relatos de coortes publicados em anais ou apresentados em congressos (Figura 04 e Quadro 05).

**Figura 04:** Fluxograma de seleção dos estudos.



**Quadro 05:** Estudos incluídos na seleção

	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano</b>
<b>1</b>	Marti-Carvajal et al	Revisão Sistemática	2014
<b>2</b>	Hillmen et al	ECR Fase III - TRIUMPH	2006
<b>3</b>	Hill et al	ECR Fase III - TRIUMPH	2010
<b>4</b>	Roth et al	Coorte Retrospectiva	2011
<b>5</b>	Hoschmann et al	Coorte Retrospectiva	2011



6	Kelly et al	Coorte Prospectiva	2011
7	DeZern et al	Coorte Retrospectiva	2012
8	Loschi et al	Coorte com controle histórico	2015
9	Ninomiya et al	Coorte Prospectiva	2016
10	Almeida et al	Coorte de vida real	2017
11	Choi et al	Coorte Prospectiva	2017
12	Ueda et al	Coorte Prospectiva	2018
13	Hill et al	Coorte (Relatado em Resumo)	2017
14	Hochsmann et al	Coorte (Relatado em Resumo)	2017
15	Lee et al	Coorte (Relatado em Resumo)	2017
16	Muss et al	Coorte (Relatado em Resumo)	2017

### 4.3 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

#### 4.3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

##### **Marti-Carvajal et al. (2014)**

A revisão sistemática conduzida por Marti-Carvajal et al. (2014) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN. Foi realizada uma estratégia de busca abrangente nas bases de dados: *Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE e LILACS, sem qualquer restrição de idioma ou país. Os critérios de inclusão consistiram em ECR, sem limites quanto ao período de acompanhamento. O desfecho primário foi a sobrevivência global, definida como o tempo da randomização à morte. Foi utilizado um modelo de efeitos randômicos com riscos relativos (RR) estimados para resultados dicotômicos e diferenças médias (DM) para resultados contínuos com intervalos de confiança (IC) de 95%.



Um ECR de fase III multicêntrico (34 centros) com 87 participantes, conduzido por Hillmen *et al.* (2006), foi incluído. Esse estudo comparou o eculizumabe com placebo por 26 semanas. O estudo mostrou melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes tratados com eculizumabe (DM 19,4 [8,25-30,55],  $p=0,0007$ , baixa qualidade de evidência) e redução na fadiga (DM 10,4 [9,97-10,83],  $p=0,00001$ , qualidade moderada da evidência) em comparação com o placebo. O eculizumabe também apresentou maior proporção de pacientes com independência de transfusão: 51% *versus* 0% no grupo placebo (RR=46,02 [2,88-735,53],  $p=0,007$ ; 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% *versus* 20,4% (RR=0,15 [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 apresentou um episódio de trombose. O ensaio não avaliou a sobrevivência global.

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

**Limitações:** A revisão sistemática incluiu apenas um ECR, considerado de qualidade moderada a baixa, com alto risco de viés e que foi financiado pela empresa fabricante do medicamento. Nos critérios de inclusão dos estudos, não foram considerados estudos de vida real, que poderiam ser importantes para a avaliação da efetividade do medicamento em condições mais próximas da realidade.

#### **4.3.1.2 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**



### Hillmen et al. (2006) - TRIUMPH

Hillmen *et al.* (2006) conduziram ECR fase III, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, com objetivo de avaliar se o eculizumabe estabiliza os níveis de hemoglobina e reduz a necessidade de transfusão de 87 pacientes dependentes de transfusão durante seis meses de tratamento, além de avaliar a hemólise intravascular e a qualidade de vida. Os pacientes incluídos deveriam ter diagnóstico de HPN e terem recebido pelo menos quatro transfusões durante os 12 meses anteriores. De um total de 115 pacientes com HPN, 87 em 34 centros foram incluídos no estudo e randomizados para receber eculizumabe (43 pacientes) ou placebo (44 pacientes), entre outubro de 2004 e junho de 2005. Dos 87 pacientes, dois no grupo intervenção não completaram o estudo e dez no grupo placebo descontinuaram a infusão por perceberem a falta de eficácia do tratamento, porém, eles permaneceram no estudo para monitoramento. O esquema de tratamento foi realizado conforme a bula do medicamento.

O efeito do eculizumabe na hemólise intravascular crônica foi demonstrado por uma redução imediata e sustentada nos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH). No grupo eculizumabe, o nível médio de LDH diminuiu de  $2.199,7 \pm 157,7$  u/l (na linha de base) para  $327,3 \pm 67,6$  u/l após 26 semanas de tratamento ( $p < 0,001$ ), enquanto no grupo placebo os níveis permaneceram elevados durante todo o período. A redução de hemólise intravascular no grupo eculizumabe resultou em um aumento de eritrócitos tipo II de HPN ( $28,1 \pm 2\%$  na linha de base para  $56,9 \pm 3,6\%$  após a semana 26;  $p < 0,001$ ), enquanto no grupo placebo permaneceu constante ( $35,7 \pm 20,8\%$  na linha de base e  $35,5 \pm 2,8\%$  após 26 semanas;  $p < 0,001$ ).

Os dois principais desfechos de eficácia foram a estabilização dos níveis de hemoglobina e o número de bolsas de hemácias transfundidas. No final do período de tratamento, 49% dos pacientes no grupo eculizumabe apresentaram níveis de hemoglobina que permaneceram acima do limite superior, mesmo na ausência de transfusões, enquanto no grupo placebo não houve estabilização dos níveis de



hemoglobina em nenhum paciente ( $p < 0,001$ ). Os níveis médios de hemoglobina mudaram de  $10,0 \pm 0,2$  g/dL na linha de base para  $10,1 \pm 0,2$  g/dL após 26 semanas no grupo eculizumabe e de  $9,7 \pm 0,2$  g/dL na linha de base para  $8,9 \pm 0,2$  g/dL no placebo ( $p < 0,001$  por análise de modelo misto). Na semana 26, a mediana do número de bolsas de hemácias transfundidas por paciente foi 0,0 no grupo eculizumabe e 10 no grupo placebo ( $p < 0,001$ ), com média de  $3,0 \pm 0,7$  e  $11,0 \pm 0,8$  bolsas, respectivamente. No período de seis meses anteriores ao estudo, a mediana de bolsas de hemácias transfundidas por paciente foi de 9,5 e 8,5 nos grupos eculizumabe e placebo, respectivamente.

A mediana do tempo até a primeira transfusão foi significativamente maior em pacientes tratados com eculizumabe do que nos pacientes que receberam placebo ( $p < 0,001$ ). A independência da transfusão foi alcançada por 51% dos pacientes do grupo eculizumabe e não foi alcançada em nenhum paciente no grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

A qualidade de vida foi avaliada por meio 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 eculizumabe apresentaram melhora da qualidade de vida, expressa por aumento nos escores do instrumento FACIT-Fadiga (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,  $p < 0,001$ ). Com relação ao instrumento EORTC QLQ-C30, o grupo eculizumabe teve melhoras significativas nos escores de estado geral de saúde, em todas as escalas de funcionalidade, em duas de três escalas de sintomas e em três de seis medidas de item único, em comparação com o grupo placebo ( $p \leq 0,01$  para cada escala e medida).

Com relação à segurança, nenhum paciente morreu durante o estudo, mas foram notificados Eventos Adversos (EA) graves em 13 pacientes, sendo quatro do grupo eculizumabe e nove do grupo placebo. Nenhum EA grave foi considerado como relacionado ao tratamento e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Uma única trombose ocorreu em um paciente no grupo placebo. Os EA mais comuns foram



dor de cabeça, nasofaringite, dor na coluna e náuseas, sendo que dor de cabeça e dor na coluna ocorreram com mais frequência no grupo tratado com eculizumabe.

**Limitações:** O período de acompanhamento dos pacientes foi muito curto, quando se considera que se trata de uma doença crônica. Além disso, alguns pacientes do grupo placebo descontinuaram o tratamento, mas continuaram sendo acompanhados, podendo resultar em uma possível fonte de viés, uma vez que o efeito placebo foi perdido. O estudo foi financiado pelo fabricante do medicamento.

### **Hill et al. (2010) - TRIUMPH**

O estudo conduzido por Hill *et al.* (2010) avaliou o efeito do eculizumabe na depleção de ON, 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; consumo de ON; níveis de hemoglobina livre no plasma; níveis de arginase-1 e catabolismo da arginina; os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo Natriurético tipo B (NT pro-BNP) no sangue e dispneia e hipertensão arterial pulmonar.

As medidas de LDH, hemoglobina livre no plasma e consumo de ON foram realizadas na linha de base e em visitas agendadas durante o estudo de 26 semanas. Os indivíduos tratados com eculizumabe apresentaram uma redução significativa na hemólise, representada pela alteração do nível médio de LDH de  $2.200 \pm 158$  u/L na linha de base para  $327 \pm 68$  u/L na semana 26; enquanto os níveis de LDH nos pacientes tratados com placebo permaneceram elevados ( $2.258 \pm 155$  u/L na linha de base para  $2.419 \pm 140$  u/L na semana 26;  $p < 0,0001$ ). O tratamento com eculizumabe também resultou em uma diminuição nos níveis de hemoglobina livre no plasma (média de  $988 \pm 232$  mg/L antes do tratamento para  $152 \pm 50$  mg/L na semana 26), o que não foi observado nos pacientes tratados com placebo ( $679 \pm 119$  mg/L a  $877 \pm 124$  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 ON 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 ON, 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 ON foi evidente em duas semanas de 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 ( $\geq 160$  pg/mL) de NT-proBNP na linha de base, um marcador de resistência vascular pulmonar e disfunção ventricular direita, considerada no estudo como *proxy* de hipertensão pulmonar. O tratamento com eculizumabe reduziu em média 50% a incidência de pacientes com esses parâmetros elevados ( $52,5\% - 26,3\%$ ), o que não foi observado no grupo controle ( $39,4\% - 43,8\%$ ;  $p < 0,005$ ). A melhora nos níveis de NT-proBNP em pacientes tratados com eculizumabe foi evidente após duas 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 ( $p < 0,0001$  em um modelo de análise mista). A pontuação da dispneia, medida pelo instrumento EORTC-QLQ-C30, diminuiu significativamente em pacientes tratados com eculizumabe para uma mediana de 16,7, enquanto a pontuação em pacientes tratados com placebo permaneceu inalterada em relação à linha de base (mediana=33,3;  $p=0,005$ ). O Tamanho do Efeito Padronizado (TEP) - que denota a magnitude da melhora clínica - para a alteração da dispneia entre eculizumabe e placebo foi de moderada a alta (TEP 0,69;  $p < 0,0001$ ). Além disso, o tratamento com eculizumabe foi associado a uma melhora significativa na dispneia, antes mesmo da



alteração significativa da anemia. Foi identificada uma correlação positiva entre a melhora na dispneia e diminuição dos níveis de NT-proBNP.

Como o estudo não permitiu a mensuração da pressão arterial pulmonar, o efeito do eculizumabe no tônus vasomotor foi avaliado 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 redução 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:** O tempo de duração do estudo foi curto, de 26 semanas, principalmente considerando se tratar de uma doença crônica. Muitos desfechos são relatados afirmando haver resultados de início rápido e sustentado ao longo do estudo, no entanto, o período de acompanhamento não é suficiente para afirmar a continuidade dos benefícios alcançados. Apesar de se propor a avaliar a pressão arterial pulmonar, o estudo não conseguiu fazer as medidas desse parâmetro, e apresentou os resultados em termos da pressão arterial sistêmica, como proxy da pulmonar. Com relação à dispneia, os autores também relatam que foi encontrada correlação positiva entre dispneia e redução dos níveis de NT-proBNP, porém a associação identificada foi muito fraca. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. Além disso, alguns autores declararam receber auxílio financeiro do fabricante.

O quadro 06 sumariza as características dos ensaios clínicos e estudo de extensão incluídos.

**Quadro 06:** Características dos pacientes na linha de base

Estudo	Comparador	Tamanho da amostra	% mulheres	Idade mediana (variação)	Duração HPN mediana (variação)	Tempo de seguimento	Abrangência
TRIUMPH	Eculizumabe	43	65,9%	35 (18-78) anos	9,2 (0,5-38,5) anos	26 semanas	Multicêntrico



	Placebo	44	53,4%	41 (20-85) anos	4,3 (0,9-29,8) anos		
--	---------	----	-------	-----------------	---------------------	--	--

Os resultados de eficácia dos estudos incluídos também foram sumarizados nos quadros 7 e 8.

**Quadro 07:** Resultados de eficácia dos ensaios clínicos

Estudo	Comparador	Período de acompanhamento	Nível de LDH (mediana)	Nível de hemoglobina	Bolsas de hemácias transfundidas (média±DP)	Independência transfusional	Eventos tromboembólicos
			<i>Faixa de referência : 135,0-214,0 U/L (adulto)</i>	<i>Faixa de referência : 12,2-18,1 g/dL (adulto)</i>			
TRIUMPH	Eculizumabe	26 semanas	327,3 ± 67,6 u/L	média 10,1 ± 0,2 g/dL	3,0±0,7	51%	0
	Placebo		2418.9±140.3 u/L	média 8,9 ± 0,2 g/dL	11,0±0,8	0%	1

**Quadro 08:** Resultados de qualidade de vida dos ensaios clínicos

Estudo	Comparadores	Escore final EORTC QLQ-C30	Alteração do EORTC QLQ-C30 do linha de base até o último follow-up	Escore final FACIT-Fadiga	Alteração do FACIT-Fadiga da linha de base até o último follow-up
		<i>Varia de 0 a 100</i>		<i>Varia de 0 a 52</i>	
TRIUMPH	Eculizumabe	*	+10,9	*	+6,4
	Placebo	*	-8,5	*	-4

\* Os EC não apresentam o valor inicial e final dos escores, apenas a variação

**4.3.1.4 COORTES**

**Roth et al. (2011)**

Roth e colaboradores conduziram uma coorte retrospectiva com 19 pacientes adultos diagnosticados com HPN, dos quais 11 haviam participado de estudos preliminares (HILLMEN et al., 2006; BRODSKY et al., 2008). O estudo estabeleceu como critérios de inclusão pacientes com sintomas de hemólise (clones HPN ≥ 10%), determinado pelos níveis elevados de LDH, ausência de infecção bacteriana, sem histórico de doença meningocócica nem transplante de medula óssea. Foram excluídos pacientes com



hemocromatose por meio de teste genético. Todos os participantes foram vacinados duas semanas antes do início do tratamento com a vacina quadrivalente de *Neisseria meningitidis*, sendo re-vacinados a cada três anos. O eculizumabe foi administrado conforme posologia prevista em bula. A duração média do tratamento foi de 16 meses. Foram avaliados os níveis séricos de LDH, haptoglobina, hemopexina, bilirrubina e reticulócitos para determinar o efeito do eculizumabe em relação à hemólise. Também foram avaliados ao longo do estudo os parâmetros hematimétricos, contagem absoluta de reticulócitos, o Índice de Produção de Reticulócitos (IPR), teste de aglutinação direta monoespecífica, imunofixação e a necessidade de transfusão. A resposta ao tratamento com eculizumabe foi estratificada de acordo com a classificação presente no estudo de Risinato e colaboradores (2009): (a) pacientes com ótima resposta hematológica (níveis de hemoglobina  $\geq 10\text{g/dl}$ ) que não necessitavam de transfusão; (b) pacientes com boas respostas (níveis de hemoglobina  $\geq 8\text{g/dl}$ ) e independentes de transfusão; (c) pacientes com respostas parciais que tiveram redução em até 50% no número de transfusões; (d) pacientes com menores respostas, ou seja, que não tiveram mudanças significativas no número de transfusões ou nos níveis de hemoglobina, mas tiveram redução no níveis de LDH.

A média de idade dos 19 pacientes tratados com eculizumabe foi de 37 anos (19-83 anos), sendo 11 homens e oito mulheres. Desses pacientes incluídos, cinco tinham histórico de anemia aplásica tratada com imunossuppressores, sete tinham histórico de eventos tromboembólicos de gravidade variável. A média de tempo entre o diagnóstico da doença e o início do tratamento com eculizumabe foi de 3,5 anos (0,5-20,4 anos), sendo que muitos pacientes reportaram que os primeiros sintomas manifestaram-se tardiamente, em alguns casos, após oito anos do diagnóstico. Em média, o tratamento com eculizumabe durou 16 meses (6-46). Os autores relatam que, baseado na classificação de estratificação da resposta, nove pacientes tiveram ótima resposta, três pacientes foram considerados com boas respostas e sete pacientes tiveram menores respostas.



Quanto aos EA, quatro pacientes tiveram complicações típicas de HPN, porém, não foram observados EA graves, nem infecções bacterianas, nem virais. O tratamento com eculizumabe foi interrompido em cinco pacientes, dos quais dois foram diagnosticados com HPN associado a outras doenças hematológicas, um teve anemia aplásica grave, um decidiu interromper para realizar transplante de células-tronco e um morreu, devido a uma hérnia encarcerada inguinal.

O tratamento com eculizumabe inibiu a hemólise intravascular, mensurada por meio dos níveis de LDH dos pacientes, que tiveram a mediana reduzida em 85%. A necessidade de transfusão dos pacientes também diminuiu durante o tratamento com eculizumabe, de uma média anual de 20 unidades de bolsas de hemácias para 2,9 bolsas. Nos pacientes com ótima resposta (n=9), a necessidade de transfusão foi completamente eliminada, já nos pacientes com boas respostas (n=3), essa necessidade reduziu de 20 unidades para 5 por ano. No entanto, nos 7 pacientes com menor resposta, foi observado um aumento da necessidade de transfusão, de 22 unidades para 36 unidades. Apenas quatro dos 19 pacientes tiveram normalização dos níveis de haptoglobina, sendo a mediana desses níveis de 0,06 g/L, abaixo do limite inferior considerado normal. Em relação a hemopexina, a mediana dos níveis aumentou de 0,05 g/L, antes do tratamento, para 0,59 g/L, durante o tratamento. A mediana dos níveis de bilirrubina tiveram uma leve queda, sendo de 2,1 mg/dl antes do tratamento indo para 1,9 mg/dl durante o tratamento com eculizumabe, continuando acima do limite superior. A mediana dos níveis de reticulócitos permaneceu elevada, passando de 200/nL (75-375/nL) para 150/nL (10-450/nL). Em relação aos níveis de eritropoietina, a mediana estava acima do limite superior 84,5 U/l (31-1009 U/l). Em relação ao IPR, níveis menores que dois sugerem insuficiência de eritropoiese com conseqüente necessidade de transfusões, os mesmos foram observados em dez pacientes. Foi observado, também, um aumento dos níveis de ferritina dos pacientes durante o tratamento com eculizumabe, a mediana aumentou de 104 µg/l (18-8480 µg/l), antes do tratamento, para 528 µg/l (67-3490 µg/l) durante o tratamento, além disso, houve uma saturação dos níveis de transferrina, sendo a



mediana de 54,5%. Cinco pacientes fizeram terapia oral com deferasirox (Exjade®), que auxilia na depleção de ferro, quando os níveis de ferritina alcançaram 2.000 µg/l. Assim, os autores relatam que o tratamento foi bem tolerado e todos os pacientes tiveram redução ou estabilização dos níveis de ferritina.

**Limitações:** A amostra utilizada para o estudo foi pequena e muito heterogênea, há pacientes de 19 a 83 anos, e o tempo de tratamento foi muito variado (6-46 meses). Foi declarado no estudo que três autores, incluindo o principal, receberam financiamento para palestras e serviram como consultores do Conselho Consultivo do fabricante do medicamento.

#### **Hoschmann et al. (2011)**

Hoschmann *et al.* (2011) conduziram uma coorte retrospectiva de 41 pacientes com HPN e idade mediana de 31 anos (11-79 anos) no momento do diagnóstico. A mediana de idade no início do tratamento com eculizumabe foi de 40 anos (18-80 anos). De acordo com a classificação do *International PNH Interest Group* (IPIG), 22 pacientes tinham HPN clássica e 19 tinham HPN associada a SFM (síndrome mieloproliferativa crônica e anemia aplásica). Nove pacientes participaram de outros estudos (HILLMEN *et al.*, 2006; HILLMEN *et al.*, 2006) anteriormente, e foram acompanhados por uma mediana de 48 meses após o encerramento dos dois estudos. Os outros 32 pacientes incluídos na coorte tiveram mediana de acompanhamento de 32 meses, após aprovação do eculizumabe na Alemanha. O eculizumabe foi administrado de acordo com posologia prevista em bula. A duração mediana do tratamento com eculizumabe até o final do tratamento ou o último acompanhamento foi de 24 meses (1-63). A coleta de dados aconteceu no intervalo entre a última visita antes e após o início do tratamento com eculizumabe. A necessidade de transfusão de hemácias foi definida como regular, quando a mesma ocorria em intervalos iguais ou menores a 12 semanas, e os intervalos maiores que 12 semanas foram classificados como necessidade de transfusão intermitente.



Os desfechos definidos no estudo foram: atividade hemolítica, medida em termos de níveis séricos de LDH, bilirrubina total e hemoglobina; nível sérico de ferritina; necessidade de transfusão de hemácias e resultado do teste de antiglobulina direto. Os pacientes foram classificados em quatro grupos, de acordo com a necessidade de transfusão de hemácias dos indivíduos: a) pacientes sem necessidade de transfusão antes e durante o tratamento com eculizumabe; b) pacientes que passaram a ter a necessidade de transfusão após o início da terapia com eculizumabe; c) pacientes com dependência de transfusão de hemácias antes e durante o tratamento; d) pacientes com dependência transfusional de hemácias antes do tratamento com eculizumabe e que alcançaram a independência de transfusão durante a terapia com eculizumabe.

Com relação à atividade hemolítica, em termos da LDH, houve redução significativa, passando de uma mediana de 1.657 U/L (344–5.191 U/L) para 258 U/L (93–1829 U/L) ( $p < 0,0001$ ) em todos os pacientes e subgrupos. Esse declínio foi observado tanto em pacientes com HPN clássica, quanto em pacientes com HPN associado a SFM. A mediana da bilirrubina total não diminuiu da linha de base ao término do tratamento com eculizumabe de forma estatisticamente significativa. A mediana do nível sérico de hemoglobina antes do eculizumabe foi de 9,2 g/dL (5,0-14,4 g/dL) e aumentou durante o tratamento para 10,3 g/dL (5,9– 14,9 g/dL). Quanto à necessidade de transfusão de hemácias, apesar das evidências de supressão da hemólise intravascular, nem todos os pacientes atingiram a independência transfusional de hemácias. Sete pacientes (17%) não necessitaram de transfusões de hemácias nem antes nem durante o tratamento com eculizumabe; sendo que cinco desses sete tinham HPN clássica. Dois pacientes (5%) sem necessidade de transfusão antes do tratamento tornaram-se dependentes durante o tratamento com eculizumabe. Quatorze pacientes (34%) precisaram de transfusões de hemácias antes e durante a terapia com eculizumabe. Dezoito pacientes (44%) eram dependentes de transfusão antes e tornaram-se independentes de transfusão durante o tratamento com eculizumabe. A proporção de pacientes que atingiram a independência transfusional durante a terapia com eculizumabe não diferiu significativamente entre a HPN clássica e a HPN associada à SFM (69% vs. 44%;



$p = 0,29$ ). Dos 16 pacientes com necessidade de transfusão durante o tratamento com eculizumabe, 11 recebiam transfusões regularmente e cinco de forma intermitente. Dez dos 16 pacientes com necessidade transfusional contínua foram diagnosticados com HPN associada à SFM. Antes do tratamento com eculizumabe, o Teste de Antiglobulina Direto (TAD) foi positivo para C3d em um dos 35 pacientes (2,8%). Dois pacientes com HPN apresentavam autoanticorpos adicionais e aloanticorpos antieritrócitos antes do início da terapia com eculizumabe. O TAD foi positivo para C3d em 72,4% dos 29 pacientes com essa informação disponível durante o tratamento. Os níveis de ferritina foram medidos em todos os pacientes e aumentaram significativamente de uma mediana de 69 ng/mL (11-3821 ng/mL) para 348 ng/mL (39-4196 ng/mL) durante a terapia com eculizumabe ( $p < 0,001$ ). O aumento foi mais pronunciado em pacientes com SFM (aumento de 100 para 872 ng/mL) em comparação com pacientes com HPN clássica (aumento de 47 a 244 ng/mL). Sete pacientes morreram durante o período do estudo, sendo um por falência pulmonar, dois por complicações relacionadas à HPN e quatro por progressão da SFM associada a HPN e/ou transplante de células-tronco.

**Limitações:** A amostra da coorte é pequena e heterogênea, tanto com relação à idade dos indivíduos, quanto ao tempo de acompanhamento após início do tratamento. Além disso, o estudo estratifica sua amostra em quatro grupos, de acordo com a necessidade transfusional, e cada grupo tem uma mediana de tempo de acompanhamento diferente - o grupo em que a necessidade de transfusão de hemácias iniciou durante o tratamento com eculizumabe teve tempo mediano de acompanhamento até cinco vezes menor que os demais (5-26 meses). Dois autores do estudo declararam participar do conselho e receber honorários da empresa fabricante do medicamento.

### **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. O eculizumabe foi administrado conforme orientação da bula do medicamento, porém, cinco pacientes necessitaram de doses mais elevadas: quatro destes exigiram 1.200 mg e um exigiu 1.500 mg a cada 14 dias, devido ao retorno dos sintomas. Os desfechos avaliados foram sobrevivência, hemólise intravascular, nível de plaquetas e necessidade de transfusão sanguínea.

Nos sete anos anteriores à disponibilização do eculizumabe, 30 pacientes que preencheram os critérios para serem tratados com eculizumabe foram acompanhados no mesmo hospital. A mortalidade desses pacientes antes do início do eculizumabe foi avaliada, fornecendo um grupo controle para comparação.

A duração média do tratamento com eculizumabe foi de 39 meses. O tratamento com eculizumabe foi interrompido em dois pacientes: um por causa da anemia aplásica predominante e outro com remissão espontânea da HPN.

Com relação à sobrevivência, não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas do grupo tratado com eculizumabe e a população do Reino Unido. A diferença entre as curvas após cinco e oito anos de tratamento foi de 0,8%. A idade foi significativa como uma das variáveis contínuas no modelo de Cox para sobrevivência, e nenhum dos 45 pacientes que iniciaram eculizumabe com menos de 50 anos morreu durante o estudo. A taxa de sobrevivência global em cinco anos dos 30 pacientes com HPN, acompanhados de 1997 e 2004 no mesmo hospital foi de 66,8%, taxa significativamente pior do que a observada após o tratamento com eculizumabe, 95,5%. Três pacientes (4%) morreram durante o tratamento com eculizumabe, todos de causas não relacionadas à HPN.

Dois pacientes apresentaram trombose durante o tratamento, sendo a taxa de eventos tromboembólicos na linha de base 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 *Neisseria meningitidis*, que se traduziu em risco de 0,9 eventos por 100 pacientes-ano em uso eculizumabe.

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

Não houve diferença entre as contagens de plaquetas antes ou depois dos 12 meses de tratamento. Porém, apenas 61 pacientes apresentavam valores de plaquetas registrados tanto no início da terapia com eculizumabe quanto após 12 meses de tratamento.

**Limitações:** Os autores declararam receber incentivo econômico da indústria fabricante do medicamento, apesar do estudo ter sido financiado por meio do *National Health Service (NHS)* do Reino Unido. O estudo incluiu pacientes bastante heterogêneos quanto à idade, inclusive adolescentes e idosos, que não possuem indicação na bula.

### **DeZern et al. (2012)**

DeZern e colaboradores realizaram um estudo de coorte retrospectivo para identificar os fatores relacionados à resposta inferior ao tratamento com eculizumabe, por meio de revisão de prontuários de pacientes atendidos no Hospital Johns Hopkins (HJH) e contato com médicos externos. Setenta e três pacientes foram diagnosticados com clones de HPN entre 2005 e 2012. Desses, 30 tiveram prescrição de eculizumabe e foram seguidos durante o período. Os dados demográficos, histórico médico,



classificação do fenótipo da HPN, tamanho do clone HPN, necessidade de transfusão, histórico de trombose, valores laboratoriais de hemólise, estado vital e complicações do tratamento foram coletados para a análise, em abril de 2012.

Eculizumabe foi recomendado para pacientes com clones de granulócitos HPN grandes que apresentavam fadiga incapacitante, trombose, dependência de transfusão de hemácias por hemólise, paroxismos frequentes de dor, insuficiência renal ou outras complicações de órgãos terminais decorrentes de doença. Os pacientes foram avaliados de acordo com a resposta a alguns critérios, incluindo melhora na anemia, sintomas de HPN e trombose. A Resposta Completa (RC) ao medicamento foi definida como independência de transfusão associado a níveis de hemoglobina normais para faixa etária e sexo durante seis meses ou mais, além de ausência de sintomas relacionados com a HPN, como trombozes e distonias do músculo liso e redução dos níveis de LDH. Uma boa resposta parcial foi definida como a redução de transfusões quando comparada à linha de base, redução dos níveis de LDH e melhora nos sintomas relacionados à HPN, apesar de não alcançar o nível de hemoglobina ideal para idade e sexo. A resposta inferior foi definida como manutenção da dependência de transfusões e persistência dos sintomas de HPN.

Noventa por cento apresentavam níveis de LDH 1,5 vezes maior que o limite superior na linha de base e apenas oito pacientes não tinham passado por transfusão antes do início do tratamento. A sobrevivência global foi de 96,7%, com uma mediana de acompanhamento de 24 meses (6-80), com apenas uma morte. Cerca de 13% dos participantes alcançaram a resposta completa à hemoglobina, com significativa redução nos tamanhos dos clones das hemácias, 53,3% alcançaram boa resposta parcial e 33,3% resposta inferior.

Cinco pacientes interromperam o tratamento com eculizumabe, desses, três receberam um transplante alogênico de medula óssea e os outros dois tiveram insuficiência medular de moderada a grave, mas não tinham elegibilidade ao transplante devido à idade e comorbidades. Nove pacientes tiveram episódios únicos



de hemólise durante o tratamento. Um paciente documentou bacteremia com *Neisseria meningitidis* e outros dois pacientes tiveram possíveis infecções por *Neisseria*, mas tomaram doses de ciprofloxacino. Seis pacientes tiveram síndromes virais, com febre e evidência de hemólise intravascular aumentada transitoriamente e diminuição dos níveis de hemoglobina comparando com a linha de base.

Antes do início do tratamento com eculizumabe, 10 (33%) participantes tiveram 14 eventos tromboembólicos mesmo estando em terapia anticoagulante antes do início do eculizumabe. Sete desses dez descontinuaram a anticoagulação após um ano ou mais sem trombose. Um dos participantes teve uma trombose venosa profunda um ano após o início do tratamento com eculizumabe e recebeu anticoagulação por mais seis meses, sem a ocorrência de mais trombozes após a interrupção.

**Limitações:** A amostra dos pacientes avaliada é pequena (n=30). É um estudo retrospectivo e há a possibilidade de viés pelo fato de ser uma amostra de conveniência de pacientes atendidos em um hospital e que apresentavam necessidade da terapia com eculizumabe. Assim, apesar de ser um estudo de mundo real, pode apresentar validade externa reduzida.

### **Loschi et al. (2015)**

Loschi e colaboradores compararam pacientes com HPN de duas coortes da França, uma na qual os pacientes foram tratados com eculizumabe e a outra com pacientes com indicação de uso de eculizumabe, mas tratados com outras terapias, uma vez que, esse medicamento ainda não se encontrava disponível no mercado. Os pacientes pertencentes ao grupo controle histórico tiveram os dados coletados de um estudo publicado em 2008 que compreendia 195 pacientes (131 pacientes com HPN clássica e 64 pacientes com complicações tromboembólicas), porém, quatro pacientes foram excluídos devido à falta de acompanhamento (DE LATOUR et al, 2008). Os dados dos pacientes pertencentes ao grupo eculizumabe são oriundos de 205 pacientes tratados na França entre dezembro de 2005 e 2014. Desses pacientes, apenas 123 foram



elegíveis para o estudo, sendo 80 com a forma hemolítica clássica e 70 com complicações tromboembólicas.

O eculizumabe foi administrado conforme posologia da bula do medicamento, porém, cinco pacientes receberam doses de 1.200 mg a cada 14 dias. O desfecho primário analisado foi a sobrevida global e os secundários foram: data de início de eventos tromboembólicos, anemia aplásica e evolução clonal. Dentre os pacientes do grupo controle histórico, aqueles diagnosticados após o ano de 1985 apresentaram melhor sobrevida global. O IPTW (do inglês - *Inverse Probability of Treatment Weighting*) foi utilizado visando a comparação dos pacientes que receberam eculizumabe e os pacientes do controle histórico, equiparando assim, suas características. Os dados faltantes foram manipulados por meio de múltiplas imputações de equações. Nas análises, os pacientes que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas foram censurados.

No grupo eculizumabe, a mediana de idade do diagnóstico foi de 37 anos (24-49), com uma leve predominância de mulheres (55%), com número mediano de 1 (1-7) para histórico de eventos tromboembólicos. Antes do tratamento, o tamanho médio do clone, foi de 80,5% (60,8-93,5). O tempo mediano de acompanhamento foi de 4,5 (2,5-5,6) e 9,4 anos (2,2-15,9) para o grupo eculizumabe e controle histórico, respectivamente, sendo que nos pacientes do grupo controle diagnosticados após o ano de 1985 essa média foi de 5,1 anos (1,8-11,4).

A sobrevida global após seis anos de acompanhamento foi estatisticamente maior na coorte do eculizumabe, 92% (87-98) comparado aos controles da coorte histórica diagnosticados após o ano de 1985 (80% [70-91], HR 0,38 [0,15-0,94], p=0,037) e aos diagnosticados antes desse período (58% [48-70], HR 0,16 [0,071-0,37], p<0,0001). Esses resultados foram confirmados em todas as análises, juntamente com os principais fatores de prognóstico do HPN (idade, anemia aplásica, evento tromboembólico anterior). Em relação a análise ajustada, a ausência do tratamento com eculizumabe e histórico de eventos tromboembólicos foram estatisticamente



associados à menor sobrevida global, sendo a chance de sobrevida seis vezes menor [HR 6,26 (2,72-14,43) ( $p < 0,001$ )] e quatro [HR 4,48 (2,46-8,16) ( $P < 0,001$ )], respectivamente. Houve significativamente menos eventos tromboembólicos no grupo de pacientes tratados com eculizumabe (4% [1-10]), quando comparados com o grupo do controle histórico diagnosticado antes (24% [14-34]) e depois do ano de 1985 (29% [19-39]). A mediana de tempo entre o início do tratamento e o começo desses eventos tromboembólicos foi de 36 meses, sendo que não houve eventos tromboembólicos fatais depois do início do tratamento com eculizumabe.

A incidência cumulativa da anemia aplásica na coorte com eculizumabe foi mais baixa (15 [ $<1$  a 5]) do que na coorte do grupo controle histórico (10% [4 a 8]). Não houve nenhuma diferença em relação a evolução clonal (Síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda) entre os pacientes que receberam eculizumabe (5% [2 a 11]) e controles históricos diagnosticados depois do ano de 1985 (5% [2 a 11]). Durante o tempo de seguimento dos estudos, um total de nove e 44 pacientes morreram na coorte do eculizumabe e controle, respectivamente.

**Limitações:** Os pacientes do grupo eculizumabe apresentavam maior percentual de HPN clássica (80%) que os demais grupos controle (61% e 54%, diagnosticados antes e depois de 1985, respectivamente). Além disso, o grupo controle histórico de 1950 a 1984, apesar de ser composto por uma amostra representativa, pode apresentar vieses consideráveis quando comparado ao grupo eculizumabe, ou até mesmo ao grupo controle  $\geq 1985$ , visto que novas formas de manejo desses pacientes podem ter sido desenvolvidas ao longo desses anos, assim como novas descobertas a respeito da doença. Dois autores declararam serem consultores seniores da indústria farmacêutica produtora do medicamento.

### **Estudo de pós-comercialização no Japão**

Um estudo de vigilância pós-comercialização, prospectivo e observacional, foi conduzido para avaliar a segurança e efetividade do eculizumabe em pacientes com



HPN. Esse estudo foi realizado conforme condição obrigatória da agência de regulação do país para aprovação do medicamento no Japão. Dois relatos foram publicados a partir desse estudo (NINOMIYA et al., 2016; UEDA et al., 2018)

- Ninomiya et al. (2016)

Ninomiya e colaboradores avaliaram a segurança a longo prazo do eculizumabe e a efetividade na redução da hemólise intravascular (pelos níveis de LDH), alteração nos níveis de hemoglobina, quantidade de transfusões, uso de corticosteroides, TFG estimada como um marcador de função renal, além de sobrevivência global.

Os dados dos pacientes foram coletados por meio de um formulário padrão na linha de base e em intervalos pré determinados após a primeira dose de eculizumabe até completar 12 meses de tratamento. O acompanhamento continuou até a morte, ou até a descontinuação do medicamento por algum motivo. Os pacientes que descontinuaram foram acompanhados até a oitava semana após a interrupção do medicamento.

Os dados foram coletados entre junho de 2010 e março de 2014, incluindo 319 pacientes com idade média de 55,1 anos na linha de base e predominância do sexo feminino. No momento da análise interina, os pacientes tinham tempo mediano de acompanhamento igual a 1,9 anos (0,2-6,1) e média de duração da doença de 113,2 meses.

Quanto à segurança, 56,1% dos pacientes apresentaram EA, sendo que 26,3% foram considerados graves. Um total de 35,1% dos EA foram associados ao medicamento. Os EA mais reportados foram dor de cabeça, hemólise e insuficiência renal. Dos 31 pacientes que apresentaram EA, vinte morreram.

Observou-se uma redução nos níveis de LDH durante o tratamento com eculizumabe em comparação com a linha de base. Os níveis de hemoglobina tiveram um aumento significativo da linha de base até o primeiro mês de tratamento, mantendo-se até o 36º



mês (8,02 g/dL *versus* 9,38 g/dL;  $p < 0,001$ ). Dos 196 pacientes que tinham valores de TFG disponíveis, menos de 30% tiveram aumento na TFG, ou seja, a maior parte manteve a mesma taxa da linha de base até o final do estudo.

Dentre os pacientes que eram dependentes de transfusão de hemácias no início do estudo, houve redução do número de bolsas após um ano de tratamento com eculizumabe (de 18 para 0 unidades;  $p < 0,001$ ). Quanto à sobrevivência global, das 20 mortes observadas, dez foram em pacientes com SFM. Apesar disso, não foram observadas diferenças na sobrevivência global a longo prazo entre os pacientes com ou sem SFM durante os 72 meses de tratamento (log-rank  $p$  valor = 0,865), sugerindo que esse fator pode não ser tão importante no aumento de risco de mortalidade em pacientes tratados com eculizumabe.

- Ueda et al. (2018)

Ueda et al. (2018), analisaram dados do estudo de pós-comercialização, com 491 pacientes, entre junho de 2010 e março de 2017. Foram coletados dados laboratoriais e de qualidade de vida dos pacientes incluídos na coorte. Para o presente estudo foram considerados elegíveis aqueles indivíduos com dados de qualidade de vida tanto no início quanto em um ano após a intervenção com o eculizumabe. A qualidade de vida foi avaliada por FACIT-Fadiga, e EORTC QLQ-C30. Para as medidas laboratoriais, foram avaliados níveis de LDH, hemoglobina, plaquetas, tamanho do clone HPN e função renal. Foram realizadas análises estatísticas para avaliar a representatividade dos pacientes com dados de qualidade de vida na população total da coorte.

Dos 491 pacientes incluídos, 54 apresentavam avaliação da qualidade de vida na linha de base e em um ano de tratamento (mediana de 11 meses, intervalo de 6,3 - 18,0 meses) e foram incluídos na análise. A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (20-84) e a mediana de duração da doença foi de 45 meses (5-408); 50,1% dos indivíduos era do sexo masculino e 57,4% apresentava SFM associado à HPN. Não houve diferença nas características basais entre o total de pacientes ( $n=491$ ) e os



analisados (n=54). Após um ano de tratamento com eculizumabe, houve melhora estatisticamente significativa da LDH, com redução de 1.131,0 U/L (447,0 - 6.082,0 U/L) para 242,0 U/L (148 - 1.045 U/L;  $p<0,01$ ) e aumento da hemoglobina de 8,2 g/dL (4,5 - 15,0 g/dL) para 9,4 g/dL (mediana; intervalo 5,1 - 14,3 g/dL;  $p<0,01$ ). A qualidade de vida, medida pelo instrumento FACIT-Fadiga, aumentou significativamente da linha de base até um ano de tratamento com eculizumabe (de 30,5 para 39,9, respectivamente;  $p<0,01$ ). Em termos do instrumento EORTC QLQ C-30, o estado de saúde global aumentou de 39,5 na linha de base para 60,8 após um ano de tratamento ( $p<0,01$ ). Nessa mesma escala, para os outros subitens avaliados, também houve relato de melhora clínica e estatisticamente significativa da funcionalidade física, emocional e social após um ano de tratamento com o eculizumabe; além de diminuição das dificuldades financeiras no fim do período de avaliação ( $p<0,01$ ).

Adicionalmente, foi realizada uma análise de subgrupo entre os pacientes com HPN isolada e aqueles com HPN associada à SFM. O aumento médio na qualidade de vida foi de 7,0 ( $p<0,05$ ) e 12,6 pontos ( $p<0,01$ ) nos pacientes com HPN clássica e associada à SFM, respectivamente. Com relação ao estado global de saúde, houve melhora de 13,3 pontos ( $p<0,01$ ) e 31,9 pontos ( $p<0,01$ ) entre a linha de base e a última avaliação, em pacientes com HPN clássica e HPN associada à SFM, respectivamente.

Por fim, foi avaliada a relação entre a mudança de três parâmetros laboratoriais (LDH, hemoglobina e plaquetas) e 16 parâmetros de qualidade de vida, sendo identificada boa correlação entre os parâmetros (coeficiente de correlação canônica  $r=0,08393$ ;  $p=0,0042$ ). Individualmente, LDH e hemoglobina também foram fortemente correlacionadas com mudanças nos parâmetros de qualidade de vida ( $r=-0,91$  e  $r=0,76$ , respectivamente), enquanto plaquetas não tiveram associação significativa.

**Limitações:** Estudo financiado pela indústria produtora do medicamento, mas conduzido pelo governo japonês. Embora a amostra seja grande, incluiu apenas pacientes japoneses, podendo não ter uma validade externa tão robusta para a



população mundial. Além disso, para avaliação da qualidade de vida, apenas 54 indivíduos foram avaliados, cerca de 10% apenas da população do estudo.

### **Almeida et al. (2017)**

Almeida e colaboradores conduziram um estudo de vida real, multicêntrico com 294 pacientes com HPN, os quais foram divididos em três grupos: 1- não tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão sanguínea (144 pacientes); 2- tratados com eculizumabe e sem histórico de transfusão (45 pacientes); 3- tratados com eculizumabe e que tinham realizado recentemente (seis meses antes da avaliação) transfusão sanguínea (105 pacientes). Os desfechos avaliados nesse estudo foram: a diferença média de LDH, FACIT-Fadiga e EORTC-QLQ-C30 da linha de base ao sexto mês de acompanhamento, além de EA. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 2,0, 1,9 e 0,4 anos para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente. O tipo de HPN predominantemente relatado nos três grupos de pacientes foi a HPN sem história SFM. Após seis meses de acompanhamento, a média de LDH foi de 1.200, 224 e 500,2 U/L nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente, com diferença médias da linha de base ao sexto mês de -39,4, -1.318,8 e -1.722,2 U/L, nos respectivos grupos. Em análise multivariável de regressão linear, mudanças médias absolutas na LDH foram significativamente maiores em pacientes do grupo 2 (tratados não transfundidos), comparados com pacientes do grupo 1 (não tratados e não transfundidos). Os pacientes do grupo 2 apresentaram também melhoras no escore FACIT-Fadiga estatisticamente maiores que o grupo 1 (10,5 *versus* 0,1,  $p < 0,001$ ), da linha de base até a última avaliação disponível no tempo de acompanhamento do estudo. As melhoras de quatro ou mais pontos no escore FACIT-Fadiga são consideradas clinicamente significativas, tendo sido observadas em 73,7% dos pacientes do grupo 2 em comparação com 24,6% dos pacientes do grupo 1. Do mesmo modo, foram observadas diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,006$ ) na melhora média do escore EORTC-Fadiga, sendo de -1,5 e -22,8 pontos, em pacientes do grupo 1 e 2, respectivamente. Nesse escore, reduções de 10 pontos ou mais são consideradas



cl clinicamente significativas, tendo sido observadas em 33,3% e 84,2% dos pacientes dos grupos 1 e 2, respectivamente. Quanto aos EA, as taxas de infecções foram maiores no grupo 3 (6,96 a cada 100 pessoas/ano), sendo que um desses pacientes apresentou infecção meningocócica. Do mesmo modo, as reações de infusão também foram maiores nos pacientes do grupo 3 (4,64 a cada 100 pessoas/ano). Já a diminuição da função renal, hipertensão pulmonar e malignidade tiveram maiores taxas nos pacientes do grupo 1 (6,28, 2,09 e 0,9 a cada 100 pessoas/ano, respectivamente). As taxas de eventos tromboembólicos e diminuição da função hepática foram maiores no grupo 2 (1,08 e 2,16 a cada 100 pessoas/ano, respectivamente). Dois pacientes do grupo 1 morreram durante o acompanhamento do estudo.

**Limitações:** A mediana do tempo de acompanhamento do grupo 3 (pacientes tratados e transfundidos recentemente) foi muito menor que o dos demais grupos (0,4 anos, ou seja, menos de 5 meses *versus* 2,0 e 1,9 anos). Dessa forma, no último mês de acompanhamento do estudo esse grupo 3 só tinha 22 pacientes, ou seja, 21% da amostra inicial, o que pode comprometer a interpretação dos resultados. Além disso, o estudo avalia pacientes em uso de eculizumabe com e sem transfusão, ao passo que o grupo controle incluiu apenas pacientes sem histórico de transfusão, o que pode prejudicar a comparação entre os dois grupos. Estudo financiado pela indústria produtora do medicamento.

### **Choi et al. (2017)**

Choi e colaboradores conduziram uma coorte prospectiva de 46 pacientes com HPN tratados com eculizumabe por mais de seis meses. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos, um de doença clássica (19 pacientes) e o outro de HPN associada a anemia aplásica (27 pacientes). Todos os pacientes foram vacinados contra *Neisseria meningitidis* duas semanas antes do início do tratamento com eculizumabe. O eculizumabe 600 mg foi administrado conforme posologia prevista por bula.



Os autores relataram que o tratamento com eculizumabe induziu uma rápida inibição da hemólise, melhora da anemia e diminuição dos níveis de LDH para níveis quase normais em todos os pacientes após seis meses de tratamento, sendo todos esses resultados mantidos até o final do seguimento do estudo (36 meses). Ambos os subgrupos, de doença clássica e associada com anemia aplásica, tiveram melhoras similares da anemia. A necessidade de transfusão de hemácias diminuiu com o tratamento de eculizumabe. Nos seis meses antes do início do tratamento com eculizumabe, os pacientes necessitavam em média de 8,5 passando para 1,6 unidades após seis meses de tratamento, e no final dos 36 meses de seguimento, essa média foi de 0,3 e 0 unidades para os subgrupos com doença clássica e associada a anemia aplásica, respectivamente. No geral, 53,3% dos pacientes alcançou a independência da transfusão nos primeiros seis meses de tratamento com eculizumabe, sendo que após os 36 meses de seguimento, 90,9% dos pacientes não precisavam mais das transfusões. De modo geral, os sinais e sintomas clínicos melhoraram significativamente após o tratamento com eculizumabe. Na linha de base, 32 pacientes queixavam de dor abdominal, sendo que após o tratamento com eculizumabe apenas três reportavam essa queixa. Dentre os 38 e 24 pacientes que apresentavam, respectivamente, hemoglobinúria e dispneia na linha de base, apenas um paciente, de cada uma dessas condições, relatou manutenção desses sintomas após o tratamento com eculizumabe. Dos seis pacientes do sexo masculino que reportaram disfunção erétil na linha de base, apenas um (com HPN clássica) relatou continuidade dessa condição após o tratamento com eculizumabe. Dor torácica e disfagia, foram relatadas na linha de base por 12 pacientes cada, e após o tratamento com eculizumabe, nenhum desses pacientes reportaram tais queixas.

Quanto às complicações, os autores citam que durante o tratamento com eculizumabe, seis pacientes (três de cada subgrupo) usavam concomitantemente anticoagulantes, dos quais três interromperam essa terapia após a resolução do tromboembolismo. Porém um deles experimentou recorrência do tromboembolismo, reiniciando assim a terapia. Dos nove pacientes que apresentavam uma TFG menor



que a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na linha de base, cinco (56%) apresentaram melhora da função renal durante o tratamento com eculizumabe enquanto o restante dos pacientes tiveram uma estabilização. Os autores citam também que dentre os pacientes com história de hipertensão pulmonar e espasmo do músculo liso, nenhum desenvolveu sintomas ou sinais novos ou recorrentes durante o período de tratamento com eculizumabe.

**Limitações:** A amostra dos pacientes incluídos no estudo era pequena e heterogênea quanto à idade. Além disso, a mesma era composta por pacientes coreanos, reduzindo a validade externa dos resultados para a população geral.

O quadro 09 apresenta as características dos estudos de coorte incluídos.

**Quadro 09:** Características gerais dos estudos de coorte incluídos

Estudo	Comparador	Tamanho da amostra	% mulheres	Idade <sup>1</sup> mediana (variação)	Duração HPN mediana (variação)	Tempo de seguimento mediana (variação)	Abrangência
Roth et al	Eculizumabe	19	42%	37 (19-83) anos	3,5 (0,5-20,4) anos	16 meses (6-46)	Unicêntrico
Hoschmann et al	Eculizumabe	41	56,1%	40 (18-80) anos	-	48 meses	-
Kelly et al	Eculizumabe	79	49,4%	46 (14-84) anos	-	39 <sup>2</sup> (12-79) meses	Unicêntrico
DeZern et al	Eculizumabe	30	52%	-	18 (0-288) meses	2005 a 2012	Unicêntrico
Loschi et al	Eculizumabe	123	55,3%	42 (31-60) anos	2,3 (0,5-7) anos	9 anos	Unicêntrico
	Controle 1950-1984	191	56,5%	38 (27-52) anos	-	-	
	Controle >1985	100	60%	40 (29-51) anos	-	-	
Estudo pós-comercialização no Japão	Eculizumabe (Ninomiya)	319	51,7%	55,1 anos <sup>2</sup>	113,2 meses <sup>2</sup>	1,9 anos	Multicêntrico
	Eculizumabe (Ueda)	54	51,2%	56 (20-84)	45 (5-408) meses	1 ano	
Almeida et al	Eculizumabe dependente de transfusão	20	52,4%	44,3 anos <sup>2</sup>	49,5%: 1 a 5 anos	0,4 (0- 8,5) anos	Multicêntrico



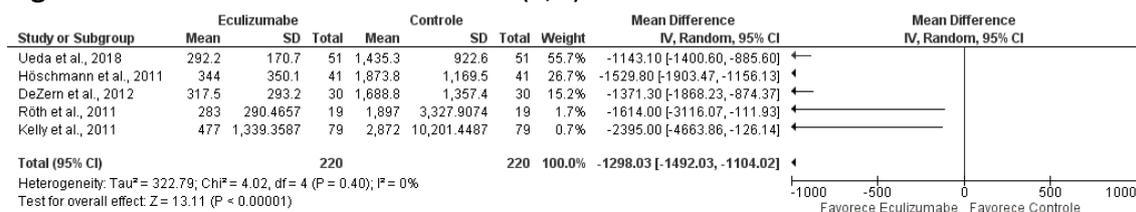
	Eculizumabe independente de transfusão	45	55,6%	36,4 anos <sup>2</sup>	42,2%: 1 a 5 anos	1,9 (0,1-4,7) anos	
	Não tratado independente de transfusão	144	49,3%	42,8 anos <sup>2</sup>	36%: 1 a 5 anos	2 (0-8) anos	
Choi et al	Eculizumabe	46	45,7%	46 (18-73) anos	62 (0,3-364,4) anos	36 meses	Multicêntrico

<sup>1</sup>Idade no início do estudo; <sup>2</sup> valor de média

A partir dos resultados dos desfechos de efetividade dos estudos incluídos, procedeu-se a meta-análise dos dados disponíveis e em comum: redução da hemólise, aumento no nível de hemoglobina, redução de transfusões, eventos tromboembólicos e mortalidade. Levando em conta que a maioria dos estudos incluídos não apresentava comparador direto de interesse para a questão de pesquisa, considerou-se como comparador os resultados da linha de base dos pacientes incluídos, de forma a obter uma comparação do antes e depois do tratamento com o eculizumabe. Para as variáveis contínuas (nível de LDH, de hemoglobina e quantidade de bolsas de hemácias transfundidas), levou-se em consideração as médias e desvio padrão. Nos estudos que apresentaram mediana e variação, assumiu-se o pressuposto que os mesmos apresentavam uma distribuição normal, assim a média foi estimada pela calculadora do software *Review Manager*.

Para o desfecho redução da hemólise, foi avaliada a redução dos níveis de LDH apresentada nos estudos Ueda et al (2018), Hoschman et al (2011), DeZern et al (2012), Roth et al (2011) e Kelly et al (2011). A meta-análise favoreceu o eculizumabe de maneira estatisticamente significativa, em comparação ao controle (Figura 5).

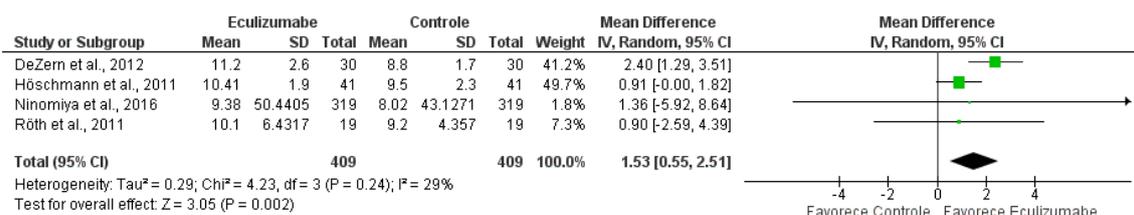
**Figura 5:** Meta-análise do nível de LDH (u/L)





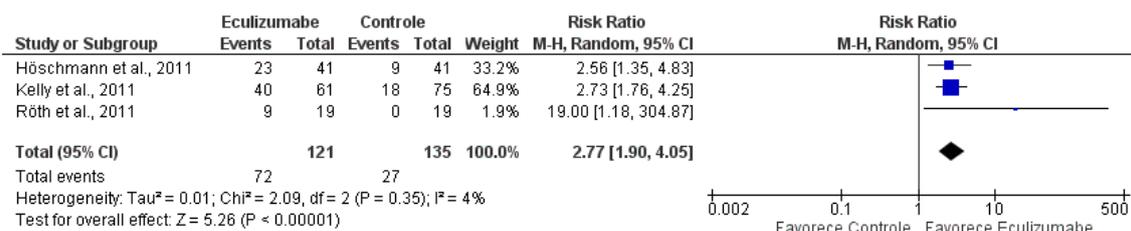
Em termos do nível de hemoglobina, os estudos incluídos na meta-análise foram DeZern et al (2012), Hoschmann et al (2011), Ninomiya et al (2016) e Roth et al (2011). A meta-análise também favoreceu o eculizumabe de maneira estatisticamente significativa. Apesar disso, os resultados encontrados individualmente na maioria dos estudos não mostraram diferenças estatisticamente significantes no aumento dos níveis de hemoglobina em comparação ao placebo (Figura 6).

**Figura 6:** Meta-análise do desfecho de nível de hemoglobina (g/dL)

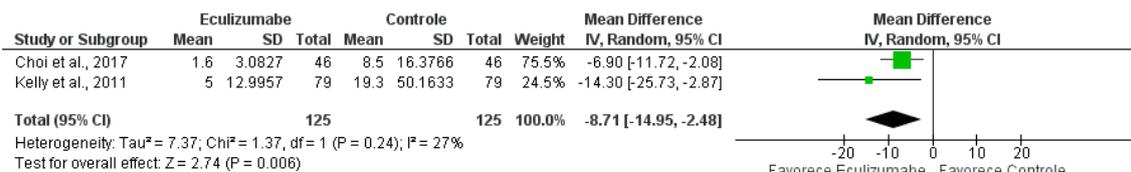


Quanto ao desfecho redução de transfusões, duas variáveis foram analisadas: independência transfusional e redução do número de bolsas de hemácias transfundidas. Na meta-análise avaliando a independência transfusional, foram incluídos os estudos de Hoschmann et al (2011), Kelly et al (2011) e Roth et al (2011). Nela, o risco de ser independente de transfusões foi maior no grupo tratado com eculizumabe, esse resultado foi estatisticamente significativo. Em relação à redução do número de bolsas de hemácias transfundidas, os estudos com dados meta-analisáveis foram Choi et al (2017) e Kelly et al (2011). O resultado desta meta-análise favoreceu o eculizumabe na redução da quantidade de bolsas de hemácias transfundidas, com diferença estatisticamente significativa (Figuras 7 e 8).

**Figura 7:** Meta-análise de indivíduos com independência transfusional

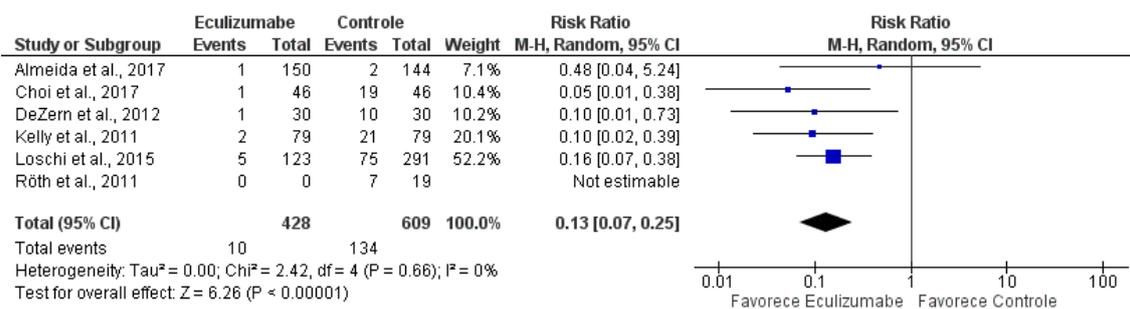


**Figura 8:** Meta-análise do desfecho de bolsas de hemácias transfundidas (n)

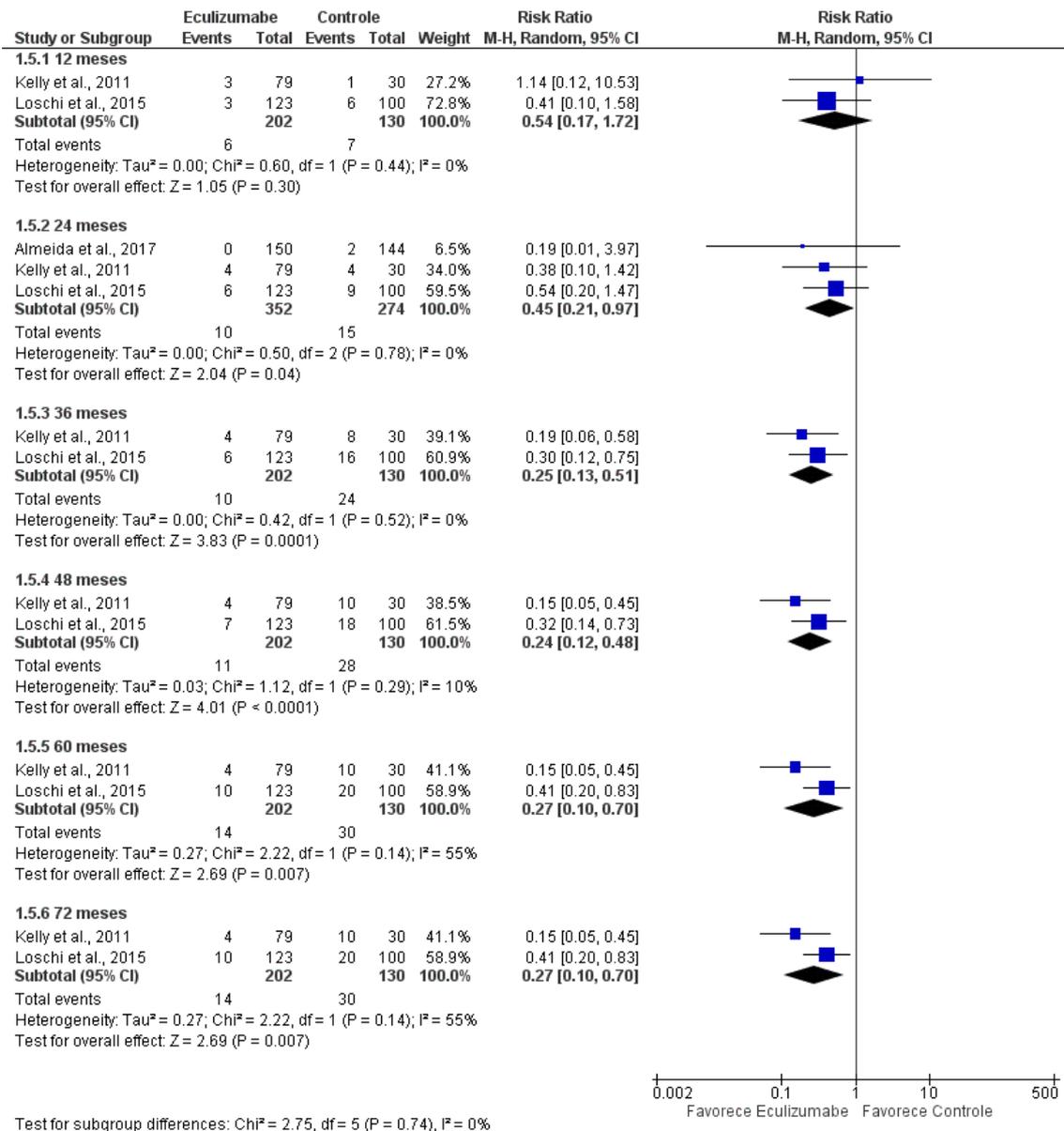


Na avaliação da segurança, foi possível meta-analisar dois desfechos com os estudos de efetividade: eventos tromboembólicos e mortalidade. Para a meta-análise da quantidade de eventos tromboembólicos, os estudos incluídos foram Almeida et al (2017), Choi et al (2017); DeZern et al (2012), Kelly et al (2011), Loschi et al (2015) e Roth et al (2011). A meta-análise favoreceu o eculizumabe quanto à redução desses eventos, mostrando um efeito protetor (Figura 9). Em relação à mortalidade, Almeida et al (2017), Kelly et al (2011) e Loschi (2015) apresentaram resultados relacionados à mortalidade e foram incluídos na análise. A meta-análise de mortalidade foi realizada por período de tempo. Nos estudos de Kelly et al. (2011) e Loschi et al. (2015) realizou-se decomposição do gráfico de sobrevivência apresentado através do *software* Engauge Digitizer Master, estimando-se a probabilidade nos tempos de 12, 24, 36, 48, 60 e 72 meses. A partir da probabilidade, calculou-se o número de mortes nos respectivos períodos. Já o estudo de Almeida et al (2017) apresentou resultados de morte após 24 meses, sendo este inserido apenas nesse subgrupo. A meta-análise da mortalidade favorece o eculizumabe, com significância estatística, apenas após 36 meses de tratamento, não havendo diferença entre os grupos antes desse período (Figura 10).

**Figura 9:** Meta-análise do desfecho quantidade de eventos tromboembólicos (n)



**Figura 10:** Meta-análise do desfecho óbito



Não foi possível meta-analisar o desfecho de qualidade de vida pela ausência de comparador de interesse em um dos estudos que avaliou esse desfecho. Um quadro descritivo desse resultado foi elaborado, de forma a sumarizar os resultados encontrados (Quadro 10).



**Quadro 10:** Alteração da qualidade de vida da linha de base até a última avaliação

Estudo	Comparadores	EORTC QLQ-C30 (0 a 100)		FACIT-Fadiga (0 a 52)	
		Escore final	Alteração média	Escore final	Alteração média
Almeida et al	Eculizumabe com transfusão	46,7	-	55,2	-
	Eculizumabe sem transfusão	84,2	+22,8	73,7	+10,5
	Controle sem transfusão	33,3	-1,5	24,6	+0,1
Ueda et al	Eculizumabe	60,8	+21,4 (26,2)	39,9	+9,4

#### 4.3.1.4.1 COORTES RELATADAS EM RESUMOS

##### Hill et al. (2017)

Hill e colaboradores fizeram uma avaliação dos resultados de segurança de 4.645 pacientes, elegíveis, inscritos no Registro Internacional de HPN em cinco de julho de 2016. Os pacientes foram classificados em dois grupos: tratados previamente com eculizumabe (n=1.587) e virgens tratamento com eculizumabe (n=3.058). As linhas de bases consideradas para o grupo eculizumabe e controle foram: início do tratamento com eculizumabe e data de inscrição do registro, respectivamente. Os dados dos pacientes virgens de tratamento e que posteriormente começaram a tratar com eculizumabe (n=632) foram utilizados para os dois grupos, tratado previamente com eculizumabe e virgens de tratamento.

O tempo de acompanhamento para o grupo tratado previamente com eculizumabe foi de 50 meses ( $\pm 30,9$ ) e de 32,1 meses ( $\pm 25,0$ ) para o grupo virgem de tratamento. Na linha de base, 91% do grupo tratado previamente com eculizumabe tinha níveis de LDH maior ou igual a 1,5 vezes o nível considerado normal, enquanto no grupo virgem



de tratamento essa porcentagem foi de 50%. Os pacientes pertencentes ao grupo tratado previamente com eculizumabe tiveram maior histórico de eventos tromboembólicos em relação ao grupo virgem de tratamento, 23% *versus* 9%, respectivamente. Quanto aos EA vasculares maiores, esses valores foram de 12% e 9%, respectivamente. Do mesmo modo, função renal e hepática prejudicada, hipertensão pulmonar e mortalidade foram menores no grupo tratado previamente com eculizumabe do que no grupo virgem de tratamento. Em relação às infecções e neoplasias hematológicas, as taxas foram similares para os dois grupos, sendo que dos 18 casos de infecções por *Neisseria*, 16 eram pacientes pertencentes ao grupo de tratados previamente com eculizumabe.

**Limitações:** As informações apresentadas foram retiradas de um resumo publicado em um volume de congresso, não contendo informações detalhadas. Ademais, os autores são consultores da indústria farmacêutica produtora do medicamento.

#### **Höchsmann et al. (2017)**

Höchsmann e colaboradores avaliaram os efeitos do eculizumabe em 4.717 pacientes com HPN com ou sem alta atividade da doença, inscritos no Registro Internacional de HPN em dezembro de 2016. Dos 4.717 pacientes, apenas 2.670 foram incluídos na análise. Esses foram divididos em quatro grupos: a) pacientes com alta atividade da doença e tratados previamente com eculizumabe (n=785); b) pacientes com alta atividade da doença e virgens de tratamento com eculizumabe (n=636); c) pacientes que não possuíam alta atividade da doença e previamente tratados com eculizumabe (n= 111); d) pacientes que não possuíam alta atividade da doença e virgens de tratamento com eculizumabe (n=1.138). A alta atividade da doença foi definida como ter níveis de LDH  $\geq 1,5$  vezes o limite superior considerado normal nos 6 meses anteriores a linha de base, além de histórico de fadiga, hemoglobinúria, dores abdominais, dispneia, anemia, EA vasculares maiores, disfagia ou disfunção erétil. Os desfechos avaliados incluíram mudança dos níveis de LDH, presença de granulócitos deficientes em GPI, transfusões de bolsas de hemácias recebidas, EA vasculares



maiores e FACIT-Fadiga em pacientes com pelo menos seis meses de acompanhamento.

A duração do período de acompanhamento foi maior em pacientes previamente tratados com eculizumabe do que para os pacientes virgens desse tratamento. Além disso, os pacientes previamente tratados com eculizumabe apresentaram maior carga da doença na linha de base. Na população de pacientes com alta atividade da doença, aqueles tratados previamente com eculizumabe apresentaram maior histórico de EA vasculares maiores (33,3% vs 13,7% nos virgens de tratamento), mas alcançaram uma redução média significativa no nível de LDH e na proporção de pacientes independentes de transfusão (37,6% vs 15,8%). Além disso, os previamente tratados com eculizumabe apresentaram melhora na média do escore FACIT-Fadiga maior do que no grupo virgem (4,1 vs 0,5 pontos).

**Limitações:** As informações apresentadas foram retiradas de um resumo publicado em um volume de congresso. Ademais, a avaliação dos desfechos em relação a linha de base não manteve o mesmo número de pacientes, sem informar se foi realizado tratamento dessas perdas.

### **Lee et al. (2017)**

Lee e colaboradores (2017) avaliaram os desfechos clínicos e laboratoriais de pacientes com HPN (com ou sem histórico de anemia aplásica) tratados com eculizumabe e cadastrados no Registro Internacional de HPN até a data de cinco de junho de 2017. Foram incluídos pacientes com alta atividade da doença, tratados com eculizumabe, acompanhados por pelo menos seis meses após a primeira dose do medicamento, classificados quanto à presença ou não de SFM, com dados sociodemográficos e data de cadastro no registro. A alta atividade da doença foi definida como a presença de hemólise (evidenciada por concentração de LDH  $\geq 1,5$  vezes o limite superior normal), e manifestação de qualquer sintoma relacionado à HPN (fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia, EA vascular maior, disfagia ou disfunção erétil). Os



desfechos avaliados foram proporção de EA vasculares, eventos tromboembólicos e transfusões de bolsas de hemácias antes e após a linha de base; além de alterações nos valores laboratoriais. Esses desfechos foram medidos na linha de base (início de tratamento com eculizumabe) e na última data de acompanhamento.

Dos 4.928 pacientes cadastrados no Registro Internacional de HPN, 769 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Destes, 37% tinha história de anemia aplásica no início do tratamento com eculizumabe, enquanto 63% não tinha nenhuma SFM. O tempo mediano de acompanhamento foi de 3,6 anos (0,5 - 12,0) para pacientes com anemia aplásica e de 4,0 anos (0,5 - 12,0) para aqueles sem nenhuma SFM. Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes apresentava mais de 50% de clones HPN de granulócitos na linha de base (82% no grupo com anemia aplásica e 93% no grupo sem SFM). Com relação à proporção de LDH, na linha de base a mediana foi de 4,9 (Q1=3,0; Q3=7,5) e 6,2 (Q1=3,7; Q3=9,0) no grupo de pacientes com anemia aplásica e sem SFM, respectivamente. Segundo os autores, o tratamento com eculizumabe foi associado a melhoras substanciais nas taxas de EA vasculares, eventos tromboembólicos e transfusões de hemácias, bem como à redução significativa da taxa de LDH, independente da presença de SFM.

**Limitações:** Como trata-se de um resumo, as informações apresentadas são incompletas, o que pode dificultar a conclusão sobre a eficácia e segurança do tratamento. Apesar de relatar a associação do eculizumabe com desfechos positivos, o estudo só apresenta os dados da linha de base, não relatando os resultados quantitativos do tratamento. Além disso, o resumo não deixa claro o que é a proporção de LDH medida, de forma que não foi possível determinar se trata-se de uma comparação entre o limiar superior normal e o valor aferido durante o estudo. Diversos autores declararam receber honorários, trabalhar ou participar do conselho administrativo da empresa fabricante do medicamento.

**Muus et al. (2017)**



Muss e colaboradores analisaram os desfechos auto-relatados pelos pacientes e a utilização de recursos de saúde antes e durante o tratamento com eculizumabe. Os dados foram coletados por meio de questionário de avaliação dos pacientes com HPN que iniciaram o tratamento com eculizumabe. Os desfechos avaliados estavam relacionados com mudanças na qualidade de vida, tais como a pontuação nos instrumentos FACIT-Fadiga e EORTC QLQ-C30; além dos sintomas da doença, performance na escala de Karnofsky, recursos de saúde utilizados e dias de trabalho perdidos.

Um total de 229 pacientes foi incluído no estudo, sendo 55% mulheres, 86% brancos e 74% de origem europeia. A mediana do intervalo entre o início da HPN e a primeira dose de tratamento com eculizumabe foi de 4,4 anos (0,1-44,9). Os autores relataram uma melhora na pontuação no FACIT-Fadiga ( $\geq 4$  pontos) em 53% dos participantes após o início do tratamento com eculizumabe (alteração média de 5,2 pontos). Do mesmo modo, foram relatadas melhores médias nas pontuações do EORTC QLQ-C30 (10 pontos), na saúde global/melhora na qualidade de vida (mudança média de 15,1), funcionalidade (16,3 pontos), função emocional (12,1 pontos) e função social (13,9 pontos). Os sintomas desapareceram em 19 a 44% dos pacientes que os relataram antes do início do tratamento com eculizumabe, exceto para os casos de relato de disfunção erétil. A disfunção erétil se manteve em 21 pacientes que a relataram antes do início do tratamento. Houve uma melhora média na pontuação da escala de Karnofsky de 8,4 pontos após o início do tratamento com o eculizumabe. A taxa de utilização dos recursos em atendimentos de emergência e o número de dias de trabalho perdido diminuíram significativamente durante o tratamento com eculizumabe, com riscos relativos de 0,33 (0,20-0,54) e 0,48 (0,25-0,93), respectivamente. Porém, a taxa de atendimentos por profissionais de saúde aumentou em 47% (1,22-1,77) com o tratamento. Quanto à taxa de internações hospitalares, apesar do relato de aumento, o mesmo não foi estatisticamente significativo, com risco relativo de 1,17 (0,60-2,27).



**Limitações:** As informações apresentadas foram retiradas de um resumo publicado em um volume de congresso, que apresenta dados menos informativos e incompletos. Ademais, o estudo não esclarece o que considera como início do HPN, podendo ser tanto início da manifestação dos sintomas, quanto o diagnóstico da doença, que podem ter datas diferentes.

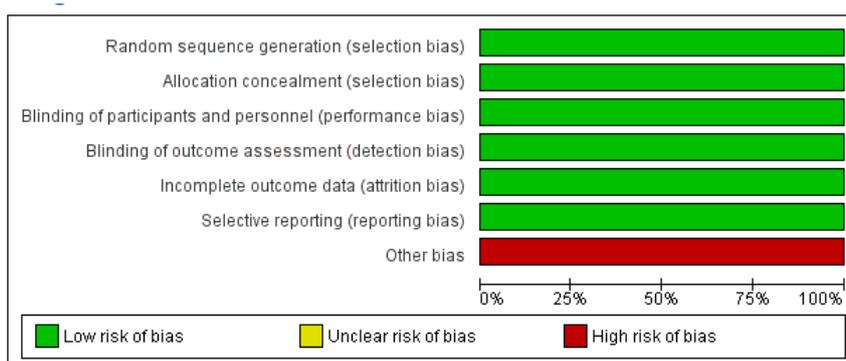
## 4.4 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

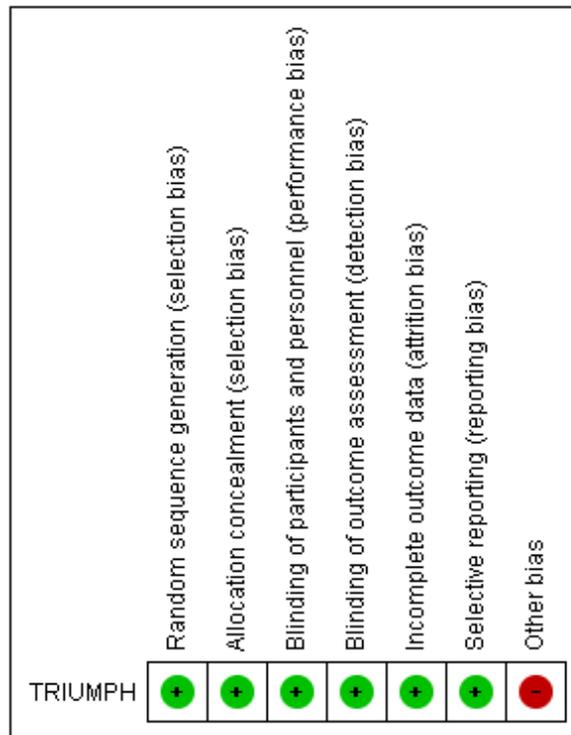
### 4.4.1 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A revisão sistemática incluída apresentou boa qualidade metodológica pela ferramenta Amstar (SHEA et al., 2017).

O ensaio clínico randomizado incluído foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo classificado com qualidade metodológica alta (HIGGINS; GREEN, 2011) (Figura 11).

**Figura 11.** Avaliação do ECR incluído pela ferramenta de risco de viés da Cochrane





Os estudos observacionais foram avaliados segundo a escala de Newcastle-Ottawa, sendo classificados como de qualidade baixa (Quadro 11).

**Quadro 11.** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Höchsmann et al. (2011)	☆☆	-	☆☆	BAIXA
Kelly et al. (2011)	☆☆	-	☆☆☆	BAIXA
Roth et al. (2011)	☆	-	☆	BAIXA
DeZern et al. (2012)	☆	-	☆☆☆	BAIXA
Loschi et al. (2015)	☆☆☆☆	☆	☆	BAIXA
Ninomyia et al. (2016)	☆☆☆	-	☆☆☆	BAIXA
Almeida et al. (2017)	☆☆☆☆	☆☆	☆	BAIXA
Choi et al. (2017)	☆☆	-	☆☆	BAIXA
Ueda et al. (2018)	☆☆☆	-	-	BAIXA



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

\*\* Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho  
Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho  
Baixa: 0 ou 1 estrela em seleção OU 0 estrelas em comparabilidade OU 0 ou 1 estrela em desfecho

#### 4.4.2 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), proposto por Guyatt e colaboradores (2008). Todos os desfechos avaliados receberam qualidade muito baixa.

**Quadro 11.** Avaliação da qualidade da evidência dos principais desfechos dos estudos incluídos.

Qualidade da evidência							Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Redução da hemólise (avaliado com: redução de LDH)								
8	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>a</sup>	associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Redução da anemia (avaliado com: Aumento nos níveis de hemoglobina)								
6	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	muito grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Independência transfusional (avaliado com: Redução da quantidade de bolsas de hemácias)								



4	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	muito grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Independência transfusional (avaliado com: porcentagem de pacientes que alcançaram a independência)								
3	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	muito grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos tromboembólicos (avaliado com: Redução do número de pacientes que tiveram eventos)								
6	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	muito grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Morte (avaliado com: n de pacientes que morreram)								
3	estudo observacional	muito grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; a. O intervalo de confiança da meta-análise é amplo, visto seu valor de referência; b. A avaliação pela escala Newcastle resultou em qualidade metodológica baixa, podendo estar sujeito a um maior risco de viés; c. A maioria não tem grupo controle, usando os resultados da linha de base de comparador. Não existe um padrão dos grupos comparadores naqueles que o apresentam. Além disso, trata-se de um desfecho substituído; d. Tratam-se de estudos sem grupo comparador.

#### 4.5 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 16 relatos, dentre os quais uma revisão sistemática, dois relatos que descreviam um ECR, nove relatos de oito estudos de coortes e quatro resumos de coortes apresentados em congressos ou publicados em anais.

O ECR foi classificado com qualidade metodológica alta, tendo sido patrocinado pela indústria produtora do medicamento. Quanto às coortes, todas foram classificadas com qualidade metodológica baixa, principalmente pela ausência de braço comparador relevante para a questão de pesquisa proposta. Os resumos não foram avaliados quanto à qualidade metodológica, por não apresentarem, até o momento, estudo completo publicado, o que impossibilitou a avaliação.



Em relação à qualidade da evidência, avaliada pela ferramenta GRADE, os desfechos avaliados pelos estudos foram considerados, em sua maioria, substitutos, sendo usados como *proxy* dos desfechos de interesse para o paciente. Todos os desfechos avaliados foram considerados de muita baixa qualidade.

A revisão sistemática incluída avaliou apenas um ECR (TRIUMPH) - também incluído neste relatório -, comparando o uso de eculizumabe e placebo, por 26 semanas, em 87 participantes. No grupo eculizumabe, observou-se uma redução da hemólise intravascular crônica, estabilização dos níveis de hemoglobina acima do limite superior em 49% dos pacientes, mesmo na ausência de transfusões. Além disso, houve menor necessidade de transfusão nesse grupo, e a independência da transfusão foi alcançada em metade dos pacientes tratados com eculizumabe. Quanto à QV, relatou-se aumento no escore no grupo eculizumabe, mas sem mostrar o escore final ou inicial, não permitindo a conclusão da significância deste aumento para a situação do paciente. Foram notificados mais EA graves no grupo placebo do que no eculizumabe.

Em relação aos resultados de efetividade, foram avaliados oito estudos de coorte. Destes, três eram retrospectivos e os demais prospectivos. Para realização da meta-análise, os desfechos de efetividade disponíveis foram avaliados previamente. Aqueles comuns a mais de um estudo foram meta-analisados. Observou-se maior redução no nível de LDH e de transfusões no grupo de pacientes tratados com eculizumabe em relação ao controle. Quanto ao nível de hemoglobina, não foi possível observar diferença estatisticamente significativa no aumento desse parâmetro entre os dois grupos. Em relação à segurança, o eculizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a ocorrência de eventos tromboembólicos nos pacientes tratados, em comparação ao grupo controle. No desfecho mortalidade observou-se efeito protetor, em favor do eculizumabe, com significância estatística apenas após 36 meses de tratamento. Os resultados de QV não foram meta-analisados devido à ausência de um grupo comparador de interesse nos estudos incluídos, mas observou-se um maior aumento



no escore EORTC QLQ C30 nos pacientes tratados com eculizumabe, exceto aqueles com necessidades de transfusão (ALMEIDA et al, 2017).

Levando em consideração que a maioria dos estudos foi realizada em um único centro, e alguns deles apresentaram amostras muito pequenas, a validade externa dos resultados encontrados pode estar comprometida. Além disso, vários deles foram financiados ou receberam apoio da indústria fabricante do medicamento. Outro fator que merece destaque é que a maioria dos estudos considerou o instrumento FACIT-Fadiga como uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, esse instrumento mede apenas o componente fadiga da funcionalidade geral, não sendo o mais adequado para realizar essa medida. Apesar de não terem apresentado um grupo controle que permitisse uma comparação robusta, esses estudos apresentaram período de acompanhamento dos pacientes superior à duração dos ensaios clínicos, o que pode fornecer maior confiabilidade para os resultados encontrados, considerando que se trata de uma doença crônica.

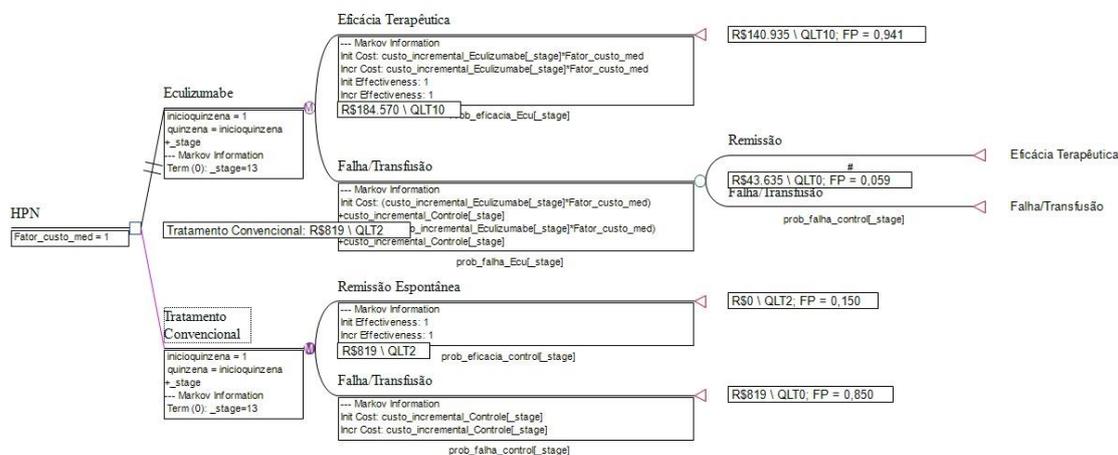
## **5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

No Brasil, não existem diretrizes para a condução de avaliações econômicas em saúde para doenças raras. Dessa forma, optou-se pelo uso de valores precedentes como fonte de informações para parametrizar o processo decisório, baseando-se em situações análogas (valores precedentes) e decisões consolidadas. A adoção de tal método busca possibilitar maior flexibilidade à gestão, em um cenário de restrição orçamentária dos recursos da saúde, visando a sustentabilidade do sistema.

Por meio de um modelo de Markov (Figura 12), foi conduzida uma avaliação econômica com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do eculizumabe em comparação com o manejo clínico convencional, em pacientes com HPN. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde.



**Figura 12:** Modelo de Markov para comparar a custo-efetividade entre eculizumabe e cuidado convencional



O horizonte temporal utilizado foi de 6,5 meses (26 semanas), para contemplar os ciclos de tratamento do medicamento (1 ciclo a cada 15 dias), com doses de ataque iniciais, seguidas de doses de manutenção. O tempo limitado do modelo deveu-se exclusivamente à falta de evidências de eficácia do uso do eculizumabe em comparação ao controle. Foi assumido como prerrogativa do modelo que o paciente dependente de transfusão realizaria os mesmos ciclos de 15 em 15 dias (uma transfusão ambulatorial), adicionado de uma transfusão hospitalar por semestre.

O desfecho de eficácia considerado na avaliação foi quinzena livre de transfusão. Foram considerados como estados de transição as opções apresentadas no ECR TRIUMPH (HILLMEN et al., 2006), em uma coorte de história natural da doença (HILLMEN et al., 1995) e em um estudo sobre remissão espontânea da HPN (SAHIN et al., 2014): eficácia terapêutica, necessidade de transfusão e remissão espontânea da doença para o grupo controle e eculizumabe. As probabilidades de transição foram retiradas dos mesmos estudos. Não foi levado em consideração o óbito dos pacientes pelo fato da doença em questão ser crônica e o modelo contemplar apenas 26 semanas. Ademais, em uma coorte extraída do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), há registro de apenas 14 mortes de pacientes com HPN em 15 anos (2,03%).



O preço de aquisição assumido para cada frasco de eculizumabe foi de R\$ 12.899,25 (menor valor pago pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais) (BRASIL, 2018a), considerando a apresentação farmacêutica registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa).

A estimativa de gastos com o tratamento clínico convencional da HPN foi realizada a partir de dados obtidos no Datasus, pela identificação de pacientes com diagnóstico CID-10 D59.5 (Hemoglobinúria paroxística noturna - Marchiafava-Micheli), entre os anos de 2000 e 2015, considerando os procedimentos relacionados à transfusão de concentrado de hemácias e tratamento de anemia hemolítica (Quadro 12).

**Quadro 12:** Custos do tratamento convencional disponível no SUS

Procedimento	APAC		
Transfusão ambulatorial	02.12.01.002-6 EXAME PRÉ-TRANSFUSIONAL I	02.12.01.003-4 EXAME PRÉ-TRANSFUSIONAL II	03.06.02.006-8 TRANSFUSAO DE CONCENTRADO DE HEMACIAS
	R\$17,04	R\$17,04	R\$ 8,09
Transfusão hospitalar	03.03.02.004-0 - TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLITICA		
	R\$ 248,35		

Para realizar a análise de sensibilidade, utilizou-se como premissa o valor do medicamento mais caro incorporado ao SUS (tratamento da doença de Gaucher). Foram considerados três valores: R\$ 31.013,53 (valor precedente baseado no custo mediano do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher); R\$ 54.112,00 (valor precedente baseado no custo médio do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher) (BRASIL, 2018b) e também se considerou, apesar de improvável, o cenário de pagar o



valor do eculizumabe praticado no mercado farmacêutico brasileiro pela empresa Alexion.

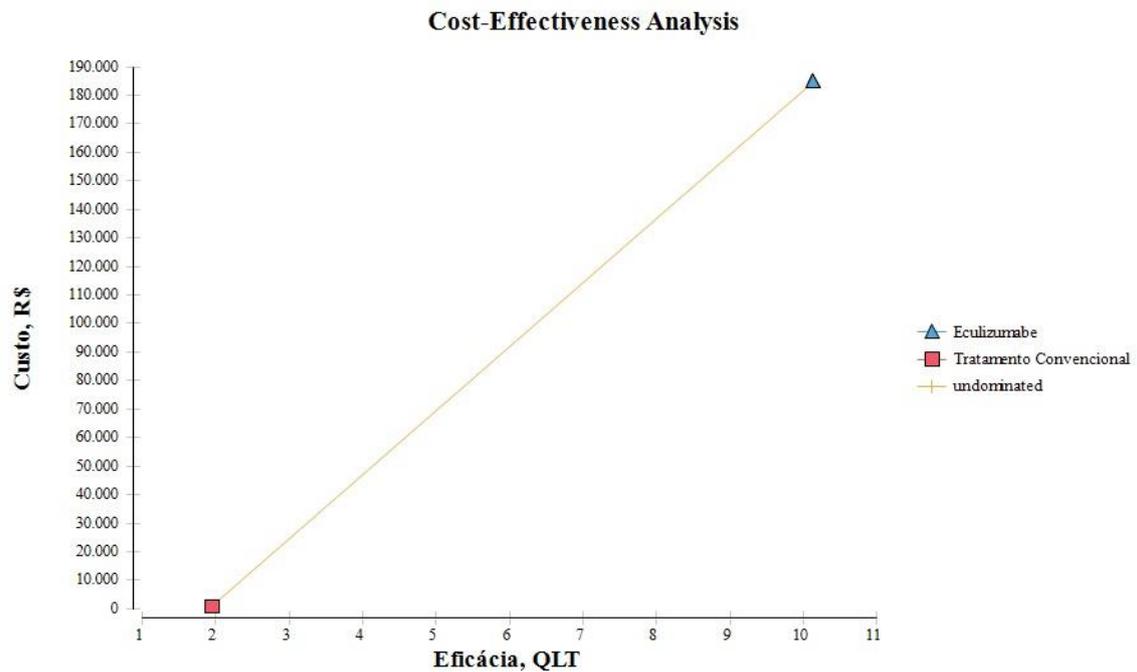
Em horizonte temporal de 26 semanas, a avaliação econômica de custo-efetividade projeta um custo médio de tratamento cuidado convencional no SUS de R\$819,00, enquanto o custo do tratamento com eculizumabe seria de R\$184.570,00, desde que o preço de aquisição por frasco seja de no máximo R\$54.112,00. A eficácia, medida em quinzenas livres de transfusão, foi de 2 quinzenas no cuidado convencional e de 10 quinzenas com o uso de eculizumabe. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$22.468,00 por quinzena livre de transfusão (Quadro 13) (Figura 13).

**Quadro 13:** Custo-efetividade de eculizumabe em comparação com o cuidado convencional, em horizonte temporal de 26 semanas (13 quinzenas).

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Eficácia (QLT)	Eficácia incremental	RCEI
Convencional	R\$819,00	-	2	-	-
Eculizumabe	R\$184.570,00	R\$183.751,00	10	8	R\$22.468,00

QLT - Quinzenas livres de transfusão; RCEI - Razão de custo-efetividade incremental

**Figura 13:** Custo-efetividade de eculizumabe em comparação com o cuidado convencional, em horizonte temporal de 26 semanas (13 quinzenas).



A relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, principalmente em função das evidências de modestos resultados clínicos do medicamento, para um preço praticado no mercado brasileiro por frasco de R\$12.899,25, no qual a relação de custo-efetividade com eculizumabe aumenta para R\$66.177,00. Além disso, mesmo em uso do eculizumabe os pacientes poderão ainda precisar de transfusão, a qual pode gerar uma redução da qualidade de vida relacionada à saúde de, em média, 30% (TUYSUZ; TAYFUN, 2017).

## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 6.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Para estimar o custo do tratamento foram considerados a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA (frasco com solução injetável de 10 mg/mL frasco-ampola de 30 mL), e os seguintes valores por frasco: R\$2.514,61 (valor precedente baseado **custo mediano** do 1º ano de tratamento de Gaucher); R\$4.387,16 (valor precedente baseado **custo médio** do 1º ano de tratamento de Gaucher); R\$ 12.899,25 (menor valor pago pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais, BRASIL, 2018a).



Considerou-se como esquema terapêutico a posologia descrita em bula: uma fase inicial de 4 semanas (600 mg uma vez na semana), seguida por uma fase de manutenção (900 mg administrado na quinta semana e depois a cada 2 semanas). 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. Estabeleceu-se também que não haveria fracionamento de doses (Quadro 14).

**Quadro 14:** Estimativa de custos do tratamento para HPN no Brasil

Apresentação	Valor base por frasco	Posologia	Custo 1° ano de tratamento (74 frascos)	Custo a partir do 2° ano (72 frascos)
300 mg/30 mL (10 mg/mL) frasco-ampola	R\$ 2.514,61 <sup>(a)</sup>	Fase inicial: 600mg por semana por 1 mês => 8 frascos/mês	R\$ 186.081,14	R\$ 181.051,92
	R\$ 4.387,10 <sup>(b)</sup>	Fase manutenção: 900mg a cada 2 semanas => 6 frascos/mês	R\$ 324.649,84	R\$ 315.875,52
	R\$ 12.899,25 <sup>(c)</sup>		R\$ 954.544,50	R\$ 928.746,00

Notas: Preços sugeridos para aquisição em atacado pelo SUS do frasco de Soliris, considerando o precedente de valores praticados para Gaucher. (a) baseado no custo mediano de 1o ano de tratamento de Gaucher. (b) baseado no custo médio do 1o ano de tratamento de Gaucher. (c) Preço para compra unitária ou individual de cada ampola, PMVG, CMED.

## 6.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o SUS referente à incorporação do medicamento eculizumabe para o tratamento de pacientes com HPN foi realizada uma análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento eculizumabe e diagnóstico da doença.

Para o cálculo do número de pacientes com HPN a serem tratados com eculizumabe foi considerado, para o ano de 2019, a prevalência de 1,6/100.000 indivíduos e, para



os anos subsequentes, o número de pacientes com HPN no ano anterior acrescido do número de novos casos, que foi estimado com base na incidência 1,3/1.000.000 de indivíduos por ano (HILL *et al*, 2006). As estimativas da população brasileira foram retiradas do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2018) (Tabela 01).

**Tabela 01.** Estimativa da população a ser tratada

Ano	População	Novos casos	Total
2019	210.659.013	-	3.371
2020	212.077.375	276	3.647
2021	213.440.458	278	3.925

Como atualmente não existem alternativas terapêuticas curativas para o tratamento da HPN além dos cuidados convencionais para melhoria da qualidade de vida, foram considerados três cenários, um no qual todos os pacientes com HPN utilizarão o eculizumabe, e os outros com *market share* variando de 30 a 50% e 50 a 70% (Quadro 15).

**Quadro 15:** *Market Share* nos três cenários propostos

	2019	2020	2021
<b>Cenário 1</b>	100%	100%	100%
<b>Cenário 2</b>	30%	40%	50%
<b>Cenário 3</b>	50%	60%	70%

Foi considerado que em 2019 todos os pacientes estariam no primeiro ano de tratamento, e, nos anos subsequentes, que os novos casos estariam no primeiro ano



de tratamento e os demais no segundo ano. Ademais, foram padronizadas três bases de custos para os frascos do eculizumabe (Quadro 16, 17, 18).

**Quadro 16:** Impacto Orçamentário com base no valor mediano do 1º ano de tratamento de Gaucher.

	2019	2020	2021	Total em 3 anos
<b>Cenário 1 - Market Share 100%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 627.194.708,65	R\$ 51.302.679,62	R\$ 51.632.416,87	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 610.243.500,30	R\$ 660.159.621,02	-
Total	R\$ 627.194.708,65	R\$ 661.546.179,92	R\$ 711.792.037,89	R\$ 2.000.532.926,46
<b>Cenário 2 - Market Share 30-50%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 188.158.412,59	R\$ 20.521.071,85	R\$ 25.816.208,44	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 244.097.400,12	R\$ 330.079.810,51	-
Total	R\$ 188.158.412,59	R\$ 264.618.471,97	R\$ 355.896.018,94	R\$ 808.672.903,51
<b>Cenário 3 - Market Share 50-70%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 313.597.354,32	R\$ 30.781.607,77	R\$ 36.142.691,81	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 366.146.100,18	R\$ 462.111.734,71	-
Total	R\$ 313.597.354,32	R\$ 396.927.707,95	R\$ 498.254.426,52	R\$ 1.208.779.488,80



**Quadro 17:** Impacto Orçamentário com base no valor médio do 1º ano de tratamento de Gaucher.

	2019	2020	2021	Total em 3 anos
<b>Cenário 1 - Market Share 100%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 1.094.246.637,84	R\$ 89.506.151,62	R\$ 90.081.433,70	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 1.064.672.404,38	R\$ 1.151.759.470,83	-
Total	R\$ 1.094.246.637,84	R\$ 1.154.178.556,00	R\$ 1.241.840.904,53	R\$ 3.490.266.098,37
<b>Cenário 2 - Market Share 30-50%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 328.273.991,35	R\$ 35.802.460,65	R\$ 45.040.716,85	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 425.868.961,75	R\$ 575.879.735,41	-
Total	R\$ 328.273.991,35	R\$ 461.671.422,40	R\$ 620.920.452,26	R\$ 1.410.865.866,02
<b>Cenário 3 - Market Share 50-70%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 547.123.318,92	R\$ 53.703.690,97	R\$ 63.057.003,59	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 638.803.442,63	R\$ 806.231.629,58	-
Total	R\$ 547.123.318,92	R\$ 692.507.133,60	R\$ 869.288.633,17	R\$ 2.108.919.085,69



**Quadro 18:** Impacto Orçamentário com base no menor valor do frasco pago pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais (BRASIL, 2018a).

	2019	2020	2021	Total em 3 anos
<b>Cenário 1 - Market Share 100%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 3.217.334.435,75	R\$ 263.168.479,44	R\$ 264.859.939,84	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 3.130.379.451,00	R\$ 3.386.435.268,84	-
Total	R\$ 3.217.334.435,75	R\$ 3.393.547.930,45	R\$ 3.651.295.208,68	R\$ 10.262.177.574,88
<b>Cenário 2 - Market Share 30-50%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 965.200.330,73	R\$ 1045.267.391,78	R\$ 132.429.969,92	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 1.252.151.780,40	R\$ 1.693.217.634,42	-
Total	R\$ 965.200.330,73	R\$ 1.357.419.172,18	R\$ 1.825.647.604,34	R\$ 4.148.267.107,25
<b>Cenário 3 - Market Share 50-70%</b>				
Custo com pacientes no 1º ano de tratamento	R\$ 1.608.667.217,88	R\$157.901.087,67	R\$ 185.401.957,89	-
Custo com pacientes a partir do 2º ano de tratamento	R\$ 0,00	R\$ 1.878.227.670,60	R\$ 2.370.504.688,19	-
Total	R\$ 1.608.667.217,88	R\$ 2.036.128.758,27	R\$ 2.555.906.646,08	R\$ 6.200.702.622,22



Dessa forma, com base nos três diferentes preços base do frasco do eculizumabe e nos três distintos cenários de *market share*, o impacto orçamentário em 3 anos após a incorporação do eculizumabe pode variar de R\$ 808.672.903,51 à R\$ 10.262.177.574,88.

### **6.3 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Devido à escassez de informações relacionadas aos dados epidemiológicos da HPN e à estimativa da população brasileira para os próximos três anos, há uma incerteza em relação aos dados incluídos no impacto orçamentário.

Não foram estimados nessa análise os custos referentes ao diagnóstico de HPN, procedimentos de administração intravenosa do medicamento e reforço da vacina contra *Neisseria meningitidis*. Entretanto, estima-se que esses gastos sejam inferiores a 1% do valor do medicamento, logo, não teria impacto relevante sobre o montante final estimado.

## **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 nem foi avaliado para o tratamento de HPN, e sim para Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) (NICE, 2015).

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 (CADTH, 2009).



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 (SMC, 2016).

De acordo com as informações do departamento de saúde australiano, o eculizumabe é recomendado para tratamento da HPN, por cumprir os critérios do programa de financiamento “*Life Savings Drugs Program*” (PBAC, 2010).

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

A busca por alternativas terapêuticas no horizonte tecnológico evidenciou que existem novos alvos terapêuticos e medicamentos para tratamento da HPN em fase de pesquisa e desenvolvimento. O quadro 19 apresenta um resumo das potenciais tecnologias no horizonte tecnológico para tratar a doença.

Já existem cinco biossimilares do eculizumabe em fase pré-clínica de desenvolvimento e aguardando licença dos órgãos regulatórios. Além disso, a indústria fabricante do Soliris está desenvolvendo um novo medicamento, já em ensaio de fase II, com mesmo alvo terapêutico, porém de ação prolongada. Esse medicamento será administrado mensal ou bimensalmente, ao contrário da atual formulação com administração quinzenal; e também será apresentado em via subcutânea. Outros dois medicamentos, já em ensaio de fase III, estão no horizonte tecnológico; além de vários outros agentes terapêuticos em fase pré-clínica.

**Quadro 19** – Alternativas terapêuticas para HPN que estão no horizonte tecnológico

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Laboratório
-------------------------	-------------------	----------------------	------------------	-------------



LNP-023	Inibidor do fator B do complemento	Oral	Fase II	Novartis AG
Inibidores do fator D do complemento	Inibidor do fator D do complemento	-	Pré-clínica	Novartis AG; Novartis Institutes for BioMedical Research Inc; Novartis Pharma AG
GNR-045 (biosimilar não declarado)	Imunomodulador; anticorpo monoclonal humanizado; alvo terapêutico não especificado.	-	Pré-clínica	International Biotechnology Center Generium LLC
Eculizumabe (biossimilar)	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa	Pré-clínica	BioXpress Therapeutics SA
RG-6107	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa/ Subcutânea	Fase II	Chugai Pharmaceutical Co Ltd; Roche Holding AG
Ravulizumab/ ALXN-1210 SC (ENHANZE)	Inibidor do fator C5 do complemento	Subcutânea	Fase II	Alexion Pharmaceuticals Inc
OMS-906	Inibidor da protease manana-associada à serina (MASP-3)	Endovenosa	Pré-clínica	Omeros Corp
AMY-101	Inibidor do fator C3 do complemento	Subcutânea	Fase I	Amyndas Pharmaceuticals
Eculizumabe (biossimilar)	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa	Pré-clínica	Harvest Moon Pharmaceuticals Inc
Cemdisiran	Inibidor do fator C5 do complemento	Subcutânea	Fase II	Alnylam Pharmaceuticals Inc



Tesidolumab (LFG-316; NOV-4)	Antagonista do receptor do fator C5a do complemento	Endovenosa	Fase II	MorphoSys AG; Novartis AG
Pequena molécula inibidora do fator C5 do complemento	Inibidor do fator C5 do complemento	Oral	Pré-clínica	Ra Pharmaceuticals Inc
Inibidores do reconhecimento do fator C3b	Modulador de fatores do complemento	Oral	Fase II	Attune Pharmaceuticals
SB-002	Inibidor do sistema complemento	-	Pré-clínica	AP Biosciences Inc
Eculizumabe (biossimilar)	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa	Pré-clínica	Suzhou AlphaMab Co Ltd
Anticorpo anticomplemento	Inibidor do sistema do complemento	Parenteral não-especificada	Pré-clínica	NovelMed Therapeutics Inc
Eculizumabe (biossimilar)/ISU-305	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa	Pré-clínica	Isu Abxis Inc
rVA-576	Antagonista dos receptores de leucotrienos; Inibidor do fator C5 do complemento	Subcutânea	Fase III	Evolutec Group Plc; Akari Therapeutics Plc; Volution Immuno Pharmaceuticals
RA-101495	Inibidor do fator C5 do complemento	Subcutânea	Fase II	Ra Pharmaceuticals Inc
ACH-4471	Inibidor do fator D de complemento	Oral	Fase II	Achillion Pharmaceuticals Inc
Eculizumabe (biossimilar)/ ABP-959	Inibidor do fator C5 do complemento	Endovenosa	Fase III	Amgen Inc



REGN-3918	Antagonista do receptor C5a do complemento	Endovenosa/ Subcutânea	Fase I	Regeneron Pharmaceuticals Inc
APL-2	Inibidor do fator C3 do complemento; inibidor da cascata do complemento	Subcutânea	Fase III	Apellis Pharmaceuticals Inc
Cinryse (Cetor; SHP-616)	Inibidor do subcomponente C1s do complemento	Endovenosa	Fase I	Sanquin Blood Supply Foundation; Shire ViroPharma, Inc; Lev Pharmaceuticals Inc
Apabetalone	Inibidor da proteína bromo-domínio; estimulador do gene decodificador da apolipoproteína-1	Oral	Pré-clínica	Medison Pharma Ltd; Resverlogix Corp; Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co Ltd

Fonte: Cortellis



## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Eculizumabe é o único medicamento atualmente produzido e comercializado pela Alexion Pharmaceuticals (Lancet Editorial, 2015). Esse medicamento foi inicialmente testado para artrite reumatoide, em 1998, e pesquisado para outras várias doenças (HERPER, 2010; CORTELLIS, 2018). Apenas a partir de 2007 começou a ser testado para o tratamento da HPN e SHUa, indicações atualmente registradas em bula. Esse histórico, portanto, pode ocasionar questionamentos quanto a tratar-se de um medicamento a procura de uma doença.

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e efetividade do eculizumabe utilizam, em sua maioria, desfechos substitutos, que em algumas vezes podem não ter uma relação direta com desfechos finalísticos relevantes ao prognóstico da doença. Um exemplo é o uso do desfecho de redução do nível de LDH como *proxy* de redução de hemólise, que foi utilizado em todos os estudos, porém sem comprovação da relação entre este desfecho e a efetividade do medicamento no aumento da qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.

Em relação à mensuração da QV, a mesma foi avaliada nos estudos pela escala EORTC QLQ-c30 e FACIT-Fadiga. Nenhuma das duas escalas são validadas para pacientes com HPN. Além disso, o FACIT-Fadiga é usado como medida de QV, porém, este é apenas uma sessão do FACIT, um questionário de QV (WEBSTER et al., 2003). Ademais, há uma duplicidade na medida da fadiga, visto que o EORTC QLQ-c30 também apresenta uma sessão de avaliação dessa dimensão. Ainda nesse aspecto é importante considerar que a via de administração e posologia do medicamento podem afetar diretamente a QV, uma vez que é administrado por infusão lenta intravenosa, requerendo uma assiduidade em comparecer em um ambiente hospitalar duas vezes ao mês durante um período de tempo indeterminado.

A transfusão de hemácias é um fator que impacta muito na QV e em outros relevantes desfechos dos pacientes com HPN. Dessa forma, para uma melhor conclusão a respeito desses desfechos são necessários estudos que estratifiquem suas amostras



em pacientes dependentes ou não de transfusão. Encontrou-se apenas um estudo com tal estratificação, Almeida et al (2017), porém este o faz apenas para grupo intervenção, carecendo dessa estratificação no grupo controle. Outra importante estratificação é quanto à idade e tipo de HPN, uma vez que, apesar de alguns estudos incluírem pacientes de diferentes faixas etárias e prognósticos, os resultados não são apresentados de maneira estratificada, inviabilizando a conclusão de quais os grupos mais se beneficiariam do tratamento.

Ressalta-se também que nem todos os pacientes podem se beneficiar do uso do eculizumabe. Pelo contrário, em alguns casos esse medicamento pode induzir à ruptura de hemólise intravascular em pacientes em cenários de infecção, cirurgia, gestação etc (BRODSKY, 2017). Ademais, não há evidências do uso do eculizumabe em pacientes com HPN subclínica, o que corrobora a indicação da bula, que contempla apenas pacientes com comprovação de hemólise. Ainda, estudos constataram que 15% dos pacientes, independente do tratamento, podem evoluir para remissão espontânea da doença, demonstrando a lacuna na compreensão do curso da doença (HILLMEN et al., 1995; SAHIN et al., 2014).

A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$22.468,00 por quinzena livre de transfusão, que extrapola os precedentes históricos, principalmente em função das evidências de modestos resultados clínicos do medicamento, no qual os pacientes, mesmo em uso do eculizumabe, poderão ainda precisar de transfusão. Além disso, o impacto orçamentário em 3 anos após a incorporação do eculizumabe pode variar de R\$ 808.672.903,51 à R\$ 10.262.177.574,88.

As evidências demonstraram que, ainda que o eculizumabe reduza a necessidade de transfusão, este não promoveu independência transfusional em todos os casos. Outrossim, o uso de anticoagulantes, muitas vezes, não é suspenso com o eculizumabe, mantendo a sua necessidade indefinidamente. É importante também levar em consideração o custo e a complexidade envolvidos na administração deste medicamento, que demanda infraestrutura e recursos humanos capacitados. Dessa



forma, o medicamento apresenta um valor extremamente elevado para os resultados que fornece. Internacionalmente já existem evidências que o eculizumabe reduz alguns gastos com o manejo do paciente, mas tal redução não é compensada pelo seu alto custo (NPS, 2009). O CADTH e o SMC não recomendaram o uso do medicamento por não o considerar custo-efetivo. Já o NICE ainda não avaliou o medicamento para essa indicação.

## **10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 71ª reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de eculizumabe para tratamento de pacientes com HPN. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e os resultados obtidos com o tratamento não comprovam aumento de sobrevida ou de qualidade de vida para os indivíduos com a doença. A análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos de até R\$ 10 bilhões, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS.



## 11. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, AM. et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J* 2017;47:1026-34

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

ARRUDA, Martha Mariana de Almeida Santos et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo*, v. 56, n. 2, p. 214-221, 2010. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302010000200022&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200022&lng=pt&nrm=iso)>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000200022>.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.



BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Planejamento e Gestão. Painel de preços. Acesso em: 12 de Julho de 2018a. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>

BRASIL. DATASUS. Acesso em: 12 de Julho de 2018b. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>

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*. 2008a; 148 (8):587–95.

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

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (CADTH). Eculizumab (Soliris — Alexion Pharmaceuticals Inc.). Setembro, 2009. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Soliris\\_February\\_18\\_2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf). Acesso em 20 de julho de 2018.

CHOI, C.W. et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. *Blood*. 2017; 52(3):207-211.

CORTELLIS. 2018. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>

DE LATOUR RP, MARY JY, SALANOUBAT C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112: 3099–3106.



DEZERN, A.E; DORR, D.; BRODSKY, R.A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*, 90 (2013), p. 16-24

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

GUYATT, G. H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

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.

HALL, C; RICHARDS, S; HILLMEN, P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102:3587-3591.

HARTMANN, RC et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:331-363.

HERPER M. The World's Most Expensive Drugs. *Forbes*. 22 Fevereiro de 2010.

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. 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 2010. Wiley-Blackwell.

HILL, A. et al. Interim Analysis of Safety Outcomes during Treatment with Eculizumab: Results from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Blood*. 2017; 130:3486.

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

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>.

HILLMEN, P. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal Of Haematology*, [s.l.], v. 162, p.62-73, abril 2013.

HÖCHSMANN, B. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. *Vox Sang* 2012; 102:159-166.

HÖCHSMANN, B. et al. Effect of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: results from the International PNH Registry. *EHA Learning Center*. 2017;181785.



Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Acesso em: 12 de Julho de 2018.  
Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>

ISSARAGRISIL, S; PIANKIJAGUM, A; TANG-NAITRISORANA, Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 1987;25:77-83.

KAHN, M. J. et al. Updated role of nitric oxide in disorders of erythrocyte function. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 13 (2013), p. 83-87.

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>

LANCET HAEMATOLOGY. The rising Cost of Orphan Drugs - Editorial. *Lancet Haematology.* 2015, v. 2.

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;130:3487.

LOSCHI, M. et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *American Journal of Hematology*, 2015, v. 91, p. 366-370.

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.

MCMULLIN, MF et al. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med*. 1994;235:85-89.

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

MOYO, VM; MUKINA, GL; BARRETT, ES; BRODSKY, RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004;126:133-138.

MUSS, P. et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: results from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *EHA Learning Center*. 2017;181656.

NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND EXCELLENCE (NICE). Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1>. Acesso em 20 de julho de 2018.

NINOMIYA, H. et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2016;104(5):548–58.

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.

NATIONAL PRESCRIBING SERVICE (NPS). New Drugs. *Australian Prescriber*. v. 32, n. 4. Agosto, 2009. Austrália. disponível em: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber//>



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.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. Public Summary Document: ECULIZUMAB, solution concentrate for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris®. Julho, 2010. Austrália. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Eculizumab-july10>. Acesso 27/08/2018.

RAY, JG et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30:103-117.

RISINATO, AM. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113: 4094–100.

ROSSE WF, NISHIMURA J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol* 2003;77:113-120.

ROSSE, WF. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: missing cell proteins. 2008.

ROSSE, WF. The life-span of complement-sensitive and -insensitive red cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1971;37:556-562.

ROSSE, WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1982;60:20-23.



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.

SAHIN, F et al. Spontaneous Remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Eculizumab Treatment. *Journal of Hematology*, Vol. 3, No. 2, Jun 2014.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicines advice: Eculizumab (Soliris) for PNH. Abril, 2016. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab\\_soliris\\_pnh\\_final\\_march\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1598/eculizumab_soliris_pnh_final_march_2016_for_website.pdf). Acesso em 20 de julho de 2018.

SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J, MOHER D, TUGWELL P, WELCH V, KRISTJANSSON E, HENRY DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

SHOLAR, PW; BELL, WR. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Intern Med*. 1985;103: 539-541.

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

TUYSUZ, G; TAYFUN, F. Health-related quality of life and its predictors among transfusion-dependent thalassemia patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 39(5):332–336, jul. 2017.



UEDA, Y. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International Journal of Hematology*. 2018; 107:656-665.

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.

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.

WEBSTER, K.; CELLA, D.; YOST, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 79.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZHAO M, SHAO Z, LI K, et al. Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115:398-401.