

# Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica

Nº 483

Novembro/2019



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM  
SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

# Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica

Brasília – DF  
(2019)



2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde  
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

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

*Elaboração do relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO E DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-  
CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração de estudos*

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE -  
CCATES

*Revisão Técnica*

Edison Vieira de Melo Junior  
Clementina Corah Lucas Prado

*Supervisão*

Clementina Corah Lucas Prado  
Vânia Cristina Canuto Santos



## 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 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 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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	8
2.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	12
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
3.2.	Tratamento recomendado .....	18
4.	A TECNOLOGIA.....	20
4.1.	Descrição.....	20
4.2.	Ficha técnica .....	20
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	24
5.1.	Busca de evidências .....	24
5.2.	Seleção das evidências.....	26
5.3.	Descrição da Evidência Clínica .....	28
5.3.1.	Revisões sistemáticas.....	28
5.3.2.	Ensaio clínico de fase II .....	32
5.3.3.	Estudos de coorte .....	36
5.4.	Desfechos de eficácia e efetividade.....	44
5.4.1.	Desfechos primários .....	44
5.4.2.	Desfechos secundários.....	47
5.4.3.	Desfechos de segurança .....	52
5.5.	Qualidade da evidência.....	53
5.5.1.	Qualidade metodológica das RS incluídas .....	53
5.5.2.	Qualidade metodológica dos ensaios clínicos de fase II.....	55
5.5.3.	Qualidade metodológica dos estudos de coorte.....	56
5.6.	Conclusão sobre as evidências selecionadas .....	57
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	59
6.1.	Estimativa de custo do tratamento .....	59
6.2.	Análise do impacto orçamentário .....	61
6.3.	Limitações do impacto orçamentário .....	67
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	68
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	71
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	72
10.	IMPLEMENTAÇÃO .....	73



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	74
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	75
13. CONSULTA PÚBLICA.....	76
13.1 Contribuições técnico-científicas .....	76
Perfil dos participantes .....	77
Evidência Clínica .....	78
Avaliação Econômica .....	80
Análise de Impacto Orçamentário .....	82
Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC.....	82
Contribuições além dos aspectos citados.....	84
Outras contribuições .....	84
Evidências enviadas na consulta pública .....	89
13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	92
Perfil dos participantes .....	92
Experiência como profissional de saúde .....	93
Experiência como paciente.....	96
Experiência como cuidador ou responsável.....	97
Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC.....	98
13.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	99
14. RECOMENDAÇÃO FINAL .....	99
14. DECISÃO.....	100
REFERÊNCIAS.....	101



## **1. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do eculizumabe para a Síndrome Hemolítico Urêmica Atípica (SHUa), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Eculizumabe (Soliris®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes com SHUa

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

**Introdução:** A Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) é uma desordem do sistema microvascular, cuja causa mais frequente são as infecções por bactérias produtoras de Shiga-toxina. Em cerca de 10% dos casos de SHU, a causa não está associada com a Shiga-toxina e, então, a doença passa a ser classificada como Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa). Por sua vez, a SHUa é causada por anormalidades que prejudicam os mecanismos de controle e provocam a hiperativação da via alternativa do complemento. A doença é caracterizada pela tríade: anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia e falência renal aguda. A prevalência mundial da SHUa varia de 2,7 a 5,5 casos a cada um milhão de habitantes, com uma incidência aproximada de 0,4 casos por um milhão de pessoas. Cerca de 60% dos casos são diagnosticados na infância e 40% na idade adulta. Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa.

**Pergunta:** O medicamento eculizumabe é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento da SHUa?

**Evidências científicas:** Foram incluídos 12 estudos, sendo duas revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos fase II, três ensaios clínicos fase II e sete estudos de coorte. Os resultados de eficácia demonstram uma frequência de resposta completa à microangiopatia trombótica (MAT) superior a 60% na maioria dos estudos incluídos. A frequência do status livre de MAT foi superior a 80% em todos os estudos que avaliaram esse desfecho. Houve melhora da qualidade de vida nos estudos que analisaram tal desfecho. Entre os EA relatados os mais comuns foram hipertensão, diarreia, infecções do trato respiratório e urinário e distúrbios do sangue e sistema linfático. Foram relatadas as seguintes reações adversas graves: sepse meningocócica, agitação, pneumonia, abscesso prostático e infecção por herpes zoster.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Foram considerados três cenários, um no qual todos os pacientes com SHUa utilizarão o eculizumabe e os outros com *market share* variando de 30 a 50% e 50 a 70%. Estimou-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação do eculizumabe para SHUa pode variar de 3.185.292.280,56 (599 pacientes) a



728.402.942,29 (364 pacientes) na população adulta e de 2.490.978.820,07 (899 pacientes) a 569.939.901,84 (546 pacientes) na população pediátrica.

**Avaliação econômica:** Foi elaborada uma avaliação econômica baseada no modelo de Markov para analisar a relação de custo-efetividade do eculizumabe em comparação com a terapia de suporte convencional. A razão de custo-efetividade incremental foi de 7.905.416,28 reais.

**Experiência internacional:** O *National Institute for Care and Excellence (NICE)*, do Reino Unido, e a agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* recomendaram a incorporação do eculizumabe para o tratamento da SHUa. Por outro lado, a agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* não recomendou a incorporação do medicamento devido à ausência de evidências sobre os seus benefícios clínicos. A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium (SMC)* também não recomendou a incorporação do eculizumabe devido à relação desfavorável entre o custo e os benefícios do tratamento.

**Considerações:** As evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes. Ainda não foram conduzidos ECR para avaliação da eficácia, sendo disponíveis apenas ensaios de fase II e coorte retrospectivas, com tamanho amostral pequeno, sem comparador e de baixa qualidade metodológica.

**Recomendações preliminar da CONITEC:** Em sua 79ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2019, a CONITEC recomendou a não incorporação no SUS de eculizumabe para o tratamento de pacientes com SHUa. A partir das evidências encontradas, existem incertezas sobre a eficácia e efetividade do eculizumabe, ao mesmo tempo em que o seu uso foi associado a uma alta frequência de reações adversas graves. O diagnóstico da SHUa é incerto e um dos principais exames necessários ao diagnóstico diferencial da doença não está disponível no SUS. Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 40 foi realizada entre os dias 24/07/2019 e 12/08/2019. Foram recebidas 1280 contribuições, sendo 280 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1000 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública nº 40/2019, o plenário da CONITEC entendeu que não



foram apresentadas novas evidências que justificassem a alteração da recomendação inicial.

**Recomendações final da CONITEC:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, ao SUS, do eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítico urêmica atípica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 472/2019.

**Decisão:** Não incorporar o eculizumabe para o tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 56 publicada no Diário Oficial da União nº 224, seção 1, página 79, em 20 de novembro de 2019.



### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU) é uma desordem rara e grave do sistema microvascular (NORIS, 2010), caracterizada por anemia hemolítica microangiopática não-imune (NORIS, 2009), trombocitopenia e falência renal aguda (BU, 2012; VAISBICH, 2013). A causa mais frequente da doença são as infecções por bactérias produtoras de Shiga-toxina, principalmente a *Escherichia coli* (NORIS, 2010; BU, 2012). Em cerca de 10% dos casos de SHU, a causa não está associada com a Shiga-toxina e, então, a doença passa a ser classificada como Síndrome Hemolítica Urêmica atípica (SHUa) (BU, 2012). A SHUa, por sua vez, é uma condição crônica e muito rara (aHUS, 2017), causada, na maioria das vezes, por anormalidades no sistema do complemento. Tais anormalidades prejudicam os mecanismos de controle e provocam a hiperativação da via alternativa do complemento, gerando lesões endoteliais. A tríade anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e falência renal aguda também se manifesta na SHUa (NORIS, 2010; VAISBICH, 2013; ZHANG, 2017).

A doença pode se apresentar em duas subformas: esporádica ou familiar. A forma familiar está relacionada com anormalidades genéticas em proteínas do sistema do complemento. Quando se desenvolve em indivíduos que não possuem histórico familiar, a SHUa é classificada como a forma esporádica da doença (NORIS, 2009), a qual pode ser idiopática ou relacionada a alguns gatilhos (SRIDHARAN, 2018). Tais gatilhos incluem infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), infecções do trato respiratório superior, febre, câncer, transplante de órgãos e uso de determinados agentes quimioterápicos, imunoterápicos ou antiplaquetários (NORIS, 2009). A gravidez também é um gatilho importante da SHUa, sendo que a maior parte desses casos acontece no período pós-parto (SRIDHARAN, 2018). Anormalidades genéticas em proteínas do sistema do complemento também têm sido documentadas na forma esporádica da doença (NORIS, 2009).

Os achados histológicos clássicos na SHUa incluem microangiopatia trombótica (MAT) sistêmica, com predileção pelos capilares glomerulares, e trombose envolvendo capilares e arteríolas interlobulares. A MAT é resultado da hiperativação da via alternativa, que leva à deposição excessiva e à ação deletéria do complemento sobre o endotélio. Tais lesões atingem arteríolas e capilares, desencadeando espessamento e inflamação da



parede vascular, descolamento de células endoteliais, aumento do espaço subendotelial e a formação de trombos plaquetários (ZHANG, 2017).

### Patogênese

Na SHUa, os moduladores e as proteínas que regulam o sistema do complemento têm anormalidades no seu funcionamento. As proteínas reguladoras atualmente reconhecidas como importantes na patogênese da SHUa são o fator H do complemento (CHF), o fator I do complemento (CFI), a proteína cofator de membrana (MCP ou CD46) e a trombomodulina. Mutações de perda de função dessas proteínas, polimorfismos, fusão e deleção de proteínas, e anticorpos contra o CHF têm sido associadas com a SHUa (BERGER, 2018). Além disso, podem haver mutações de ganho de função em C3 e no fator de complemento B (BERGER, 2018, ZHANG, 201). Em conjunto, esses defeitos de regulação são responsáveis por 60 a 70% dos casos de SHUa (ZHANG, 2017).

Os níveis séricos da fração C3 do complemento podem estar reduzidos na SHUa, enquanto a fração C4 possui concentração normal. Essa redução de C3 provoca a ativação e o consumo do complemento, fazendo com que os pacientes possuam níveis séricos elevados de componentes ativado, incluindo C3b, C3c, e C3d. A ativação do complemento se dá até a formação do complexo lítico C5b-9 de ataque à membrana (NORIS, 2009). Tal complexo tem propriedades pró-inflamatórias e pró-trombóticas, promove a ativação de leucócitos, células endoteliais e plaquetas, e destrói as células na qual está indiscriminadamente aderido (células do hospedeiro ou do patógeno), a partir da formação de um canal transmembrana. Esse canal promove a entrada de cálcio extracelular, interrompendo a homeostase e gerando falha mitocondrial, culminando com lise celular em até 30 minutos após a formação do complexo (BERGER, 2018).

### Manifestações clínicas

Como reflexo de uma desregulação do sistema do complemento, as manifestações da SHUa podem envolver, com diferentes frequências, todos os órgãos do corpo (BERGER, 2018):

- *Sistema hematológico:* As manifestações hematológicas mais comuns incluem a trombocitopenia absoluta ou relativa em conjunto com anemia hemolítica microangiopática (AHMA) (BERGER, 2018).
- *Sistema renal:* Falência renal aguda é a manifestação mais frequente, entretanto, os pacientes podem apresentar todos os espectros de lesões desse sistema, podendo ser observada proteinúria isolada e hematúria (BERGER, 2018).



- *Sistema gastrointestinal:* Envolvimento gastrointestinal é frequentemente caracterizado por diarreia, sanguinolenta ou não. Também pode ocorrer náusea, vômito, pancreatite, além de acometimento hepático e colônico (BERGER, 2018).
- *Sistema Nervoso Central (SNC):* O acometimento do SNC pode ser caracterizado por confusão, encefalopatia, acidente vascular encefálico (AVC), convulsões (BERGER, 2018), alterações na consciência, déficits neurológicos focais (ZHANG, 2017), hemiparesia e coma (SRIDHARAN, 2018).
- *Sistema respiratório:* Infecção do trato respiratório superior é uma das manifestações extra-renais mais comuns da SHUa. O envolvimento do trato respiratório inferior pode ser detectado por hipertensão e hemorragia pulmonar (BERGER, 2018).
- *Sistema cardiovascular:* As manifestações do sistema cardiovascular incluem infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia dilatada ou isquêmica, gangrena periférica, doença dos grandes vasos, hipertensão, hipertensão maligna (BERGER, 2018), falência cardíaca, lesões coronárias e oclusivas (SRIDHARAN, 2018).
- *Dermatológicas:* o envolvimento dermatológico é raro, podendo ser observadas púrpuras e lesões ulcerativas e necróticas (BERGER, 2018).
- *Sistema ocular:* manifestações oculares também são raras, mas podem ocorrer oclusão da artéria retiniana e descolamento seroso da retina (BERGER, 2018).

Além disso, achados inespecíficos, como mal-estar (ZHANG, 2017), irritabilidade e sonolência também podem ocorrer na SHUa (SRIDHARAN, 2018).

#### Aspectos epidemiológicos

A prevalência mundial da SHUa varia de 2,7 a 5,5 casos a cada um milhão de pessoas, com uma incidência aproximada de 0,4 casos por um milhão de pessoas (NICE, 2015). A incidência da doença nos Estados Unidos é de aproximadamente 2 casos/1 milhão de habitantes (BU, 2012). Na Europa, afeta cerca de 0,11 indivíduos/1 milhão de habitantes com idade entre 0 e 18 anos (NORD, 2016). A prevalência estimada nas populações ocidentais é de 2/1 milhão em adultos e de 3,3/ 1 milhão em crianças (<18 anos) (CLAES, 2018). No Japão, a prevalência estimada é de 0,84/1 milhão de habitantes (CHEONG, 2016). A SHUa pode ocorrer em qualquer idade, mas cerca de 60% dos casos se iniciam na infância e 40% na fase adulta (NORIS, 2010). Nas crianças, a doença afeta igualmente meninos e meninas, entretanto, quando se apresenta entre os adultos, o acometimento é mais frequente nas mulheres (SRIDHARAN, 2018).



Essa condição é ameaçadora para a vida e possui um mau prognóstico. A taxa de mortalidade é de 10 a 15% na fase aguda, com até 50% dos casos progredindo para estágio final de doença renal (EFDR) ou insuficiência renal (NORIS, 2010). A forma familiar acomete menos de 20% dos pacientes com SHUa e possui um pior prognóstico, sendo que a taxa de insuficiência renal terminal e de mortalidade gira entre 50 e 80%. Esse subtipo é pouco frequente entre adultos (NORIS, 2009). Cerca de 50% dos casos são desencadeados por infecções, incluindo as infecções do trato respiratório superior ou diarreia. Em aproximadamente 20 a 30% dos casos, a SHUa é precedida por diarreia não induzida pela Shiga-toxina (SRIDHARAN, 2018).

Apesar das lesões da SHUa acometerem geralmente os rins, 20% dos pacientes também apresentam manifestações em outros órgãos. As manifestações extra-renais mais comuns são: desarranjos no sistema nervoso central, afetando 8% dos adultos e 16% das crianças; gastrointestinais, especialmente diarreia prodrômica em até 28% dos pacientes (ZHANG, 2017). O envolvimento cardiovascular ocorre em cerca de 3 a 10% dos pacientes (BERGER, 2018).

### Diagnóstico

O diagnóstico da SHUa é realizado por exclusão, visto que não há um teste laboratorial padrão ouro ou uma apresentação clínica que pode solidamente indicar SHUa (SRIDHARAN, 2018). Dessa forma, o diagnóstico da doença é baseado na apresentação clínica do paciente e nos seguintes achados:

- trombocitopenia absoluta ou relativa: contagem de plaquetas inferior a 150.000/ $\mu$ L ou redução de 25% em relação à linha de base;
- anemia hemolítica microangiopática: esquistócitos no filme de sangue, diminuição da concentração de hemoglobina e de haptoglobina, aumento da lactato desidrogenase;
- dano de pelo menos um órgão alvo: rins (creatinina elevada, urinálise anormal), sistema nervoso central (alteração do estado mental, déficits neurológicos focais e convulsão), trato gastrointestinal (diarreia com ou sem sangue, náusea, vômito, dor abdominal, gastroenterite);
- testes negativos para as bactérias produtoras de toxinas;

Os diagnósticos diferenciais para a SHUa incluem outras causas de MAT, tais como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) (confirmada pela supressão de ADAMTS-13) e a SHU (toxin-like) (ZHANG, 2017), além de infecções por hepatites virais, HIV,

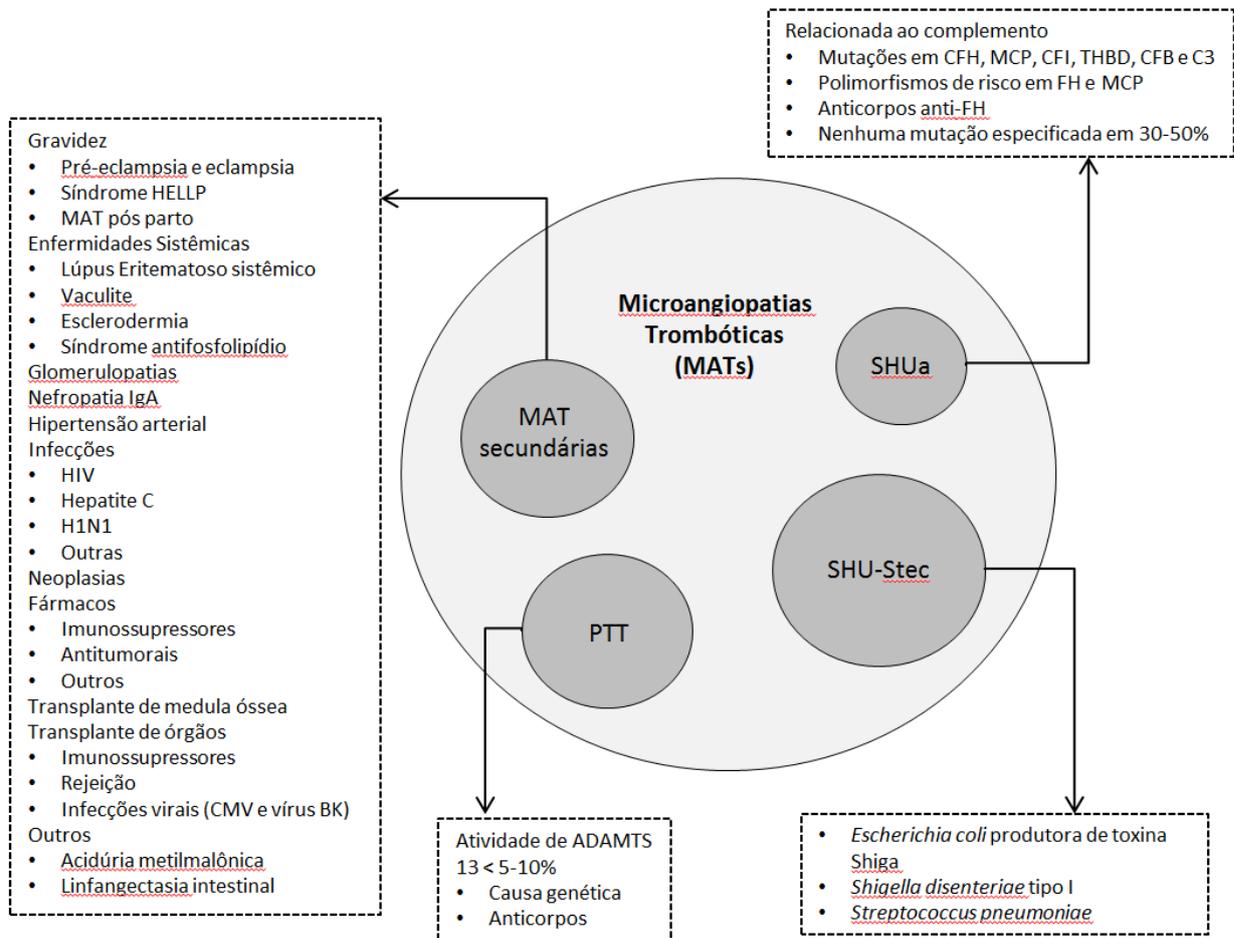


citomegalovírus e hepstein bar, hipertensão maligna, processos neoplásicos, uso de fármacos imunossupressores, crise renal esclerodérmica e a síndrome antifosfolípide, sendo que a MAT é considerada secundária nesses casos (NAYER, 2016). Ainda nesse contexto do diagnóstico diferencial, o teste de Coombs direto auxilia na exclusão de anemia hemolítica autoimune, SHU causada por *S. pneumoniae* e Síndrome de Evans (CAMPISTOL, 2015; AZOULAY, 2017). A figura 1 representa esquematicamente a classificação etiológica das causas de MAT.

Como forma de orientar a terapia, faz-se necessário, também, a análise de mutações genéticas do complemento, uma vez que o prognóstico e a evolução clínica variam significativamente dependendo da mutação presente no paciente. A quantificação de anticorpos anti-CFH também podem orientar ações para um melhor tratamento.



FIGURA [1]. CLASSIFICAÇÃO PATOFISIOLÓGICA DAS MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS



CFB: fator B do complemento, CFI: fator I do complemento, CHF: fator H do complemento, CMV: citomegalovírus, C3: fator C3 do complemento, HIV: Vírus da imunodeficiência humana, H1N1: Influenza A subtipo H1N1, MAT: microangiopatia trombótica, MCP: proteína cofator de membrana, PTT: Púrpura Trombocitopênica Trombótica, THBD: trombomodulina, SHUa: Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica, SHU-Stec: Síndrome Hemolítica Urêmica causada por *Escherichia coli* produtora de Shiga Toxina

Adaptado de CAMPISTOL et al., (2015) e AZOULAY et al., (2017)



### 3.2. Tratamento recomendado

Atualmente, não há PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da SHUa. Segundo os protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte e tratamento com eculizumabe. A terapia de suporte inclui a terapia plasmática e os transplantes renal e/ou hepático (TAYLOR, 2009; CAMPISTOL, 2015 LOIRAT, 2015; CHEONG, 2016; KATO, 2016; CLAES, 2018).

#### Terapias de suporte

Devido às altas taxas de comprometimento renal, grande parte dos pacientes com SHUa torna-se dependente de diálise e outras terapias de substituição renal. Apesar da plaquetopenia característica da doença, a transfusão de plaquetas é contraindicada, exceto nos casos de sangramentos ou procedimento cirúrgico com risco de sangramento. A proteção das veias centrais é importante em pacientes com SHUa que precisam de acesso vascular a longo prazo para hemodiálise ou terapia plasmática. As infecções podem desencadear a recaída de SHUa, por isso, tratamentos adequados para tais infecções podem ser necessários (CHEONG, 2016).

#### Terapia plasmática

A terapia plasmática tem por objetivo eliminar as proteínas reguladoras anormais e os anticorpos anti-CHF e, ao mesmo tempo, fazer a suplementação com proteínas reguladoras normais. Existem duas modalidades de terapia plasmática: a troca de plasma (TP), também chamada de plasmaférese, que se caracteriza pela remoção do plasma sanguíneo para separação seletiva de células ou de outros componentes específicos; e a infusão de plasma (IP), que consiste em administrar ao paciente plasma fresco congelado (CAMPISTOL, 2015).

Antes da introdução do eculizumabe, a terapia plasmática era o único tratamento disponível para a SHUa. Entretanto, mais da metade dos pacientes em uso dessa abordagem evoluem para insuficiência renal terminal ou morte. Além disso, há uma alta taxa de complicações da terapia em crianças (AZOULAY, 2017).

Apesar da incerteza quanto ao benefício, consensos médicos e diretrizes recomendam que, em adultos, a terapia plasmática seja iniciada entre 4 e 8 horas após



suspeita do diagnóstico, até que todos os exames diagnósticos para exclusão de outras doenças sejam realizados (AZOULAY, 2017; CLAES, 2018; KATO, 2016; NESTER, 2015). Para as crianças, a terapia plasmática nas primeiras 24 horas só é recomendada na ausência de eculizumabe (LOIRAT, 2014).

#### Bloqueio do complemento terminal (eculizumabe)

O tratamento com o anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 (eculizumabe) visa bloquear a via final do complemento, inibindo a clivagem de C5 em C5b e a formação da anafilotoxina C5a e do CAM (complexo de ataque à membrana, C5b-9), bloqueando assim as consequências pró-inflamatórias de C5a e pró-trombóticas de C5b-9 da ativação do complemento (LOIRAT, 2016; CHEONG, 2016).

#### Transplante renal

Há um alto risco de rejeição do enxerto e de recorrência da SHUa após o transplante renal. O risco de recorrência de doença pós-transplante varia de acordo com a anormalidade genética subjacente. A falência do enxerto ocorre em 80 a 90% dos pacientes com doença recorrente, e a taxa de recidiva após o transplante é de 70 a 90% em pacientes com anormalidades genéticas nos reguladores do complemento CFH e CFI. Recomenda-se que pacientes portadores de mutação em CD46, mas nenhuma mutação adicional no fator CFH, CFI, CFB e C3 ou um anticorpo anti-fator H, sejam informados de que o risco de recorrência pós-transplante é baixo; pacientes com mutação em C3 ou CFB devem ser informados de que as evidências atuais sugerem que existe um risco significativo de recidiva da doença pós-transplante; e pacientes com anticorpo anti-fator H devem ser tratados com terapia plasmática em combinação com rituximabe para minimizar o título de anticorpos antes de proceder ao transplante renal. Uma vez que transplante renal sozinho deve ser evitado em SHUa, avanços têm sido percebidos no desenvolvimento de protocolos de transplante que integram o tratamento com eculizumabe (NORIS, 2009; CHEONG, 2016; NESTER, 2011; TAYLOR, 2009).

#### Transplante hepático

O transplante de fígado é indicado como opção de tratamento para pacientes cuja doença foi desencadeada por proteínas produzidas no fígado (FH, FB, C3, FI). O transplante hepático isolado ou combinado de fígado e rim pode ser uma opção para pacientes com TFGe preservada (apesar de um curso grave e/ou recidivante) e para pacientes com



mutações em CFH, CFI, CFB ou C3, complicações ou nenhum benefício do TP/IP e nenhum acesso ao tratamento com eculizumab (NESTER, 2015).

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

O eculizumabe é um anticorpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante, inibidor do complemento terminal, que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunossuppressores seletivos. Esse anticorpo se liga, de forma específica e com alta atividade, à proteína humana C5 do complemento, inibindo 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 SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente MAT mediada pelo complemento são bloqueadas no tratamento com eculizumabe. Pacientes tratados com o anticorpo demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Concentrações séricas de eculizumabe, correspondentes a aproximadamente 50-100 microgramas/mL, são suficientes para a inibição completa da atividade do complemento terminal. A administração crônica de eculizumabe resultou numa redução rápida e sustentada da MAT mediada pelo complemento.

### **4.2. Ficha técnica**

**Tipo:** Medicamento/Intervenção terapêutica

**Princípio Ativo:** Eculizumabe

**Nome comercial:** Soliris®

**Apresentação:** Soliris® 300mg (10mg/mL): embalagem com um frasco-ampola contendo 30 ml de solução estéril para diluição para infusão intravenosa.

**Detentor do registro:** Alexion Pharmaceuticals

**Fabricante:** Alexion Pharmaceuticals

**Indicação aprovada na Anvisa:** Soliris® é indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com:



- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico foi demonstrada no tratamento de pacientes com hemólise e sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões.
- SHUa.

**Indicação proposta pelo demandante:** SHUa.

**Posologia e Forma de Administração:** Soliris® 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. O frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumabe (10 mg/ml). Após diluição, a concentração final da solução para infusão é de 5 mg/ml.

#### Pacientes adultos

O regime posológico na SHUa para pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos, uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 1.200 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos na quinta semana, seguida de 1.200 mg de Soliris® (eculizumabe) administrado por infusão intravenosa com duração de 25 a 45 minutos a cada  $14 \pm 2$  dias.

#### Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos com SHUa com peso corporal  $\geq 40$  kg são tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos. O regime posológico para pacientes pediátricos com SHUa e peso corporal inferior a 40 kg está apresentado no quadro 1.

**Quadro 1:** Regime posológico do Soliris® em pacientes pediátricos com SHUa e 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



É necessária uma posologia suplementar de Soliris® (eculizumabe) para pacientes adultos e pediátricos com SHUa em terapia concomitante com troca de plasma (plasmaférese) ou infusão de plasma (Quadro2).

**Quadro 2:** Regime posológico suplementar de Soliris® em pacientes adultos e pediátricos com SHUa em terapia concomitante com troca de plasma ou infusão de plasma

Tipo de Intervenção com Plasma	Dose de Soliris® mais recente	Dose suplementar de Soliris® com cada intervenção com plasma	Momento da administração da dose suplementar de Soliris®
Troca ou infusão de plasma	300 mg	300 mg a cada troca de plasma ou sessão de substituição do plasma	No espaço de 60 minutos após cada troca de plasma ou substituição do plasma
	≥600 mg	600 mg a cada troca de plasma ou sessão de substituição do plasma	
Infusão de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por infusão de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada infusão de plasma fresco congelado

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

**Contraindicações:** Soliris® não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade ao eculizumabe, às proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes da fórmula. 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 2 semanas após a vacinação).

Soliris não é indicado para pacientes com SHU relacionada a toxina Shiga de *Escherichia coli*.

**Precauções:** Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de Soliris® (eculizumabe) aumenta a suscetibilidade dos pacientes a infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica devido a qualquer um dos sorotipos. No sentido de reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber Soliris® (eculizumabe), a menos que o risco de atrasar a terapia com Soliris® (eculizumabe) ultrapasse os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris® (eculizumabe) em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.



Recomenda-se a vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem ser vacinados de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais. A vacinação pode ainda ativar o complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem experimentar um aumento nos sinais e sintomas de suas doenças de base, tais quais hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Desse modo, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente para identificação de sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Todos os pacientes devem ser monitorados para a detecção de sinais precoces de infecção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infecção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais e sintomas e orientados a procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapia com Soliris® (eculizumabe) com os pacientes.

**Eventos adversos:** Em todos os estudos clínicos, incluindo ensaios clínicos em SHUa, a reação adversa mais grave foi sepse, apresentação clínica comum de infecções meningocócicas em pacientes tratados com Soliris®. Outros casos de espécies de *Neisseria* foram reportados, incluindo sepse com *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* não especificada.

Foram detectados anticorpos anti-droga em 3% dos pacientes com SHUa . Foram notificados casos de complicações de MAT no contexto de falha ou atraso na administração de Soliris® (eculizumabe) em ensaios clínicos de SHUa.

O perfil de segurança em adolescentes com SHUa (pacientes com idade entre os 12 e os 18 anos) é consistente com o observado nos adultos. Em pacientes pediátricos com SHUa (com idades entre os 2 meses e 18 anos), o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em pacientes adultos com SHUa. O perfil de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos mostra-se semelhante.



## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 5.1. Busca de evidências

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados ao uso do eculizumabe para o tratamento de SHUa. Para a sua elaboração, estabeleceu-se a pergunta cuja estruturação se encontra no Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta estruturada utilizada para elaboração do RELATÓRIO (PICOS)

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes com SHUa
<b>I</b>	<b>Intervenção (Tecnologia)</b>	Tratamento com eculizumabe
<b>C</b>	<b>Comparadores</b>	TP/IP, diálise, transplante renal e ausência de tratamento
<b>O</b>	<b>Desfecho (Outcomes)</b>	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● Primários: resposta completa à MAT, statu livre de MAT, ausência de recidiva pós-transplante, qualidade de vida;</li><li>● Secundários: desfechos hematológicos e desfechos renais</li></ul> Segurança: Eventos adversos e morte
<b>S</b>	<b>Tipo de estudo (Study)</b>	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais.

PICOS: P: população; I: intervenção; C: comparadores; D: desfecho; S: tipo de estudo

**Pergunta:** O uso do eculizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com SHUa?

A busca de evidências foi realizada sistematicamente nas bases de dados Medline (PubMed), Embase, Lilacs e Cochrane Library. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 4.



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

Bases	Estratégias de busca	Número de artigos recuperados
Medline (via Pubmed)	((((("eculizumab" [Supplementary Concept]) OR eculizumab) OR Soliris)) AND (("Atypical Hemolytic Uremic Syndrome"[Mesh]) OR Non-Stx-Hus Non Stx Hus Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated Non Shiga Like Toxin Associated HUS Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical Nonenteropathic HUS HUS, Nonenteropathic HUSs, Nonenteropathic Nonenteropathic HUSs Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic)	488
EMBASE	((EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab") OR 5g1.1 OR soliris)) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("hemolytic uremic syndrome") OR Atypical Hemolytic Uremic Syndrome)	1.454
The Cochrane Library	#1 Eculizumab #2 Soliris #3 MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees #4 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome #5 Non-Stx-Hus #6 Non Stx Hus #7 Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS #8 HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated #9 HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated #10 Non Shiga Like Toxin Associated HUS #11 Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs #12 Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like #13 Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like #14 Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical #15 Nonenteropathic HUS #16 HUS, Nonenteropathic #17 HUSs, Nonenteropathic #18 Nonenteropathic HUSs #19 Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome #20 Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes #21 Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical #22 Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical #23 Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic #24 Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic #25 #1 OR #2 #26 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 #27 #25 AND #26	
LILACS	(tw:(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome OR Non-Stx-Hus OR Non Stx Hus OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS OR HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated OR HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated OR Non Shiga Like Toxin Associated HUS OR Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs OR Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like OR Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like OR Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical OR Nonenteropathic HUS OR HUS, Nonenteropathic OR HUSs, Nonenteropathic OR Nonenteropathic HUSs OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome OR Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes OR Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical OR Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical OR Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic )) AND (tw:(eculizumab OR Soliris ))	1



## 5.2. Seleção das evidências

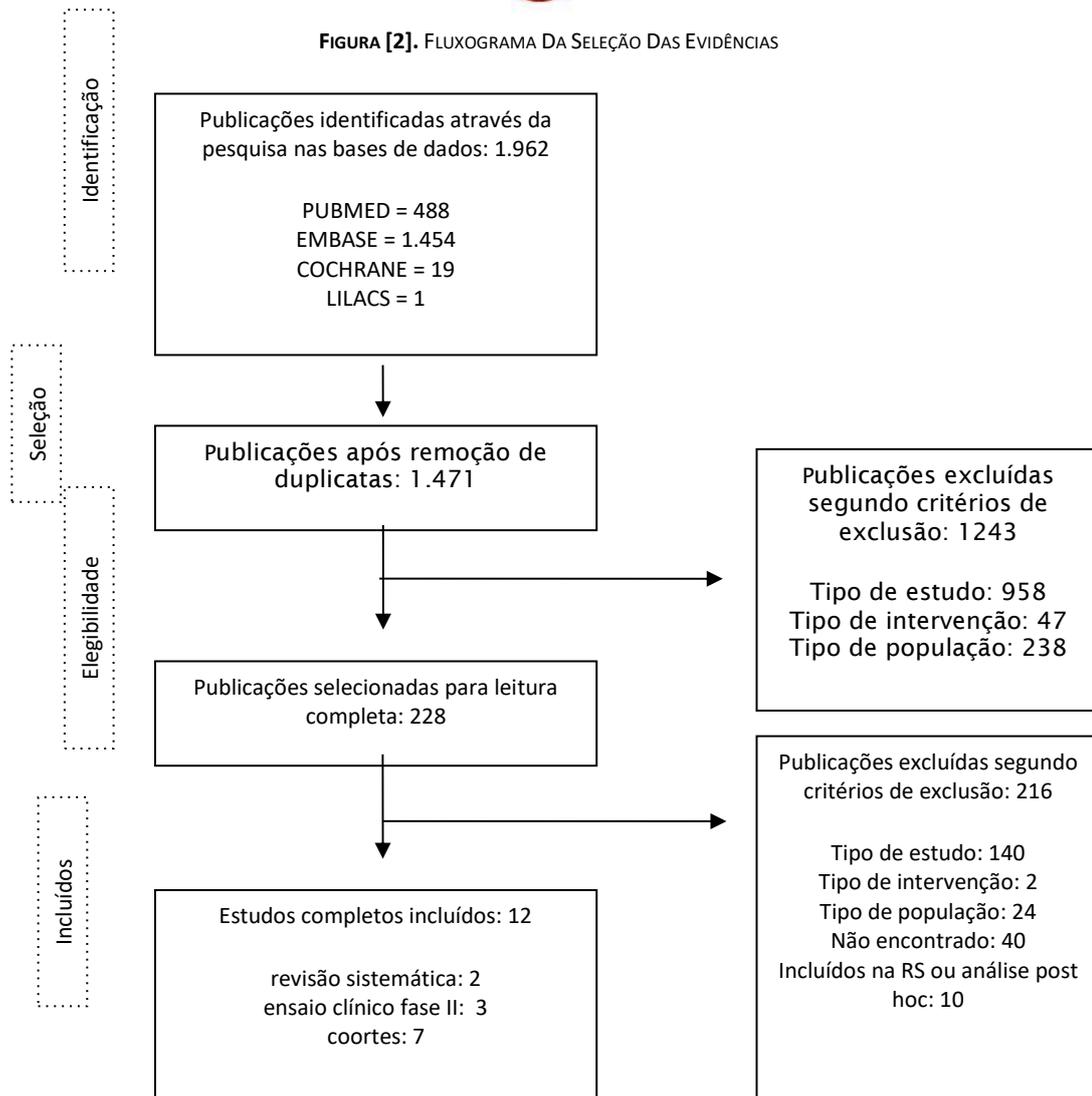
Os critérios de inclusão dos estudos foram RS com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais nos quais o eculizumabe fosse utilizado para o tratamento de pacientes com SHUa.

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

Após a realização da busca nas bases de dados, 1.962 publicações foram recuperadas, sendo que 491 tratavam-se de duplicatas e 228 foram lidos na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergência, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 228 estudos lidos na íntegra, foram incluídos 12 estudos, sendo: duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase II, três ensaios clínicos fase II e sete estudos de coorte (Figura 2 e Quadro 5).



FIGURA [2]. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS





**Quadro 5:** Estudos incluídos na seleção

	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano</b>
1	Mukherjee et al.	Revisão sistemática	2018
2	Rathbone et al.	Revisão sistemática	2013
3	Fakhouri et al.	Ensaio clínico fase II	2016
4	Greenbaum et al.	Ensaio clínico fase II	2016
5	Licht et al.	Ensaio clínico fase II	2015
6	Kato et al.	Coorte retrospectiva	2019
7	Ito et al.	Coorte concorrente	2019
8	Fidan et al.	Coorte retrospectiva	2018
9	Çakar et al.	Coorte retrospectiva	2018
10	Cavero et al.	Coorte retrospectiva	2017
11	Wijnsma et al.	Coorte retrospectiva	2017
12	Zuber et al.	Coorte retrospectiva	2012

### **5.3. Descrição da Evidência Clínica**

#### **5.3.1. Revisões sistemáticas**

##### **Mukherjee et al. (2018)**

Mukherjee e colaboradores conduziram uma RS com o objetivo de avaliar o efeito do eculizumabe nos desfechos de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pacientes com SHUa. A revisão foi realizada de acordo com o guia *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, *PsycInfo*, CINAHL (since 1982), *Google Scholar* e *Clinicaltrials.gov*, a fim de capturar ECR publicados em inglês até setembro de 2016 e que avaliassem os determinantes de QVRS em pacientes com SHUa, utilizando-se de um instrumento validado. Artigos adicionais foram obtidos através de citação por *snowballing* para localizar fontes primárias. Os estudos foram analisados quanto à sua qualidade utilizando a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane.

Após revisão completa, 10 artigos satisfizeram os critérios de inclusão, sendo nove ensaios clínicos fase II, abertos e de braço único e um estudo prospectivo. Dos 1279 pacientes inscritos, apenas 263 (20,56%) receberam tratamento com eculizumabe. Todos



os 10 estudos apresentaram alto risco de viés relacionado à geração de sequência aleatória e à ocultação de alocação, enquanto oito apresentaram um baixo risco de viés para a coleta incompleta de dados ou relato seletivo de desfecho.

**Limitações:** Não foram descritas as características de linha de base dos pacientes, bem como o regime posológico ou tempo médio de acompanhamento. A revisão apresenta limitações principalmente no que concerne ao próprio desenho, quantidade e qualidade dos estudos incluídos. As evidências foram baseadas principalmente em estudos prospectivos e com curto período de acompanhamento. Na descrição dos resultados, não ficou claro se a avaliação da qualidade de vida foi feita considerando-se apenas a população tratada com o eculizumabe.

### **Rathbone *et al.* (2013)**

Rathbone e colaboradores conduziram uma RS com o objetivo de avaliar a evidência sobre a eficácia e a segurança de eculizumabe para pacientes com SHUa em comparação com as opções de tratamento disponíveis na época em que o estudo foi conduzido. Foram incluídos estudos que avaliassem pacientes com diagnóstico de SHUa, sem restrições de idade, e que tivessem recebido tratamento com eculizumabe. Os comparadores relevantes foram TP/IP, diálise e transplante renal. Todos os desenhos de estudo foram considerados para a inclusão, exceto relatos de casos. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, MEDLINE *In-Process*, *Biological Abstracts*, NHS EED, NHS HTA, *Web of Science*, CENTRAL/CCTR, CDSR, CINAHL, *Citation Indexes*, DARE, *ClinicalTrials.gov*, *Current Controlled Trials*, *UKCRN Portfolio database*, além de literatura cinzenta, até julho de 2013. Não houve restrição de idioma. A revisão foi realizada de acordo com o PRISMA.

Após a seleção, foram incluídos 13 relatos de três estudos diferentes. Desses três estudos incluídos, dois (ensaio 1 e ensaio 2) eram prospectivos, abertos, de braço único e incluíram participantes com idade > 12 anos; o período de seguimento foi de 26 semanas, sendo que, em ambos, houveram fases de extensão. O ensaio 1 incluiu pacientes na fase inicial de SHUa e resistentes à troca de plasma; o ensaio 2 incluiu pacientes com SHUa em longo prazo e sob terapia de manutenção com troca de plasma. O terceiro estudo era retrospectivo, de braço único e avaliou pacientes pediátricos.

**Limitações:** Não foi avaliada a qualidade metodológica do estudo retrospectivo incluído na RS. Alguns dos desfechos avaliados não foram definidos com clareza. Não foi realizada a meta-análise dos dados. Os estudos incluídos eram não-randomizados, sem



comparador e com pequeno tamanho amostral, o que pode causar confusão nos resultados e tornar incertas as inferências sobre o tratamento. A média de idade dos participantes incluídos nos estudos prospectivos foi de 28 anos (13-68), sendo que uma amostra mais representativa incluiria pacientes pediátricos. Apenas os eventos adversos que ocorram em pelo menos 10% dos pacientes foram notificados. Dessa forma, complicações raras, porém graves, relacionadas ao tratamento podem não ter sido relatadas. Um dos autores recebeu financiamentos da *Alexion Pharmaceuticals*, fabricante do eculizumabe.

As características gerais das RS incluídas neste relatório estão apresentadas no quadro 6.



**Quadro 6:** Características gerais das revisões sistemáticas incluídas

Estudo incluído	Intervenções	Características da linha de base	Desfechos
Mukherjee <i>et al.</i> (2018)  n= 1279 (263 tratados com eculizumabe)	Eculizumabe, sem braço comparador	Não descrito	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● QVRS</li></ul>
Rathbone <i>et al.</i> (2013)  Ensaio I: n=17 Ensaio II: n=20 Estudo retrospectivo: n=15	Eculizumabe comparado com TP/TI, diálise e transplante renal	Não descrito	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● Resposta completa à MAT: normalização hematológica (níveis normais de plaquetas e lactato desidrogenase por <math>\geq 2</math> medidas consecutivas em intervalo de <math>\geq 4</math> semanas) e redução <math>\geq 25\%</math> nos níveis de creatinina sérica, sustentada em <math>\geq 2</math> duas medidas consecutivas em intervalo <math>\geq 4</math> semanas;</li><li>● Mudança na contagem de plaquetas;</li><li>● Normalização da contagem de plaquetas;</li><li>● Status livre de MAT (período <math>\geq 12</math> semanas com contagem estável de plaquetas, ausência de TP/IP e de novas diálises);</li><li>● Melhora da DRC;</li><li>● Mudança na TFGe;</li><li>● Melhora da TFGe;</li><li>● Mudança na hemoglobina;</li><li>● Normalização hematológica;</li><li>● Necessidade de nova diálise,</li><li>● Taxa de intervenção diária de MAT (número de TP/IP ou o número de novas diálises requeridos por paciente por dia.;</li><li>● QV;</li><li>● Proteinúria;</li><li>● Decréscimo no nível de creatinina sérica.</li></ul> Segurança: <ul style="list-style-type: none"><li>● Ocorrência de EA.</li><li>● Morte</li></ul>

DRC: doença renal crônica; EA: evento adverso; IF: infusão de plasma; MAT: microangiopatia trombótica; QV: qualidade de vida; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada TP: transfusão de plasma



### 5.3.2. Ensaios clínicos de fase II

#### **Fakhouri et al. (2016)**

Fakhouri e colaboradores conduziram um ensaio clínico aberto, fase II, multicêntrico e sem comparador para avaliar a eficácia de eculizumabe na MAT mediada pelo complemento em pacientes adultos com SHUa. O estudo consistiu em um período de triagem, com sete dias de duração, seguido por 26 semanas de tratamento com o medicamento. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos, diagnosticados com SHUa, com contagem de plaquetas  $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$ , níveis de hemoglobina iguais ou menores que o limite inferior do intervalo de referência, nível sérico de lactato desidrogenase  $\geq 1,5$  vezes maior que o limite superior do intervalo de referência e níveis de creatinina sérica (SCr) iguais ou superiores ao limite superior estabelecido durante a triagem. A dose e posologia de eculizumabe utilizadas foram aquelas recomendadas na bula do medicamento.

**Limitações:** Ensaio clínico de fase II, sem comparador e de pequeno tamanho amostral. Foram incluídos apenas pacientes adultos, ou seja, a amostra não é representativa da população com SHUa. O estudo foi financiado pela Alexion Pharma, fabricante do medicamento eculizumabe.

#### **Greenbaum et al. (2016)**

Greenbaum e colaboradores realizaram um ensaio clínico fase II, aberto, não-randomizado, braço único e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do eculizumabe em inibir a MAT mediada pelo complemento, caracterizada por trombocitopenia, hemólise e insuficiência renal. O estudo incluiu pacientes com idade entre 1 mês e 18 anos, com peso  $\geq 5$  kg e diagnosticados com SHUa. Alguns dos critérios de exclusão foram TP/IP por mais de 5 semanas, diálise crônica para doença renal em estágio terminal e uso prévio de eculizumabe. O estudo compreendeu um período de 26 semanas de tratamento, fase de extensão de tratamento de até 2 anos e 12 semanas de acompanhamento de segurança após a descontinuação do eculizumabe. Os pacientes que descontinuaram o tratamento foram seguidos por intervalos de três meses, durante um ano, para avaliar o *status* e os desfechos de SHUa.

O eculizumabe foi administrado em doses específicas, de acordo com o peso corporal ( $< 40$  kg: 900 mg semanalmente (4 semanas), 1200 mg na semana 5 e 1200 mg a cada duas semanas; 30 a  $< 40$  kg: 600 mg semanalmente (2 semanas), 900 mg na semana 3 e 900 mg a cada duas semanas; 20 a  $< 30$  kg: 600 mg semanalmente (2 semanas), 600 mg na semana 3 e 600 mg a cada duas semanas; 10 a  $< 20$  kg: 600 mg na semana 1, 300 mg na



semana 2 e 300 mg a cada duas semanas; 5 a <10 kg: 300 mg na semana 1, 300 mg na semana 2 e 300 mg a cada três semanas). Caso houvesse necessidade de TP/IP, uma dose adicional de eculizumabe era administrada dentro de uma hora após o término da terapia plasmática. Os pacientes foram expostos ao eculizumabe em uma média de 5,5 meses (DP=1,3 meses). Todos os pacientes foram vacinados contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* pelo menos 14 dias antes de iniciar o tratamento ou receberam antibióticos profiláticos até 2 semanas após a vacinação meningocócica. Os pacientes com idade  $\leq 2$  anos receberam profilaxia antibiótica durante todo o tratamento, visto que não estava disponível vacina para essa faixa etária.

Os desfechos de eficácia categóricos deveriam ser mantidos por duas medidas consecutivas, obtidas por intervalo  $\geq 4$  semanas. As análises foram realizadas na população com intenção de tratar, definida por todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de eculizumabe. Pacientes sem medidas válidas foram tratados como perda para o determinado desfecho. O número planejado de pacientes a ser incluído foi 20.

**Limitações:** Ensaio clínico fase II, aberto, não-randomizado, braço único, com pequeno tamanho amostral. O estudo foi financiado pela Alexion Pharmaceuticals, indústria fabricante do eculizumabe.

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

Licht e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de descrever os resultados de segurança e eficácia a longo prazo do uso de eculizumabe para tratamento da SHUa. Para tal, realizaram uma análise dos resultados da fase de extensão, com duração de dois anos, para dois (estudo I e estudo II) ensaios abertos, multicêntricos, não randomizados, com braço único, que avaliaram a eficácia e a segurança do eculizumabe em pacientes com SHUa. Os resultados do acompanhamento de 26 semanas, bem como do primeiro ano da fase de extensão, foram descritos em Rathbone *et al.* (2013). Todos os desfechos de eficácia foram calculados por intenção de tratar.

Na fase inicial, com acompanhamento de 26 semanas, foram incluídos 17 (16 adultos e 1 adolescente) e 20 (15 adultos e 5 adolescentes) pacientes no estudo I e II, respectivamente. Desses, 32 entraram na fase de extensão de dois anos. Ao final da fase de extensão, 29 pacientes continuaram com eculizumabe, dois foram retirados devido à piora da função renal e um paciente morreu por causa não relacionada ao tratamento com eculizumabe. No ensaio I, seis pacientes (35%) estavam em diálise antes da primeira dose de eculizumabe e cinco pacientes (29%) estavam em diálise no início da terapia, seis



pacientes (35%) tiveram um transplante renal e um paciente (6%) teve dois transplantes. Já no ensaio II, dois pacientes (10%) estavam em diálise antes da primeira dose de eculizumabe e três pacientes (15%) tiveram um transplante atual, três pacientes (15%) tiveram dois transplantes e dois pacientes (10%) tiveram quatro transplantes cada.

**Limitações:** Ensaio clínico fase-II, aberto, não-randomizado, braço-único, com pequeno tamanho amostral. O estudo foi financiado pela Alexion Pharmaceuticals, indústria fabricante do eculizumabe.

As características gerais dos ensaios clínicos fase II incluídos neste relatório estão apresentadas no quadro 7.

**Quadro 7:** Características gerais dos estudos de fase II incluídos

Estudo/ participantes incluídos	Intervenções	Características da linha de base	Desfechos
Fakhouri et al. (2016)  n= 38 pacientes  Análise dos resultados apresentada com base na população do <i>intention-to-treat</i> = 41 pacientes	Eculizumabe, sem comparador	<ul style="list-style-type: none"><li>● Idade média: 40 ± 15 anos</li><li>● Sexo feminino: 28 (68%)</li><li>● Tempo do diagnóstico à triagem do estudo: 0,8 meses (0 - 311)</li><li>● Duração da manifestação clínica atual de SHUa: 0,5 meses (0 - 19)</li><li>● Pacientes em uso de terapia plasmática durante manifestação atual de SHUa: 35 (85%)</li><li>● Pacientes em diálise na linha de base: 24 (59%)</li><li>● Pacientes com transplante renal prévio: 9 (22%)</li></ul>	Eficácia <ul style="list-style-type: none"><li>● Resposta completa à MAT: remissão hematológica (contagem de plaquetas <math>\geq 150 \times 10^9/l</math> e níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade) e remissão renal (redução dos níveis de creatinina sérica <math>\geq 25\%</math> em relação à linha de base) confirmada por <math>\geq 2</math> medidas consecutivas obtidas com <math>\geq 4</math> semanas de intervalo;</li><li>● Resposta MAT completa modificada;</li><li>● Status livre de MAT (ausência de diminuição da contagem de plaquetas <math>&gt;25\%</math> da linha de base, TP/IP ou nova diálise por <math>\geq 12</math> semanas);</li><li>● Taxa de intervenção para MAT (número de TP/IP e/ou novos eventos de diálise por paciente-dia);</li><li>● Normalização/melhoria nos parâmetros hematológicos;</li><li>● Medidas da função renal.</li></ul>
Greenbaum et al (2016)  n= 22 (19 completaram o período de 26 semanas de tratamento)	Eculizumabe sem comparador	<ul style="list-style-type: none"><li>● Idade média: 6,5 anos (5-17 anos)</li><li>● Peso médio: 20 kg (7-95 kg)</li><li>● Sexo feminino: 10 (45%)</li><li>● Tempo de diagnóstico: 0,6 meses (0-191)</li><li>● Recebeu TP/TI: 10 pacientes (45%)</li></ul>	Eficácia: <ul style="list-style-type: none"><li>● proporção de pacientes com resposta completa à MAT: normalização hematológica (contagem de plaquetas <math>\geq 150 \times 10^9/l</math> e níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade) e melhora na função renal (redução dos níveis de creatinina sérica <math>\geq 25\%</math> em relação à linha de</li></ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Estavam recebendo diálise: 11 (50%; média=13 dias)</li> <li>● Histórico de transplante renal: 2 (9%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● base).</li> <li>● Tempo para atingir a resposta completa à MAT: tempo entre a primeira dose e a obtenção da primeira medida.</li> <li>● <i>status</i> livre de MAT: ausência de diminuição na contagem de plaquetas &gt;25% em relação à linha de base, novas TP/IP, e novas diálises.</li> <li>● taxa de intervenções para MAT (número de novos eventos diários de TP/IP ou diálises por paciente)</li> <li>● normalização hematológica: contagem de plaquetas <math>\geq 150 \times 10^9/l</math> e níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade</li> <li>● aumento de hemoglobina <math>\geq 2</math> g/dL</li> <li>● Redução <math>\geq 25\%</math> nos níveis de creatinina sérica</li> <li>● melhora na TGF<math>\epsilon</math> <math>\geq 15</math> ml/min por <math>1,73 \text{ m}^2</math></li> <li>● melhora na DRC <math>\geq 1</math> estágio.</li> <li>● QVRS (teste Avaliação Funcional da Terapia da Doença Crônica - Questionário de fadiga.</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA;</li> <li>● Presença de auto-anticorpos</li> </ul>
<p>Licht et al. (2015)</p> <p>n= 37 pacientes</p>	<p>Eculizumabe, sem comparador</p>	<p>Estudo I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 28 (17-68) anos</li> <li>● Tempo do diagnóstico à triagem do estudo: 9,7 (0,3-235,9) meses</li> <li>● Pacientes em uso de terapia plasmática antes do eculizumabe: 17 (100%)</li> <li>● Pacientes em diálise antes da primeira dose de eculizumabe: 6 (35%)</li> <li>● Duração mediana do tratamento com eculizumabe: 100 (2-145) semanas</li> </ul> <p>Estudo II</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade mediana: 28 (13-63) anos</li> <li>● Tempo do diagnóstico à</li> </ul>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumento da contagem de plaquetas: alteração na contagem de plaquetas desde o início até a semana 26 e a proporção de pacientes com normalização da contagem de plaquetas.</li> <li>● Status livre de MAT: ausência de diminuição na contagem de plaquetas de &gt;25%, e de terapia plasmática ou diálise.</li> <li>● Normalização hematológica: níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade e mudança na hemoglobina <math>\geq 20</math>g/ a partir da linha de base.</li> <li>● Taxa de intervenção de MAT: número de TP/IP e nova diálise antes do eculizumab comparado com a taxa durante o período de tratamento.</li> <li>● Resposta completa à MAT: normalização hematológica e melhora da função renal (redução de 25% em relação à</li> </ul>



		<p>triagem do estudo: 48,3 (0,7-285,8) meses</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Pacientes em uso de terapia plasmática antes do eculizumabe: 20 (100%)</li><li>● Pacientes em diálise antes da primeira dose de eculizumabe: 2 (10%)</li><li>● Duração mediana do tratamento com eculizumabe: 114 (26-129) semanas</li></ul>	<p>linha de base na creatinina sérica em duas medições consecutivas por <math>\geq 4</math> semanas).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Parâmetros de função renal: melhora na TGFe <math>\geq 15</math> ml/min por <math>1,73 \text{ m}^2</math>, redução <math>\geq 25\%</math> nos níveis de creatinina e melhora na DRC <math>\geq 1</math> estágio.</li><li>● Mudança na QVRS (EQ-5D).</li></ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● EAs.</li></ul>
--	--	---	--

EA: evento adverso; IP: infusão de plasma; MAT: microangiopatia trombótica; TGFe: taxa de filtração glomerular estimada TP: transfusão de plasma

### 5.3.3. Estudos de coorte

#### **Kato et al. (2019)**

Kato e colaboradores realizaram um estudo observacional retrospectivo para avaliar a segurança e a eficácia do eculizumabe em pacientes adultos com SHUa no Japão, por meio da vigilância pós-comercialização desse medicamento. O estudo teve como critério de inclusão: qualquer paciente diagnosticado com MAT, excluindo SHU induzida por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga ou PTT, com base no guia clínico japonês publicado em 2013, e tratado com eculizumabe. Embora o termo SHUa tenha sido redefinido para denotar apenas SHU mediada por complemento no guia revisado em 2016, os pacientes com MAT causada por outras causas (MAT secundária) foram incluídos. Desfechos de efetividade e segurança foram avaliados aos seis meses, 12 meses e anualmente a partir de então. O estudo começou em setembro de 2013 e essa análise preliminar inclui dados coletados até 15 de março de 2017. Foram selecionados pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos, que receberam um diagnóstico de SHUa com base no guia de diagnóstico japonês contemporâneo e que receberam pelo menos 1 dose de eculizumabe.

Foram incluídos no estudo 60 pacientes adultos, sendo 33 pacientes com SHUa mediada pelo complemento e 27 pacientes com MAT secundário. Os 33 pacientes com SHUa foram incluídos para análise de segurança, enquanto a eficácia foi analisada em 29 pacientes com SHUa. Ao final do acompanhamento, 10 participantes com SHUa continuavam o tratamento com eculizumabe e 19 haviam descontinuado devido ao julgamento do médico (n=8), resposta insuficiente ao tratamento (n=5), morte (n=4),



decisão do paciente e evento adverso (n=3 cada) e outros motivos (n=1). História médica prévia, como disfunção hepática e tumores malignos, foi relatada em 58,6% dos pacientes com SHUa. A sobrevida global dos pacientes com SHUa foi de 88,2%.

**Limitações:** Ausência de grupo controle, possível subnotificação de resultados e desfechos, falta de dados, acompanhamento inadequado ou incompleto e possível variabilidade na interpretação das características da doença por médicos de diferentes instituições. Além disso, o ambiente clínico resultou em maior variabilidade no histórico do paciente, na prática e tratamento médicos e no cronograma de acompanhamento.

#### **Ito et al. (2018)**

Ito e colaboradores realizaram um estudo observacional de vigilância pós-comercialização, com o objetivo primário de avaliar a segurança e a efetividade do tratamento a longo prazo com eculizumabe em pacientes pediátricos diagnosticados com SHUa ou MAT secundário no Japão. Foram incluídos todos os pacientes com idade <18 anos, que receberam pelo menos uma dose de eculizumabe, de acordo com os protocolos clínicos japoneses, entre setembro de 2013 e março de 2017. O critérios de inclusão foram presença de AHMA (contagem de hemoglobina <10 g/dL e contagem de plaquetas <15×10<sup>4</sup>/μL, trombocitopenia e insuficiência renal aguda (IRA) (definida para pacientes pediátricos como nível de SCr pelo menos 1,5 vez o limite superior da faixa etária pediátrica específica para sexo e idade).

Dos 31 pacientes com SHUa incluídos no estudo, 27 foram incluídos na análise de efetividade. O intervalo entre as doses foi alterado para 18 dos 27 pacientes (66,7%) e a dose foi reduzida para 2 pacientes (11,1%). Ao final do acompanhamento, 9 dos 27 pacientes haviam descontinuado o eculizumabe devido a decisão do médico (n=6) (melhora em 5 pacientes, isolamento de STEC em 1 paciente), morte (n=3), solicitação familiar (n=1) e reação adversa (n=1).

**Limitações:** Por se tratar de um estudo de mundo real, algumas limitações podem ser percebidas, como dados faltantes dos pacientes, acompanhamento inadequado ou incompleto, ausência de grupo controle e grande variabilidade das características dos participantes, práticas médicas e tratamentos. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica fabricante da tecnologia avaliada.

#### **Fidan et al. (2018)**



Fidan e colaboradores conduziram uma coorte retrospectiva de pacientes cadastrados no Registro Nacional Turco de SHUa, com o objetivo de avaliar características clínicas e genéticas, a frequência das manifestações extra-renais e os desfechos relacionados aos tratamentos utilizados. O registro nacional via web foi implantado em 2013 e tem como objetivos avaliar e monitorar características dos pacientes, cursos de tratamentos e parâmetros clínicos de desfechos. Tais dados de acompanhamento são inseridos a cada três meses por nefrologistas pediátricos dos diferentes centros. O diagnóstico de SHUa tem como critérios: teste de Coombs negativo, trombocitopenia e lesão renal aguda. Foram excluídos do registro indivíduos com toxina Shiga positiva, atividade reduzida de ADAMTS13 (ou seja,  $\leq 5\%$ ), pacientes com doenças coexistentes ou SHUa induzida por drogas.

**Limitações:** As características dos participantes não foram descritas por grupos (intervenção e controle), o que inviabiliza a comparação entre eles; além disso, a quantidade de pacientes nos grupos foi significativamente discrepante. Os desfechos primários e secundários não foram previamente definidos e descritos, não foram explicitados os critérios utilizados para avaliação da remissão hematológica e renal. Não foram apresentados valores dos achados clínicos e laboratoriais de linha de base, e os dados sobre os tratamentos são escassos. Regime posológico ou diferenças entre os tratamentos não foram descritos.

#### **Çakar *et al.* (2018)**

Çakar e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de determinar as características demográficas e clínicas e avaliar o tratamento, a evolução clínica e o desfecho em pacientes pediátricos com SHUa. Os dados foram coletados do Registro Nacional Turco Pediátrico para SHUa, implementado em novembro de 2013. O registro incluiu 156 pacientes com início da doença antes dos 18 anos e diagnosticados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2015. Critérios diagnósticos foram definidos como: AHMA (hemoglobina  $<10\text{g/dL}$ , presença de esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, com teste de Coombs negativo, confirmando hemólise microangiopática, trombocitopenia (plaquetas  $<150 \times 10^9/\text{L}$ ) e presença de insuficiência renal aguda. Pacientes com SHUa secundária a drogas, doença autoimune, infecção (causada por STEC, *Streptococcus pneumoniae* ou HIV), transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos ou deficiência de cobalamina foram excluídos.



Foram incluídos no estudo 53 pacientes com idade <2 anos. Ao todo, 21 (40%) pacientes desenvolveram sintomas neurológicos. Mutações causadoras de doença foram observadas em 14 (36%) dos 39 pacientes, nos quais a análise genética foi realizada. Durante o período de avaliação, 39 dos 46 pacientes com dados de acompanhamento utilizaram eculizumabe, dentre os quais 14 foram descontinuados por motivos diversos, tais como escolha da família, resultados de testes genéticos, disponibilidade de medicamentos e decisão médica. No total, 38 (72%) pacientes receberam terapia renal substitutiva (TRS), 3 (6%) foram a óbito por doença aguda e 4 (8%) receberam alta hospitalar com TRS. Doença renal terminal foi desenvolvida em apenas um paciente. Proteinúria e hipertensão persistiram em 17 (37%) e 20(44%) pacientes, respectivamente. O tratamento com eculizumabe foi continuado em 25 dos 39 pacientes no período de acompanhamento.

**Limitações:** O estudo não apresenta todos os dados clínicos dos pacientes ao final do acompanhamento, nem estratifica tais resultados por grupo de tratamento. Não é relatado o regime posológico de eculizumabe utilizado. As deficiências do sistema de registro SHUa pediátrico turco podem ter resultado em dados incompletos relativos à história familiar. Por fim, outras limitações incluem a falta de protocolos de tratamento padronizados aos pacientes.

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

Cavero e colaboradores realizaram uma coorte retrospectiva com o objetivo de avaliar a efetividade do eculizumabe no tratamento de SHUa secundária. Foram coletados dados dos registros médicos de pacientes tratados com eculizumabe em 11 hospitais espanhóis, através de um protocolo padronizado. Os critérios de inclusão foram: (1) evidência de MAT, definida por baixa plaquetária (abaixo de  $150 \times 10^9/l$ ), AHMA (baixa hemoglobina, LDH acima do limite superior da faixa normal, diminuição da haptoglobina sérica e presença de esquistócitos no exame de sangue periférico), teste de Coombs negativo, atividade normal de ADAMTS-13, toxina Shiga negativa e função renal comprometida, preenchendo os critérios de lesão renal aguda (LRA); (2) diagnóstico de MAT secundária; (3) persistência de MAT e piora da função renal; e (4) ter realizado tratamento com eculizumabe após falha de tratamentos anteriores. Critérios de exclusão foram: episódios anteriores de MAT e diagnóstico de SHUa em pacientes transplantados ou glomerulopatia por C3 em rins nativos. Os pacientes receberam eculizumabe por via intravenosa, numa dose de 900 mg/semana, durante 4 semanas, e depois de 1200 mg, a



cada 2 semanas. A troca de plasma foi descontinuada em todos os pacientes após o início do eculizumabe. Todos os pacientes receberam vacinação anti-meningocócica e profilaxia antibiótica. A duração do tratamento foi decidida pelo médico assistente e o tempo de seguimento foi definido como o intervalo entre o início do tratamento com eculizumabe e a última visita ou óbito.

**Limitações:** Ausência de grupo controle. Não foram descritos os resultados para os seguintes desfechos: presença de marcadores de AHMA (avaliado pelos níveis de hemoglobina, LDH, haptoglobina sérica e presença de esquistócitos).

### **Wijnsma et al (2017)**

Wijnsma e colaboradores realizaram uma coorte retrospectiva para avaliar o sucesso da terapia com eculizumabe de curto prazo, tendo em vista a evidência limitada, os custos elevados e os efeitos secundários ainda desconhecidos da terapia de longo prazo. Foram coletadas informações sobre todos os pacientes pediátricos e adultos com SHUa tratados com eculizumabe de novembro de 2012 a outubro de 2016 no Centro Médico da Universidade Radboud (RUMC), Nijmegen, Holanda. A MAT foi definida como níveis de hemoglobina abaixo do limite inferior de normalidade para a idade específica, sinais indicativos de hemólise, contagem de plaquetas  $<150 \times 10^9/l$  e insuficiência renal aguda. Foram realizados testes para *Escherichia coli* produtora de Shiga-toxina e para atividade de ADAMTS13. Pacientes que alcançavam a remissão clínica eram avaliados para prosseguir com a retirada do medicamento: nos adultos que tinham função renal melhorada e estável, pressão arterial controlada e ausência de evidência de MAT em curso após 3 meses, o eculizumab foi retirado; para pacientes pós-transplante renal ou que necessitaram de novo ciclo de tratamento após a retirada do eculizumabe, o intervalo do tratamento foi gradualmente prolongado até alcançar a remissão clínica. Em pacientes pediátricos, o intervalo foi prolongado e a atividade de CH50 foi monitorada. Na ausência de sinais de MAT, o intervalo de doses do eculizumabe foi gradualmente estendido e finalmente interrompido. Quando o intervalo de tratamento foi de 8 semanas e nenhum sinal de MAT estava presente, o eculizumabe foi descontinuado. Em caso de descontinuação da terapia, os pacientes foram monitorados quanto a qualquer sinal de recorrência da doença. Os pacientes foram acompanhados no primeiro ano após a interrupção do medicamento para a verificação de parâmetros sanguíneos e urinários; nos primeiros quatro meses, os intervalos de acompanhamento foram de duas a quatro semanas e, a partir de então, os intervalados foram aumentados para dois meses.



**Limitações:** Não apresenta grupo comparador e os dados de linha de base, bem como as características da população avaliada, não são descritas. A retirada do eculizumabe não foi protocolizada, mas sim baseada em informações clínicas e na avaliação do médico responsável pelo tratamento.

**Zuber *et al.* (2012)**

Zuber e colaboradores realizaram uma coorte retrospectiva, com o objetivo de avaliar a efetividade do eculizumabe em prevenir e tratar recidiva da SHUa pós-transplante renal. Foram coletados dados de prontuários médicos de 13 pacientes adultos que realizaram transplante renal e fizeram uso de eculizumabe em nove centros especializados. Foram incluídos também dados de 9 casos publicados como estudo de caso. Dados atualizados de resultados tardios dos pacientes foram coletados com autores correspondentes, quando eles concordaram em fornecê-los. Os pacientes inscritos na coorte foram submetidos a testes de sequenciamento genético para mutações ou polimorfismos do complemento. Seis pacientes recrutados para coorte receberam profilaxia com eculizumabe para prevenir a recorrência de SHUa pós-transplante, além de três outros casos já relatados na literatura, enquanto sete pacientes utilizaram eculizumabe para tratamento da recorrência SHUa pós-transplante, assim como seis outros casos relatados na literatura.

**Limitações:** O estudo não descreve os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes. A amostra utilizada no estudo é altamente heterogênea e o tempo de acompanhamento foi muito variável (dois a 39 meses para pacientes em tratamento profilático, não descrito para pacientes em tratamento de recidiva). As características sociodemográficas dos participantes não foram descritas, bem como não são relatados os dados bioquímicos e clínicos dos pacientes na linha de base e no final do acompanhamento. Ademais, o regime posológico e os desfechos relatados diferem entre os pacientes, não tendo sido realizada uma análise dos valores em conjunto. Não foi utilizado grupo controle, inviabilizando a avaliação da efetividade do medicamento em questão.

As características gerais das coortes incluídas neste relatório estão apresentadas no quadro 8.



**Quadro 8:** Características gerais das coortes incluídas

Estudo/ participantes incluídos	Intervenção e comparadores	Características da linha de base	Desfechos
Ito et al. (2019)  n=27 pacientes pediátricos	Eculizumabe, sem braço comparador	Idade mediana no início do tratamento: 4 (0-16) anos; Peso mediano: 14,9 (4,3-52) kg; Intervalo mediano entre diagnóstico de SHUa e uso de eculizumabe: 2 (1-1316) dias; Pacientes que receberam troca de plasma no ano anterior ao tratamento: 70,4%; Pacientes em diálise no diagnóstico: 48,0%; Duração mediana do tratamento com eculizumabe: 51 (0-125) semanas.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> <li>● status livre de MAT;</li> <li>● resposta completa à MAT (manutenção de desfechos hematológicos e renais por 4 semanas)</li> <li>● normalização de parâmetros hematológicos, plaquetas e LDH;</li> <li>● melhora da função renal (níveis de Scr e TFG).</li> </ul> Segurança: <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA</li> <li>● reações adversas.</li> </ul>
Fidan et al. (2018)  n=70 pacientes pediátricos com manifestações extrarrenais	Eculizumabe (com ou sem TP/IP) vs. TP/IP	Idade mediana: 3,7 anos (2 meses a 7 anos); 55 (79%) pacientes foram tratados com eculizumabe (52 eculizumabe e TP/IP; 3 apenas eculizumabe), e 9 (12%) pacientes receberam apenas TP/IP; Média de acompanhamento: 1,9 anos.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> <li>● taxa de remissão hematológica.</li> </ul>
Kato et al. (2019)  n= 60 pacientes adultos (33 pacientes com SHUa e 27 com MATs secundários)	Eculizumabe, sem braço comparador	Idade mediana no início do tratamento: 58 anos (20-81); Mediana de peso: 54,3 (29,1- 100) kg; 18 (62,1%) pacientes com SHUa receberam terapia com plasma durante o ano anterior; 17 pacientes com SHUa (58,6%) estavam recebendo diálise no momento do diagnóstico. Duração mediana do tratamento: 24 (0-103) semanas.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> <li>● status livre de MAT;</li> <li>● resposta completa à MAT (manutenção dos desfechos hematológicos e renais por 4 semanas)</li> <li>● normalização de parâmetros hematológicos, plaquetas, e LDH;</li> <li>● melhora da função renal: níveis de Scr e TFG.</li> </ul> Segurança: <ul style="list-style-type: none"> <li>● EA.</li> <li>● reações adversas.</li> </ul>
Çakar et al. (2018) n= 53	Eculizumabe, sem braço comparador	53 pacientes (23 homens, 30 mulheres); Idade no início da doença $\leq$ 1 ano em 29 dos pacientes; No primeiro ataque 42 (79%) pacientes receberam terapia plasmática; 33 (62%) receberam eculizumabe; 38 (72%) receberam terapia renal substitutiva (TRS); 3 (6%) morreram devido a doença aguda; Duração mediana de	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> <li>● resposta completa à MAT (normalização do hemograma (hemoglobina &gt;10g/dL, plaquetas &gt;150×10<sup>9</sup>/L e LDH &lt;450 U/L) e função renal (TFGe &gt;90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e sem proteinúria);</li> <li>● remissão hematológica sem melhora renal (remissão parcial);</li> </ul>



		acompanhamento: 23 meses (3-129 meses);	<ul style="list-style-type: none"><li>● remissão renal (TFGe normal);</li><li>● recorrência: novo episódio de SHUa em &gt; 4 semanas após a remissão</li></ul>
Cavero et al. (2017) n= 29	Eculizumabe, sem braço comparador	Média de idade: 51,8 (36-59) anos; Média de acompanhamento: 5,2 (4,2-14,1) meses; 24 participantes (83%) realizaram troca de plasma antes do início do tratamento, e 14 pacientes (48%) estavam em diálise no início do ecilizumab devido à gravidade da insuficiência renal e/ou expansão volêmica; Em 27 pacientes o ecilizumabe foi descontinuado após oito semanas, enquanto dois prosseguiram com o tratamento após resolução da MAT.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● resolução de MAT;</li><li>● normalização da contagem de plaquetas e hemoglobina;</li><li>● desaparecimento dos marcadores de AHMA (hemoglobina baixa, nível de LDH acima do limite superior da faixa normal, diminuição da haptoglobina sérica e presença de esquistócitos no exame de sangue periférico);</li><li>● número de pacientes que necessitam de diálise;</li><li>● redução <math>\geq 25\%</math> e <math>\geq 50\%</math> da SCr a partir da linha de base;</li><li>● TDGe <math>\geq 60</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> na última visita.</li></ul>
Wijnsma et al. (2017) n= 20 (14 adultos e 6 pediátricos)	Eculizumabe, sem braço comparador	9 pacientes utilizaram apenas ecilizumabe; 2 e 5 pacientes apresentaram dependência e resistência à terapia plasmática antes do ecilizumabe, respectivamente; Idade média da primeira ocorrência da SHUa: 24 (7-40) anos; 18 (90%) pacientes apresentaram alguma mutação genética. Duração mediana da terapia inicial: 3,8 meses; Mediana do tempo de seguimento: 27,4 meses (adultos) e 31,3 meses (crianças).	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● remissão clínica (contagem de plaquetas normalizada, nível de hemoglobina normalizado sem sinais de hemólise e função renal melhorada e estável);</li><li>● relapso.</li></ul>
Zuber et al. (2012) n= 13 pacientes adultos transplantados e 9 casos clínicos publicados	Eculizumabe, sem braço comparador	Não foram descritas características da população, os dados bioquímicos e clínicos de linha de base e ao final do acompanhamento e o tempo médio de tratamento e acompanhamento.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"><li>● ausência da recorrência da doença;</li><li>● extensão do bloqueio de C5;</li><li>● níveis de creatinina, haptoglobina ou contagem de plaquetas.</li></ul>

AHMA: anemia hemolítica microangiopática; EA: eventos adversos; IP: infusão de plasma; LDH: lactato desidrogenase; MAT: microangiopatia trombótica; Scr: creatinina sérica; SHUa: síndrome hemolítica urêmica atípica; TFG: taxa de filtração glomerular; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TP: transfusão de plasma; TRS: terapia renal substitutiva



## 5.4. Desfechos de eficácia e efetividade

### 5.4.1. Desfechos primários

- **Resposta completa à MAT**

Em Rathbone *et al.*, esse desfecho foi alcançado, na semana 26, em 65% (95% IC=38-86) e 25% (95% IC=9-49) dos pacientes incluídos nos ensaios 1 e 2, respectivamente. No estudo retrospectivo, resposta completa à MAT ocorreu em sete de 15 pacientes (50%).

Fakhouri e colaboradores (2016) relataram resposta completa à MAT em 30 pacientes (73%; IC95%: 57-86%) ao final das 26 semanas de estudo. Na análise de subgrupo, foi identificado que 71% dos pacientes que precisavam de diálise na linha de base atingiu a resposta completa à MAT, ao passo que 77% dos que não precisavam de diálise no início do estudo alcançou o mesmo desfecho. O tempo médio para atingir a resposta completa à MAT foi de 56 dias (2-147 dias).

No estudo de Greenbaum *et al.* (2016), 14 pacientes (64%; 95% IC=41-83) atingiram resposta completa à MAT após uma mediana de 8,6 semanas (1-21,9 semanas)

Segundo Licht *et al.* (2015), a resposta completa à MAT foi alcançada por 13 pacientes (76%) ao final do 1º e 2º anos de acompanhamento no estudo I. No estudo II, esse desfecho foi demonstrado para sete pacientes (35%) no primeiro ano e por 11 pacientes (55%) no período de dois anos.

Na coorte japonesa de Kato *et al.* (2019), resposta completa à MAT foi alcançada em 5/18 dos pacientes (27,8%, IC95%: 9,7-53,5%).

Ito e colaboradores (2019) descreveram que a resposta completa à MAT foi alcançada em 8/22 pacientes (36,4%; IC95%: 17,2-59,3%).

Cavero *et al.* (2017) observaram resposta completa de MAT em 69% dos pacientes acompanhados (20/29) em um período médio de 20 meses. Entretanto, os autores não relataram os dados de LDH ao final do acompanhamento.

Çakar e colaboradores (2018) relataram que em 28 pacientes tratados com plasma e eculizumabe, a remissão completa foi alcançada em 22 (78%). Já dos 14 pacientes tratados apenas com terapia plasmática, 8 (57%) apresentaram remissão hematológica e renal completa. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os pacientes tratados com plasma e eculizumabe ( $p = 0,603$ ).



Na coorte de Wijnsma *et al.* (2017) 13 dos 14 pacientes adultos atingiram a remissão com o início da terapia com eculizumabe. Dos 12 pacientes que tiveram a terapia descontinuada, 3 apresentaram recorrência de MAT em 2 semanas, 3 meses e 12 meses, respectivamente, após a retirada do eculizumabe. O início imediato do eculizumabe foi efetivo e não se observaram sequelas clínicas, tais como proteinúria mais grave ou declínio da função renal. Já dentre os pacientes pediátricos, todos (6) atingiram a remissão no início da terapia com eculizumabe e o tratamento com eculizumabe foi descontinuado em quatro pacientes. Nos dois pacientes restantes, o intervalo entre as doses foi aumentado. Um paciente teve uma recaída aos 12 meses após a retirada do eculizumabe, que foi reiniciado durante um período de 3 meses. Após atingir a remissão, o eculizumabe foi novamente suspenso. No total, cinco pacientes apresentaram recidiva de SHUa.

- **Status livre de MAT**

Na RS conduzida por Rathbone e colaboradores (2013), os ensaios 1 e 2 relataram que 88% (IC95%:64-99) e 80% (IC95%:56-94) dos pacientes atingiram status livre de MAT na semana 26, respectivamente. Na fase de extensão do ensaio 2, 80% dos pacientes permaneceram livres de MAT durante o tratamento com eculizumabe na semana 40 e 95% na semana 114. Na fase de extensão do ensaio 1, o status livre de MAT foi detectado em 15 pacientes (88%) (semana 100).

No estudo de Fakhouri *et al.* (2016), 37 pacientes (90%; IC95%: 77-97%) estavam livres de eventos de MAT após uma média de 6,1 (DP 14,3) dias.

No estudo de Greenbaum *et al.* (2016), o status livre de MAT foi alcançado em 21 pacientes (95%; IC95%:77-100%).

Em Licht *et al.* (2015), o status livre de eventos da MAT ao final do acompanhamento de 2 anos foi alcançado por 15 pacientes (88%) (estudo I), e por 19 pacientes (95%) (estudo II).

Kato e colaboradores (2019) descreveram que o status livre de eventos da MAT foi alcançado em 19/28 pacientes (67,9%, IC 95%: 47,6-84,1%).

Ito e colaboradores (2019) relataram status livre de MAT em 23/27 pacientes (85,2%, IC95%: 66,3-95,8%).



- **Ausência de recidiva pós-transplante**

Zuber e colaboradores (2012) relataram que, dos nove pacientes que receberam eculizumabe profilático, oito não tiveram recidiva pós-transplante em um acompanhamento médio de 14,5 meses (variação de 2 a 39 meses). A média  $\pm$  SD dos níveis de SCr no foi de  $71,6 \pm 44,8 \mu\text{mol/L}$  ao final do acompanhamento.

- **Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)**

Na RS conduzida por Rathbone et al. (2013), a qualidade de vida medida pelo EuroQol 5D foi significativamente melhorada ( $p < 0,0001$ ) nas análises realizadas no período de extensão (semana 40) do ensaio 2, sendo que 73% dos participantes atingiram uma diferença minimamente importante. Na fase de extensão do estudo 1, os escores do EuroQoL 5D permaneceram significativamente melhorados ( $p = 0,0001$ ) em 2 anos de acompanhamento.

Fakhouri e colaboradores (2016) também relataram melhora da QVRS após 26 semanas de tratamento. Treze dos 23 pacientes avaliados (57%) preencheram os critérios para melhora clinicamente importante (melhora  $> 0,06$ ) no questionário EQ-5D em 26 semanas, e a alteração média em relação ao valor da linha de base foi significativa ( $p < 0,001$ ). Em comparação com a da linha de base, os escores do FACIT-Fadiga foram significativamente melhores a partir de 1 mês de tratamento com eculizumabe ( $p = 0,005$ ); a alteração média da linha de base até a 26ª semana no escore da FACIT-Fadiga foi de 17 (DP 12;  $p < 0,001$ ;  $n = 23$ ). A função física, avaliada através de alterações da linha de base no questionário SF-36, também melhorou significativamente após 26 semanas de tratamento com eculizumabe (variação média: 0,4; DP 0,3;  $p < 0,001$ ).

No estudo de Greenbaum *et al.* (2016), a média da mudança no escore de qualidade de vida, avaliado pela escala Avaliação Funcional da Doença Crônica Terapia - fadiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue), da linha de base até a semana 27 foi de 19,7 (15,6-23,7;  $p < 0,0001$   $n = 5$ ).

A RS conduzida por Mukherjee *et al.* (2018) apontou que o eculizumabe melhorou significativamente a QVRS em pacientes com SHUa em nove dos 10 estudos incluídos, sendo que a maior parte dos estudos utilizou os instrumentos EQ-5D ou FACIT-Fadiga para avaliar o desfecho.



#### 5.4.2. Desfechos secundários

##### ● Desfechos hematológicos

Na RS conduzida por Rathbone e colaboradores (2013), houve mudança significativa na contagem de plaquetas avaliada na semana 26 nos dois estudos prospectivos incluídos (ensaio 1:  $73 \times 10^9/l$  [95% IC= 40-105],  $p=0,0001$ ,  $n=17$ ; e ensaio 2:  $5 \times 10^9/l$  [95% IC= -17,5-28],  $p=0,64$ ,  $n=20$ ). Na fase de extensão do ensaio 2, a média da contagem de plaquetas foi significativamente melhorada em 2 anos de acompanhamento em 88% ( $n=15$ ) dos pacientes, atingindo e mantendo a contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ). Na fase de extensão do ensaio 1, a contagem média de plaquetas foi significativamente melhorada em 2 anos de acompanhamento, com 15 (88%) dos pacientes atingindo e mantendo a contagem de plaquetas ( $\geq 150 \times 10^9/l$ ). Na semana 26, tiveram normalização da contagem de plaquetas 82% (14 de 17, IC95%:57-96%) e 90% (18 de 20, IC95%:68-99%) dos pacientes incluídos nos ensaios 1 e 2, respectivamente. Na fase de extensão do ensaio 1, a normalização hematológica foi apontada em 88% dos pacientes (semana 100). No estudo retrospectivo, a normalização da contagem de plaquetas foi observada para a maioria dos pacientes pediátricos (14 de 15). O ensaio 1 relatou uma melhora no nível de hemoglobina em 65% dos pacientes (IC95%:38-86%) na semana 26, apesar de três pacientes receberem agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) antes de iniciar o tratamento com eculizumabe. Já no ensaio 2, 45% dos pacientes mostraram uma melhora nos níveis de hemoglobina (IC95%: 23-68%) na semana 26, entretanto, oito pacientes receberam AEE, sendo descontinuados em três deles após o início do tratamento com eculizumabe.

No estudo de Fakhouri e colaboradores (2016), 40 (98%; IC95%: 87-100%) pacientes tiveram normalização da contagem de plaquetas em uma mediana de tempo de 8 dias (0-84). Houve melhora significativa na contagem de plaquetas em uma semana após o início do tratamento em relação à linha de base (mudança média:  $104 \pm 115 \times 10^9/L$ ), resultado que foi mantido até o final das 26 semanas ( $135 \pm 114 \times 10^9/L$ ;  $p < 0,001$ ). Com relação ao níveis de LDH, foi relatada normalização em 37 pacientes (90%; IC95% 77-97%) em uma média de 54 (2-146) dias. Houve normalização hematológica em 36 pacientes (88%; IC95%: 74-96%) por 26 semanas, em uma média de 55 (2-146) dias. Um total de 25 pacientes (61%; IC95%: 45-76%) tiveram uma melhora nos níveis de hemoglobina de pelo menos 2 g/dL na semana 26. A alteração média no nível de hemoglobina entre a linha de base e o final do estudo foi de  $3,3 \pm 3,2$  g/dL ( $p < 0,001$ ).



No estudo de Greenbaum *et al.* (2016), a média da taxa de intervenções para a resolução da MAT entre a linha de base e a semana 26 foi reduzida de 0,4 para zero eventos diários por paciente, respectivamente ( $p < 0,0001$ ); no dia 31 de estudo, TP/IP foi descontinuada nos 10 pacientes que necessitavam desse procedimento na linha de base. Normalização hematológica foi atingida em 18 pacientes (82%; 95% IC=60–95), após um tempo médio de 55 dias (1-153 dias). A normalização da contagem de plaquetas foi atingida por 21 pacientes (95%; IC 95%: 77-99%), após um tempo médio de 7 dias (1-80 dias). O eculizumabe foi associado a um aumento rápido e sustentado da contagem de plaquetas ( $p \leq 0,0001$ ). A normalização do LDH foi atingida em 18 pacientes (82%; IC95%: 60-95%), após um tempo médio de 48 dias (1-153 dias). Melhora na hemoglobina  $\geq 2$  g/dL foi alcançada por 15 pacientes (68%; IC95%: 45-86%)

Licht e colaboradores (2015) descreveram que, no estudo I, a normalização hematológica foi atingida por 15 pacientes (88%) nos pontos de corte de 1 e 2 anos, sendo que os dois pacientes que não atingiram a normalização hematológica retiraram-se do estudo dentro do período inicial de tratamento de 26 semanas. A mudança média da linha de base nos níveis de LDH foi de  $-129$  (DP= 61) U/L ( $p=0,0077$ ) com 26 semanas,  $-27$  (DP=42) U/L ( $p=0,0860$ ) com 1 ano e  $-205$  (DP=107) U/L ( $p=0,013$ ) no ponto de corte de 2 anos. A alteração média da linha de base nos níveis de hemoglobina foi de 37 (DP=26) g/L ( $P < 0,0001$ ) às 26 semanas, 32 (DP=23) g/L ( $p=0,0005$ ) com 1 ano e 36 (DP=31) g/L ( $p=0,0075$ ) no ponto de corte de 2 anos. Já no estudo II, a normalização hematológica foi alcançada por 18 pacientes (90%) em todos os três momentos. Dezesete pacientes mantiveram contagens plaquetárias normais e 14 mantiveram níveis normais de LDH ao longo do estudo. Ao final do tempo de acompanhamento de dois anos, 18 pacientes (90%) apresentaram normalização da contagem de plaquetas. Dezenove pacientes (95%) (incluindo aqueles com valores basais anormais) atingiram níveis normais de LDH. A alteração média (DP) da linha de base nos níveis de hemoglobina foi de 5 (DP=16) g/L ( $p=0,1751$ ) com 1 ano e 14 (DP=16) g/L ( $p=0,0044$ ) ao final de 2 anos.

Na coorte japonesa de Kato *et al.* (2019), a normalização hematológica foi alcançada em 7/18 pacientes (38,9%; IC95%: 17,3-64,3%). A normalização dos níveis de plaquetas foi alcançada em 13/23 pacientes (56,5%; IC95%: 34,5-76,8%), enquanto a normalização da LDH foi alcançada em 12/22 pacientes (54,5%; IC95%: 32,2–75,6%).

Ito e colaboradores (2019) descreveram que a normalização hematológica foi alcançada em 9/22 pacientes (40,9%; IC95%: 20,7–63,6%). A normalização de plaquetas foi



atingida em 18/23 pacientes (78,3%; IC95%: 56,3-92,5%). O nível médio de plaqueta plasmática foi de  $8,89 \times 10^4 / \mu\text{L}$  (DP=  $9,24 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) no início e  $27,9 \times 10^4 / \mu\text{L}$  (DP=  $14,0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) em 10 dias. O aumento médio de plaquetas do início a 10 dias de estudo foi de  $18,6 \times 10^4 / \mu\text{L}$  (DP=  $15,7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ; P < 0,001). A normalização da LDH foi alcançada em 12/25 pacientes (48,0%; IC95%: 27,8-68,7%). A média de LDH foi 1315 UI/L (DP= 1045) no início e 349 UI/L (DP= 202 UI/L) em 31 dias. A alteração média da LDH desde o início até 31 dias de estudo foi uma redução de 1201 UI/L (DP= 1185 UI/L; P = 0,001), embora os níveis de LDH em 92,6% (25/27) dos doentes tenham diminuído menos que 404 UI/L no final da observação.

Cavero *et al.* (2017) não relataram os dados de LDH ao final do acompanhamento.

A coorte de Fidan *et al.* (2018) não encontrou valores estatisticamente significativos para a taxa de remissão hematológica ao comparar o grupo que utilizou eculizumabe com o grupo que utilizou apenas troca de plasma e/ou infusão de plasma (79,6% contra 73,3%, respectivamente, p=0,418). A taxa de remissão hematológica na fase aguda para crianças com envolvimento neurológico foi de 93,1% no grupo eculizumabe, contra 63,6% no grupo controle (p = 0,054).

Zuber *et al.* (2012) relataram que em todos os sete pacientes da coorte mais os seis casos incluídos no estudo que receberam tratamento com eculizumabe para SHUa pós transplante renal as características hematológicas retornaram rapidamente ou permaneceram normais após o início da terapia.

#### ● **Desfechos renais**

Na RS de Rathbone e colaboradores (2013), a mudança média na TGF $\alpha$  em 26 semanas foi de 20 mL/min/1,73 m $^2$  (alcance médio=-1 a 98) e 5 mL/min/1,73 m $^2$  (alcance médio=-1 a 20) para os ensaios 1 e 2, respectivamente. Melhora na TGF $\alpha$   $\geq 15$  mL/min foi observada em 53% (IC95%: 28-77%) e 5% (IC95%: 0-25%) dos pacientes incluídos nos ensaios 1 e 2, respectivamente. Na fase de extensão do ensaio 2, a proporção de pacientes com função renal melhorada (TGF $\alpha$   $\geq 15$  mL/min/1,73 m $^2$ ) aumentou de 5% (semana 26) para 40% (semana 114). A média da alteração da TGF $\alpha$  de 7,1 mL/min/1,73 m $^2$  na semana 96 foi significativamente melhorada (p=0,05). Na fase de extensão do ensaio 1, houve melhora na TGF $\alpha$  (aumento de  $\geq 15$  mL/min/1,73 m $^2$ ), continuada por um período de 2 anos de seguimento em 10 de 17 pacientes (58%). No estudo retrospectivo, foi observada uma melhora na TGF $\alpha$  ( $\geq 15$  mL/min/1,73 m $^2$ ) em 53% dos pacientes (8 de 15). A média diária da taxa de intervenções de MAT no período pré-eculizumabe e pós-eculizumabe foi significativamente diferente (p<0,0001) na semana 26 para ambos os ensaios incluídos. Em



relação à fase de extensão do ensaio 2, a taxa de intervenção de MAT foi significativamente diferente ( $p < 0,0001$ ) da linha de base até a fase de extensão na semana 40. No estudo retrospectivo, nenhum paciente pediátrico precisou de novas diálises no período de tratamento com eculizumabe; foi observada melhora da taxa de intervenção diária de MAT, a qual foi menor durante o tratamento com eculizumabe em comparação com o período pré-eculizumabe. Houve melhora da proteinúria (diminuição  $\geq 1$  grau) em 80% dos pacientes na semana 114 da fase de extensão do ensaio 2. Na semana 100 da fase de extensão do ensaio 1, diminuição da proteinúria ( $\geq 1$  grau) foi detectada em sete de nove pacientes. Os ensaios 1 e 2 relataram melhora da DRC em  $\geq 1$  estágio, sendo que 59% (IC95%: 33-82%) e 35% (IC95%: 15-59%) dos pacientes tiveram melhora na função renal na semana 26, respectivamente. Na fase de extensão do ensaio 2, a melhora no estágio da DRC foi mantida, sendo que 35% dos pacientes atingiram melhora de  $\geq 1$  estágio de DRC na semana 40 e 60% na semana 114. Na fase de extensão do ensaio 1, houve melhora no estágio da DRC ( $\geq 1$  estágio) em 71% dos pacientes (semana 100). Houve decréscimo ( $\geq 25\%$ ) do nível sérico de creatinina em 55% dos pacientes na semana 114 da fase de extensão do ensaio 2. Na fase de extensão do ensaio 1, a diminuição da creatinina sérica ( $\geq 25\%$ ) foi alcançada em 75% dos pacientes.

No estudo de Fakhouri e colaboradores (2016), 22 pacientes (54%; IC95%: 37-69%) apresentaram melhoria na TFGe de  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> na semana 26. Melhoras significativas na TFGe da linha de base foram alcançadas na primeira semana ( $p < 0,05$ ) e foram mantidas durante as 26 semanas de tratamento; a mudança média da linha de base ao término do tratamento foi de  $29 \pm 24$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Na semana 26, o nível médio de creatinina sérica foi de  $1,7 \pm 0,8$  mg/dL. Com relação à melhora da DRC, 26 pacientes (63%) melhoraram em um ou mais estágios. Dos 24 pacientes em diálise no início do estudo, 20 (83%) interromperam a diálise, tendo 5 destes interrompido a diálise antes da dose inicial de eculizumabe. Na semana 26, um total de 6 pacientes (15%) estavam em diálise, em comparação com 19 (46%) no início da terapia com eculizumabe.

Greenbaum e colaboradores (2016) relataram um decréscimo no nível sérico de creatinina  $\geq 25\%$  em 16 pacientes (73%), após um tempo mediano de 21 dias (2-140 dias). Melhora na TFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> foi relatada em 19 pacientes (86%). Dentre 20 pacientes com DRC estágio  $> 2$ , 17 (77%) tiveram melhora  $\geq 1$  estágio. Nove de 11 pacientes (82%) em diálise na linha de base descontinuaram essa terapia durante o estudo, após uma mediana de 7 dias (4-15 dias;  $n = 8$ ); desses, um interrompeu a diálise antes de iniciar o



eculizumabe. Todos os 11 pacientes que não precisavam de diálise na linha de base permaneceram nesse status. Dois pacientes (9%) estavam recebendo diálise na semana 26.

Licht *et al.* (2015) relataram que uma comparação *ad hoc* em pares mostrou melhora adicional na TFGe entre os anos 1 e 2 no estudo I ( $p=0,0285$ ). No estudo II, não houve diferenças significativas entre as alterações da linha de base na TGF<sub>e</sub> no ano 2 em comparação com a semana 26 ou ano 1. A média absoluta (DP) de TGF<sub>e</sub> foi de 56 ( $\pm 30$ ) mL/min por 1,73m<sup>2</sup> no teste 1 e 40 ( $\pm 18$ ) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no estudo II ao final do período de 2 anos. No ensaio I, quatro dos cinco pacientes (80%) em diálise no início do tratamento interromperam o uso, incluindo um que interrompeu antes da primeira dose de eculizumabe, e três que descontinuaram em média 7,7 dias após o início do tratamento. Dois pacientes (11,8%) estavam em diálise no ponto de corte de 2 anos. No ensaio II, dos dois pacientes que necessitaram de diálise no início, um continuou a diálise no período de 2 anos e o outro recebeu diálise até o transplante renal. Não houve alterações no número de pacientes que tiveram transplantes no estudo I e nenhum paciente perdeu um enxerto renal existente. Durante o acompanhamento, um paciente do estudo II recebeu transplante renal porém nenhum paciente perdeu um enxerto renal existente entre os anos 1 e 2 do estudo.

Na coorte japonesa de Kato *et al.* (2019), uma diminuição  $\geq 25\%$  na creatinina sérica (SCr) foi alcançada em 16/28 pacientes (57,1%, IC95%: 37,2–75,5%). Uma melhora na TGF<sub>e</sub>  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> foi alcançada em 4/26 pacientes (15,4%; IC95%: 4,4-34-9%), e a a diálise foi descontinuada em 9 dos 17 pacientes que necessitaram do procedimento no início do estudo.

Já Ito e colaboradores (2019) relataram que a redução na SCr foi alcançada em 9/12 pacientes com mais de 2 anos (75,0%; IC95%: 42,8-94,5%), e oito dos 13 pacientes (61,5%) que receberam diálise no início do estudo foram capazes de descontinuar a diálise. Dos 5 pacientes restantes, 2 continuaram a diálise e 3 morreram.

Zuber *et al.*, (2012) relataram que o nível médio de creatinina  $\pm$  SD caiu de 295  $\pm$  171 para 135  $\pm$  69 $\mu$ mol/L ( $p=0,002$ ) durante os três meses subsequentes.



### 5.4.3. Desfechos de segurança

- **Eventos adversos (EA) e reações adversas (RA)**

Dentre os estudos que relataram desfechos de segurança, as mais frequentes foram hipertensão, diarreia, infecções do trato respiratório e urinário e distúrbios do sangue e sistema linfático (p. ex. leucopenia).

No estudo de Rathbone *et al.* (2013), hipertensão e infecção do trato respiratório superior foram os EA mais frequentes nos ensaios I e II. Cefaleia e diarreia também foram problemas frequentes experimentados pelos pacientes. Leucopenia afetou 16% dos pacientes, apesar de nenhuma infecção grave ter ocorrido durante o estudo. No estudo retrospectivo, febre e diarreia foram os EA mais frequentes. Infecção do trato respiratório superior também foi comum, sendo que 32% dos pacientes relataram esse EA enquanto recebia o eculizumabe.

Todos os pacientes do estudo de Fakhouri e colaboradores (2016) relataram pelo menos um EA, dentre os quais apenas 29% não foi relacionado ao tratamento. Houve relato de EA grave em 18 (44%) pacientes, um dos quais levou a uma descontinuação permanente do tratamento com eculizumabe no dia 98 (meningite meningocócica; sorogrupo desconhecido). Um EA grave de sepse meningocócica (sorogrupo B) foi relatado em um paciente, que foi internado e recuperado sem sequelas (o tratamento com eculizumabe não foi interrompido). Em ambos os casos de infecção meningocócica, os pacientes foram imunizados contra os sorogrupos A, C, W e Y, mas não receberam profilaxia antimicrobiana a longo prazo. Nenhuma morte ou evento de segurança inesperado ocorreu durante o estudo. Antes de receber a primeira dose de eculizumabe, níveis elevados de enzimas hepáticas foram observados em 40% dos pacientes. Ao fim do tratamento, a maioria dos pacientes apresentou normalização dos níveis enzimáticos (8% dos pacientes apresentavam níveis elevados de alanina transaminase e 3% apresentava níveis elevados de aspartato aminotransferase).

No estudo de Greenbaum *et al.* (2016), EA ocorreram em 20 pacientes, sendo a maioria de baixa a moderada gravidade. Os mais comuns febre, tosse, dor abdominal, diarreia e infecção do trato respiratório superior. Pelo menos um EA grave ocorreu em 13 pacientes (59%) e um deles (agitação de gravidade moderada) levou à descontinuação do tratamento. Não ocorreram mortes ou infecções meningocócicas.

No estudo de Licht e colaboradores (2015), todos os 37 pacientes relataram um ou mais eventos adversos. Ao final de 2 anos de acompanhamento, 17 pacientes (100%) no



estudo I e 12 pacientes (60%) no estudo II relataram graves eventos adversos. Desde a semana 26 até o final da fase de extensão de dois anos, não foram observadas toxicidades novas ou cumulativas. Não houve casos de infecção meningocócica em nenhum dos estudos. Um paciente morreu devido a complicações de uma hemorragia intestinal, embora não tenha sido relacionada ao uso do eculizumabe.

Ito e colaboradores (2015) relataram 24 reações adversas em 8 pacientes e 10 reações adversas graves em 4 pacientes. Três pacientes com menos de 1 ano de idade morreram, mas nenhuma das mortes foi considerada relacionada ao eculizumabe.

Em Kato *et al.*, (2019) foram descritas 33 RA em 13 doentes durante o tratamento com eculizumabe, dez RAs graves foram relatados em sete pacientes. Desses, a pneumonia foi a única RA grave relacionada à infecção. Nenhuma associação com eculizumabe foi avaliada nos quatro pacientes que morreram no estudo.

Cavero *et al.*, (2017) descreveram a ocorrência de infecções graves em dois pacientes transplantados durante a administração de eculizumabe (abscesso prostático e infecção por herpes zoster), os quais foram resolvidos com tratamento adequado, e associados ao tratamento imunossupressor.

Wijnsma e colaboradores (2017) relataram que, devido à descontinuação do tratamento logo após melhora dos sintomas, ao estreito monitoramento e à rápida reinicialização da terapia com eculizumabe em casos de recorrência, nenhuma sequela crônica foi detectada nos pacientes.

## **5.5. Qualidade da evidência**

### **5.5.1. Qualidade metodológica das RS incluídas**

Para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. Esse instrumento foi desenvolvido para avaliar a qualidade de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e/ou não-randomizados de intervenções em saúde. O AMSTAR 2 é composto por 16 itens que devem ser respondidos como “sim”, “sim parcialmente”, “não” e “não se aplica”, de forma que “sim” corresponde a um resultado positivo. Além disso, as recomendações de uso do instrumento preconiza que sete domínios apresentam maior criticidade: registro de protocolo (item 2), adequação da busca na literatura (item 4), justificativa para a exclusão de estudos individuais (item 7), avaliação do risco de viés (item 9), adequação da meta-análise (item 11), consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (item 13)



e avaliação da presença e do impacto do risco de viés (item 15). A confiança em relação aos resultados pode ser categorizada em alta, moderada, baixa e criticamente baixa, de acordo com o número de respostas negativas dadas a itens críticos e aos demais itens (SHEA, 2017). A avaliação das RS incluídas, segundo o AMSTAR-2, está sintetizada no quadro 9.

**Quadro 9:** Parâmetros para avaliação a qualidade das revisões sistemáticas incluídas, segundo AMSTAR 2.

Item	Atendido?	
	Rathbone <i>et al.</i> (2013)	Mukherjee <i>et al.</i> (2018)
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	SIM	SIM
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	SIM	NÃO
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM	SIM
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	SIM	SIM
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	SIM	SIM
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	SIM	SIM
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	NÃO	NÃO
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	NÃO	NÃO
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	SIM PARCIALMENTE	SIM
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO
11. Se a metanálise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA
12. Se a metanálise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	SIM	SIM
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	NÃO	NÃO
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	SIM	SIM



Na avaliação da qualidade metodológica da RS conduzida por Rathbone *et al.* (2013), a maior parte dos itens foi respondida positivamente. Entretanto, um item crítico foi respondido como “sim, parcialmente” (item 9: o risco de viés foi avaliado apenas para os estudos prospectivos incluídos na revisão) e o outro de forma negativa (item 7: os autores não forneceram os motivos de exclusão dos estudos potenciais). Os itens 11, 12 e 15 foram respondidos como “não se aplica”, pois eles se referem a realização de uma síntese quantitativa dos resultados, análise não realizada na RS. Um dos autores da revisão recebeu benefícios da *Alexion Pharmaceuticals*, indústria fabricante do eculizumabe; os demais autores não declararam conflitos de interesse. A confiança em relação aos resultados da revisão pode ser considerada como criticamente baixa.

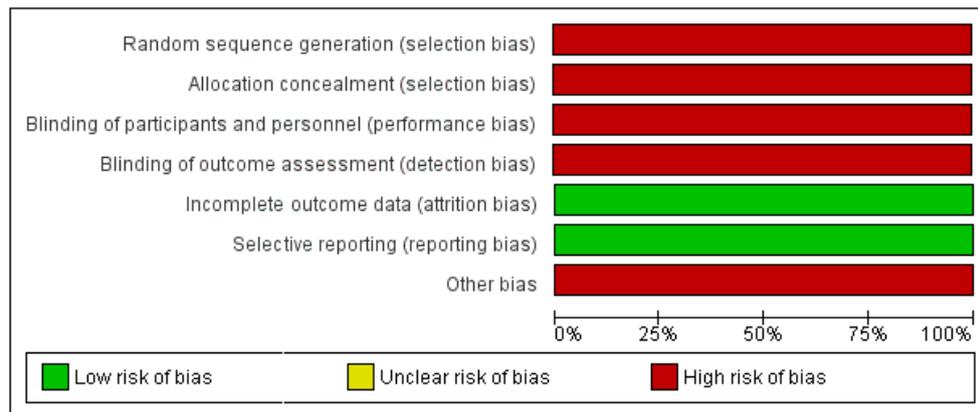
Na avaliação da qualidade da RS conduzida por Mukherjee *et al.* (2018), a maior parte dos itens foi respondida positivamente. Entretanto, dois itens críticos foram respondidos de forma negativa (item 2: os autores não relataram se foi registrado um protocolo antes da realização da RS; item 7: os autores não forneceram os motivos de exclusão dos estudos potenciais). Os itens 11, 12 e 15 foram respondidos como “não se aplica”, pois eles se referem a realização de uma síntese quantitativa dos resultados, análise não realizada na RS. A confiança em relação aos resultados da revisão pode ser considerada como criticamente baixa.

#### **5.5.2. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos de fase II**

Para avaliação dos ensaios clínicos de fase II incluídos neste relatório, foi utilizada a ferramenta Risco de Viés da Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011). Todos os ensaios incluídos foram considerados como “alto risco de viés” em cinco dos sete critérios avaliados pela ferramenta. Os motivos para essa classificação estão demonstrados na figura 3.



**Figura 3.** Avaliação dos ensaios clínicos de fase II pela ferramenta Risco de Viés da Cochrane



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fakhouri_2016	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Greenbaum_2016	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Licht_2015	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖

### 5.5.3. Qualidade metodológica dos estudos de coorte

Para os estudos de coorte foi utilizada a escala Newcastle-Ottawa. A escala usa um sistema de pontuação por estrelas para julgar os estudos em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica, sendo nove estrelas a pontuação máxima (WELLS et al, 2009). A avaliação das coortes incluídas, segundo a escala Newcastle-Ottawa, está sintetizada no quadro 10.



**Quadro 10.** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros		Kato et al. (2019)	Ito et al. (2018)	Fidan et al. (2018)	Çakar et al. (2018)	Cavero et al. (2017)	Wijnsma et al. (2017)	Zuber et al. (2012)
Seleção	1	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-
	3	*	*	*	*	*	*	*
	4	*	*	-	*	*	-	-
Comparabilidade	5	*	*	-	-	*	-	-
Desfecho	6	*	*	-	-	*	-	*
	7	*	*	*	*	*	*	-
	8	*	*	*	-	*	*	-
Total		6	6	3	3	6	3	2

## 5.6. Conclusão sobre as evidências selecionadas

Atualmente, as evidências sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes. Após busca sistemática na literatura, foram encontrados 12 estudos, sendo duas RS de ensaios clínicos fase II, três ensaios clínicos fase II e sete estudos observacionais do tipo coorte retrospectiva.

Na RS de Mukherjee et al. (2018), o único desfecho avaliado foi a qualidade de vida, sendo que o eculizumabe melhorou de forma significativa a QVRS. Na RS de Rathbone *et al.* (2013), o eculizumabe se mostrou pouco eficaz em controlar a MAT, visto que apenas 65% dos pacientes alcançaram resposta completa à MAT, principal desfecho de eficácia, no estudo com resultados mais satisfatórios dentre aqueles incluídos na revisão. Mais de 80% dos pacientes atingiram status livre de MAT e o medicamento foi efetivo na melhoria dos demais parâmetros hematológicos. No entanto, pequena proporção de pacientes teve melhora significativa da função renal. Ambas as RS foram consideradas de baixa qualidade, principalmente por fazerem uma síntese qualitativa de ensaios clínicos fase II, não-controlados, não-randomizados e de pequeno tamanho amostral, delineamento de estudo que torna incertas as inferências sobre os seus resultados. A RS de Rathbone *et al.* (2013) foi financiada pela indústria fabricante do eculizumabe.

Ainda não foram realizados ECR para avaliar a eficácia e a segurança do eculizumabe no tratamento da SHUa. Os ensaios clínicos incluídos neste relatório são de



fase II, não-controlados, não randomizados e de pequeno tamanho amostral. No ensaio de Fakhouri *et al.* (2016) e de Licht *et al.* (2015), o eculizumabe se mostrou efetivo em controlar a MAT, melhorar os parâmetros hematológicos e a função renal de pacientes adultos. No ensaio de Greenbaum *et al.* (2016), em que foram incluídos pacientes pediátricos, apenas 64% dos participantes alcançaram resposta completa à MAT; o medicamento foi eficaz para a melhoria da maior parte dos desfechos hematológicos e renais. Todos os ensaios clínicos foram considerados como sujeitos a alto risco de viés e foram financiados pela indústria fabricante do eculizumabe.

Dentre os estudos do tipo coorte incluídos neste relatório, a proporção máxima de pacientes que atingiu resposta completa à MAT foi de 78%. Para os desfechos hematológicos, os resultados foram variáveis, sendo que não houve diferença estatística quanto à remissão hematológica no único estudo em que foi utilizado um grupo controle. A proporção de pacientes com melhora da função renal foi pequena na maioria das coortes incluídas. Todas as coortes foram classificadas com qualidade metodológica baixa devido à ausência de braço comparador relevante para a questão de pesquisa proposta, pequeno número amostral e baixa validade interna e externa.

Em relação à segurança, poucos estudos incluídos neste relatório descreveram os EA aos medicamentos de maneira detalhada. Na maior parte das vezes, são relatados apenas os EA que ocorreram em mais de 10% dos pacientes incluídos. Dessa forma, os eventos raros, porém graves, podem não ter sido descritos. Entre os EA relatados, os mais comuns foram hipertensão, diarreia, infecções do trato respiratório e urinário e distúrbios do sangue e sistema linfático. Foram relatadas as seguintes reações adversas graves: sepsis meningocócica, agitação, pneumonia, abscesso prostático e infecção por herpes zoster.

Diante do exposto, as evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e a segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são escassas e de baixa qualidade. Além disso, apesar dos pacientes pediátricos corresponderem a 60% dos pacientes afetados com SHUa, esse grupo etário não foi incluído na maioria dos estudos. Portanto, as amostras dos estudos são pouco representativas da população com SHUa. Dessa forma, não é possível concluir de maneira satisfatória sobre a eficácia e segurança do eculizumabe para a SHUa, sendo necessária a realização de estudos adicionais.



## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 6.1. Estimativa de custo do tratamento

Para estimar o custo do tratamento, foi considerada a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA (frasco-ampola de 30 ml, com solução injetável de 10 mg/mL, o que corresponde a 300 mg por frasco) e o valor de R\$ 12.274,83 por frasco (menor valor pago pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais, BRASIL, 2018a). Considerou-se como esquema terapêutico a posologia descrita em bula (quadros 11 e 12). Estabeleceu-se que não haveria fracionamento de doses e, também, não haveria terapia concomitante com TP e/ou IP.

**Quadro 11.** Estimativa de custo do tratamento de SHUa para pacientes adultos

Posologia	Custo no 1º ano de tratamento		Custo a partir 2º ano de tratamento	
	Número de frascos	Custo total (Reais)	Número de frascos	Custo total (Reais)
<b>Fase inicial</b> 900 mg por semana por 1 mês (12 frascos) <b>Fase de manutenção</b> 1200 mg na 5ª semana (4 frascos) 1200 mg a cada duas semanas (8 frascos/mês)	104	1.276.582,32	96	1.178.383,68



**Quadro 12.** Estimativa de custo do tratamento de SHUa para pacientes pediátricos

Faixa de peso (Kg)	Posologia	Custo no 1º ano de tratamento		Custo a partir 2º ano de tratamento	
		Número de frascos	Custo total (Reais)	Número de frascos	Custo total (Reais)
≥40	<b>Fase inicial</b> 900 mg por semana por 1 mês (12 frascos) <b>Fase de manutenção</b> 1200 mg na 5ª semana (4 frascos) 1200 mg a cada duas semanas (8 frascos/mês)	104	1.276.582,32	96	1.178.383,68
30 a <40	<b>Fase inicial</b> 600 mg por semana por 2 semanas (4 frascos) <b>Fase de manutenção</b> 900 mg na 3ª semana (3 frascos) 900 mg a cada duas semanas (6 frascos/mês)	73	896.062,59	72	883.787,76
20 a <30	<b>Fase inicial</b> 600 mg por semana por 2 semanas (4 frascos) <b>Fase de manutenção</b> 600 mg na 3ª semana (2 frascos) 600 mg a cada duas semanas (4 frascos/mês)	50	613.741,50	48	589.191,84
10 a <20	<b>Fase inicial</b> 600 mg por na 1ª semana (2 frascos) <b>Fase de manutenção</b> 300 mg na 2ª semana (1 frasco) 300 mg a cada duas semanas (2 frascos/mês)	25	306.870,75	24	294.595,92
5 a <10	<b>Fase inicial</b> 300 mg por na 1ª semana (1 frasco) <b>Fase de manutenção</b> 300 mg na 2ª semana (1 frasco) 300 mg a cada três semanas (1 frasco/mês)	13	159.572,79	12	147.274,96



Também foram calculados os custos adicionais referentes à imunização meningocócica para os sorotipos A, C, Y, W135 e B, medida preventiva exigida em bula para o uso do medicamento). Para isso, foi consultado o Painel de Preços do Ministério do Planejamento em 12 de março de 2019. Foram utilizados os menores valores encontrados para a imunização do sorotipo ACYW e do sorotipo B, sendo iguais a R\$221.25 e R\$319.38, respectivamente.

## **6.2. Análise do impacto orçamentário**

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o SUS da incorporação do eculizumabe para o tratamento de pacientes com SHUa, foi realizada uma análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos à aquisição do eculizumabe e ao uso da vacina meningocócica.

Devido à falta de dados de prevalência, não foi possível calcular o impacto orçamentário estratificado por cada uma das faixas de peso corporal previstas na bula. Portanto, para os pacientes pediátricos, foi utilizada a média do custo das diferentes faixas de peso, a qual totalizou em R\$ 650,565.99 para o primeiro ano de tratamento e em R\$ 618,646.83 a partir do segundo ano.

Para o cálculo do número de pacientes com SHUa a serem tratados no primeiro ano com eculizumabe, foi considerada a prevalência máxima e mínima de 5,5 e 2,7 casos por milhão de habitantes, respectivamente, e a proporção de casos entre adultos e crianças como sendo de 40 e 60% respectivamente (NICE, 2015). Em relação aos anos subsequentes, o número de pacientes com SHUa foi calculado pelo número de pacientes no ano anterior, acrescido do número de novos casos, com base na incidência de 0,4 casos por milhão de habitantes (NICE, 2015), também ponderada pela proporção de casos entre crianças e adultos. As estimativas da população brasileira foram retiradas do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2018) (Quadro 13).



**Quadro 13** - Estimativa da população adulta e pediátrica a ser tratada numa projeção de cinco anos

Ano	População Brasileira	Novos casos de SHUa em adultos	Total de casos com SHUa em adultos máximo/mínimo*	Novos casos de SHUa em crianças	Total de casos com SHUa em crianças máximo/mínimo*
2019	210.147.125	-	462/227	-	693/340
2020	211.755.692	34	496/261	51	744/391
2021	213.317.639	34	530/295	51	796/442
2022	214.828.540	34	565/329	52	847/494
2023	216.284.269	35	599/364	52	899/546

\*considerando valores máximos e mínimos de prevalência como 2,7 e 5,5 casos por milhão de habitantes, respectivamente, segundo NICE

Atualmente, não existem alternativas terapêuticas curativas para o tratamento da SHUa. Dessa forma, foram considerados três cenários de difusão da tecnologia, sendo o primeiro no qual todos os pacientes com SHUa utilizarão o eculizumabe e os demais cenários com *market share* variando de 30 a 50% e de 50 a 70% (Quadro 14).

**Quadro 14:** *Market Share* nos três cenários propostos

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Cenário 1</b>	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário 2</b>	30%	35%	40%	45%	50%
<b>Cenário 3</b>	50%	55%	60%	65%	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. Foram padronizadas quatro bases de custos para os frascos do eculizumabe (Quadro 15, 16, 17 e 18).



**Quadro 15:** Impacto orçamentário para adultos com base na prevalência máxima em reais

	2019	2020	2021	2022	2023	Total em 5 anos
<b>Cenário 1: Market Share 100%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	590.194.229,62	43.251.771,61	43.570.804,24	43.879.410,56	44.176.747,82	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	544.794.673,50	584.719.385,75	624.938.589,67	665.442.660,95	-
<b>Custos adicionais</b>	249.946,05	18.317,04	18.452,15	18.582,84	18.708,76	-
<b>Custo total</b>	590.444.175,67	588.064.762,15	628.308.642,14	668.836.583,07	709.638.117,54	<b>3.185.292.280,56</b>
<b>Cenário 2: Market Share de 30 a 50%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	177.058.268,89	15.138.120,06	17.428.321,70	19.745.734,75	22.088.373,91	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	190.678.135,72	233.887.754,30	281.222.365,35	332.721.330,48	-
<b>Custos adicionais</b>	74.983,81	6.410,96	7.380,86	8.362,28	9.354,38	-
<b>Custo total</b>	177.133.252,70	205.822.666,75	251.323.456,86	300.976.462,38	354.819.058,77	<b>1.290.074.897,46</b>
<b>Cenário 3: Market Share de 50 a 70%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	295.097.114,81	23.788.474,39	26.142.482,54	28.521.616,86	30.923.723,48	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	299.637.070,42	350.831.631,45	406.210.083,28	465.809.862,67	-
<b>Custos adicionais</b>	124.973,02	10.074,37	11.071,29	12.078,85	13.096,13	-
<b>Custo total</b>	295.222.087,84	323.435.619,18	376.985.185,28	434.743.778,99	496.746.682,28	<b>1.927.133.353,57</b>



**Quadro 16:** Impacto orçamentário para adultos com base na prevalência mínima

	2019	2020	2021	2022	2023	Total em 5 anos
<b>Cenário 1: Market Share 100%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	289.731.712,72	43.251.771,61	43.570.804,24	43.879.410,56	44.176.747,82	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	267.444.657,90	307.369.370,15	347.588.574,07	388.092.645,35	-
<b>Custos adicionais</b>	122.700,79	18.317,04	18.452,15	18.582,84	18.708,76	-
<b>Custo total</b>	289.854.413,51	310.714.746,55	350.958.626,54	391.486.567,47	432.288.101,94	<b>1.775.302.456,00</b>
<b>Cenário 2: Market Share de 30 a 50%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	86.919.513,82	15.138.120,06	17.428.321,70	19.745.734,75	22.088.373,91	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	93.605.630,26	122.947.748,06	156.414.858,33	194.046.322,68	-
<b>Custos adicionais</b>	36.810,24	6.410,96	7.380,86	8.362,28	9.354,38	-
<b>Custo total</b>	86.956.324,05	108.750.161,29	140.383.450,62	176.168.955,36	216.144.050,97	<b>728.402.942,29</b>
<b>Cenário 3: Market Share de 50 a 70%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	144.865.856,36	23.788.474,39	26.142.482,54	28.521.616,86	30.923.723,48	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	147.094.561,84	184.421.622,09	225.932.573,14	271.664.851,75	-
<b>Custos adicionais</b>	61.350,39	10.074,37	11.071,29	12.078,85	13.096,13	-
<b>Custo total</b>	144.927.206,76	170.893.110,60	210.575.175,92	254.466.268,85	302.601.671,36	<b>1.083.463.433,49</b>



**Quadro 17:** Impacto orçamentário para crianças com base na prevalência máxima

	2019	2020	2021	2022	2023	Total em 5 anos
<b>Cenário 1: Market Share 100%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	451.158.088,99	33.062.652,34	33.306.528,24	33.542.434,03	33.769.725,50	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	429.022.613,96	460.463.090,98	492.135.478,46	524.032.197,32	-
<b>Custos adicionais</b>	374.919,07	27.475,56	27.678,22	27.874,26	28.063,14	-
<b>Custo total</b>	451.533.008,06	462.112.741,85	493.797.297,44	525.705.786,75	557.829.985,96	<b>2.490.978.820,07</b>
<b>Cenário 2: Market Share de 30 a 50%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	135.347.426,70	11.571.928,32	13.322.611,30	15.094.095,31	16.884.862,75	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	150.157.914,89	184.185.236,39	221.460.965,31	262.016.098,66	-
<b>Custos adicionais</b>	112.475,72	9.616,44	11.071,29	12.543,42	14.031,57	-
<b>Custo total</b>	135.459.902,42	161.739.459,65	197.518.918,98	236.567.604,04	278.914.992,98	<b>1.010.200.878,06</b>
<b>Cenário 3: Market Share de 50 a 70%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	225.579.044,50	18.184.458,79	19.983.916,94	21.802.582,12	23.638.807,85	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	235.962.437,68	276.277.854,59	319.888.061,00	366.822.538,12	-
<b>Custos adicionais</b>	187.459,54	15.111,56	16.606,93	18.118,27	19.644,20	-
<b>Custo total</b>	225.766.504,03	254.162.008,02	296.278.378,46	341.708.761,39	390.480.990,17	<b>1.508.396.642,08</b>



**Quadro 18:** Impacto orçamentário para crianças com base na prevalência mínima

	2019	2020	2021	2022	2023	Total em 5 anos
<b>Cenário 1: Market Share 100%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	221.477.607,32	33.062.652,34	33.306.528,24	33.542.434,03	33.769.725,50	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	210.611.101,40	242.051.578,42	273.723.965,90	305.620.684,76	-
<b>Custos adicionais</b>	184.051,18	27.475,56	27.678,22	27.874,26	28.063,14	-
<b>Custo total</b>	221.661.658,50	243.701.229,29	275.385.784,88	307.294.274,19	339.418.473,40	<b>1.387.461.420,27</b>
<b>Cenário 2: Market Share de 30 a 50%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	66.443.282,20	11.571.928,32	13.322.611,30	15.094.095,31	16.884.862,75	-
<b>Custo no 2º ano</b>	0,00	73.713.885,49	96.820.631,37	123.175.784,65	152.810.342,38	-
<b>Custos adicionais</b>	55.215,35	9.616,44	11.071,29	12.543,42	14.031,57	-
<b>Custo total</b>	66.498.497,55	85.295.430,25	110.154.313,95	138.282.423,39	169.709.236,70	<b>569.939.901,84</b>
<b>Cenário 3: Market Share de 50 a 70%</b>						
<b>Custo no 1º ano</b>	110.738.803,66	18.184.458,79	19.983.916,94	21.802.582,12	23.638.807,85	-
<b>Custos adicionais</b>	0,00	115.836.105,77	145.230.947,05	177.920.577,83	213.934.479,33	-
<b>Custo no 2º ano</b>	92.025,59	15.111,56	16.606,93	18.118,27	19.644,20	-
<b>Custo total</b>	110.830.829,25	134.035.676,11	165.231.470,93	199.741.278,22	237.592.931,38	<b>847.432.185,89</b>

**Quadro 19:** Quadro síntese do impacto orçamentário em cinco anos para crianças e adultos, considerando as respectivas prevalências mínimas e máximas

Market Share	Adultos		Crianças	
	Prevalência máxima	Prevalência Mínima	Prevalência máxima	Prevalência Mínima
100%	3.185.292.280,56	1.775.302.456,00	2.490.978.820,07	1.387.461.420,27
30 a 50 (%)	1.290.074.897,46	728.402.942,29	1.010.200.878,06	569.939.901,84
50 a 70 (%)	1.927.133.353,57	1.083.463.433,49	1.508.396.642,08	847.432.185,89



### 6.3 Limitações do impacto orçamentário

As seguintes limitações devem ser levadas em consideração na avaliação do impacto orçamentário:

- Pacientes em uso concomitante de terapia plasmática necessitam eventualmente de doses suplementares de eculizumabe, as quais variam de acordo com a última dose do medicamento e com o tipo de terapia plasmática (TP ou IP) utilizada. Além disso, as doses suplementares devem ser administradas a cada ciclo de terapia plasmática.
- Não foram incluídos os custos referentes ao diagnóstico de SHUa, nem os custos envolvidos na administração do medicamento.
- Não foi possível calcular a proporção de pacientes pediátricos em cada faixa de peso corporal, por isso, foi realizada uma média simples dos custos entre elas.
- Dependendo da condição clínica do paciente, pode ser necessário o uso de antimicrobianos, cujos valores também não foram incluídos no impacto.

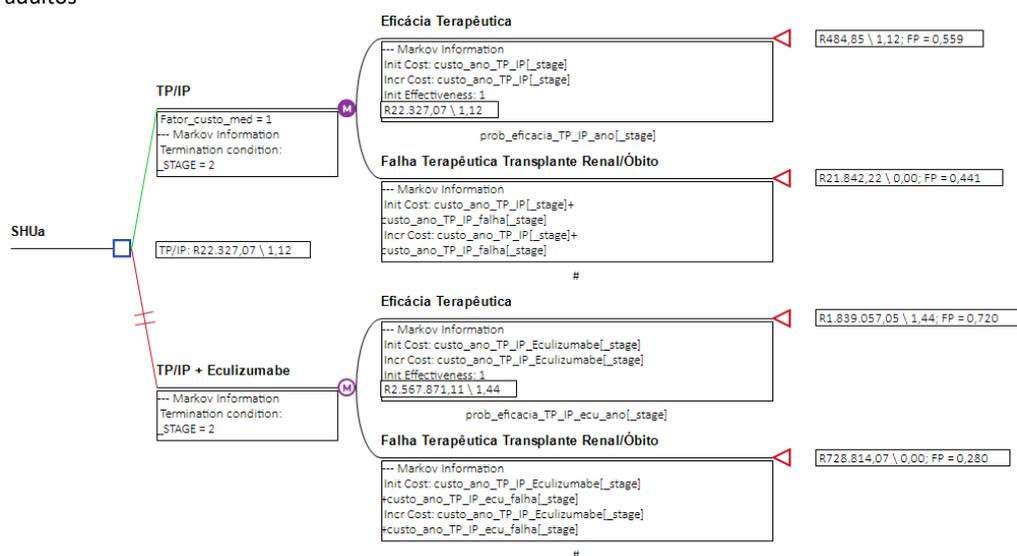
Diante dessas limitações, os custos envolvidos no tratamento com o eculizumabe podem ter sido subestimados.



## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi elaborada uma avaliação econômica baseada no modelo de Markov para analisar a relação de custo-efetividade do eculizumabe em comparação com a terapia de suporte convencional (TP/IP) em pacientes adultos (Figura 3) com SHUa.

Figura 3: Modelo de Markov para comparar a custo-efetividade entre eculizumabe e cuidado convencional em adultos



Foi adotada a perspectiva do SUS, considerando-se que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O horizonte temporal adotado foi de dois anos, contemplando tanto a fase inicial quanto a fase de manutenção do tratamento, conforme posologia prevista em bula.

O desfecho de eficácia terapêutica considerado foi a remissão completa de MAT (remissão hematológica e remissão renal). Foi considerado como falha terapêutica a falência renal aguda (transplante renal e/ou hemodiálise) e/ou óbito. Os dados foram retirados de uma coorte que avaliou a efetividade da terapia plasmática (TP/IP) no tratamento da SHUa (NORIS, 2010) e de uma análise *post hoc* dos resultados agrupados de quatro ensaios clínicos fase II que avaliaram a eficácia do eculizumabe para a SHUa (LEGENDRE, 2018).

As estimativas de gasto com a terapia plasmática e com a falência terapêutica de ambos os braços foi realizada a partir de dados obtidos no SIGTAP (Quadro 20).



**Quadro 20:** Custos envolvidos na terapia plasmática e na falência terapêutica

Procedimento	Código	Custo (reais)
Transplante de rim (doador falecido)	05.05.02.009-2	27.622,66
Transplante de rim doador vivo)	05.05.02.010-6	21.238,82
Hemodiálise pediátrica	03.05.01.020-4	353,88
Hemodiálise contínua	03.05.01.004-2	265,41
Aférese terapêutica (ambulatorial)	03.06.02.001-7	180,00
Aférese terapêutica (hospitalar)	03.06.02.001-7	17,04

Para a terapia plasmática (aférese terapêutica), foi considerado o uso contínuo, com uma frequência de cinco ciclos semanais, segundo informação obtida em consulta com especialista. Foi utilizada a média dos valores para o procedimento ambulatorial e hospitalar (R\$98,52), totalizando um custo anual de R\$25.615,20. Em relação à hemodiálise, também foi considerada a realização contínua, com uma frequência de três vezes a cada semana, segundo informação obtida em consulta com especialista, o que totalizou um custo anual de R\$41.403,96 para adultos. Para o transplante renal, foi realizada a média dos custos utilizando doador vivo e doador falecido (R\$24.430,74). Considerou-se a realização de um transplante por ano, de acordo com as características do cenário brasileiro.

Para o custo do tratamento com eculizumabe, foi considerado o valor de R\$ 12.274,83 (menor valor pago pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais) por frasco, apresentação farmacêutica do medicamento e as posologias previstas em bula. O valor para adultos totalizou R\$ 1.276.582,32 no primeiro ano e R\$1.178.383,68 no segundo ano.

Em um horizonte temporal de dois anos, a avaliação econômica de custo-efetividade projeta um custo médio de tratamento com a terapia de suporte convencional no SUS de R\$ 22.327,07 reais, enquanto o custo do tratamento com eculizumabe seria de R\$ 2.567.871,11 reais. A eficácia, medida em remissão completa de MAT, foi de 1,12 anos no cuidado convencional e de 1,44 com o uso de eculizumabe. A razão de custo-efetividade incremental foi de 7.905.416,28 reais por ano livre de MAT (Quadro 21).



**Quadro 21:** Custo-efetividade de eculizumabe em comparação com o a terapia de suporte convencional em horizonte temporal de dois anos

<b>Estratégia</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo Incremental</b>	<b>Eficácia (status livre de MAT)</b>	<b>Eficácia incremental</b>	<b>RCEI</b>
Terapia de suporte convencional	22.327,07	-	1,12	-	-
Eculizumabe	2.567.871,11	2.545.544,04	1,44	0,32	7.905.416,28

MAT: microangiopatia trombótica; RCEI: relação de custo-efetividade incremental



## 8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Care and Excellence* (NICE), do Reino Unido, recomenda a incorporação da tecnologia para o tratamento da SHUa nas seguintes condições: coordenação do uso de eculizumabe por meio de um sistema de monitoramento de centros especializados para registrar o número de pessoas com diagnóstico e em uso de eculizumabe, bem como o regime posológico e duração do tratamento; elaboração de um protocolo clínico nacional para uso do medicamento; e um programa de pesquisa com métodos robustos para avaliar a necessidades de manutenção da dose e interrupção do tratamento.

Já a agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou em 2013 a não incorporação do eculizumabe para tratamento da SHUa, alegando que o benefício clínico do eculizumabe não pôde ser adequadamente estabelecido com a evidência apresentada. Com relação ao tratamento pós-transplante de pacientes com SHUa, o CADTH considerou que nenhuma literatura relevante foi identificada em quanto à eficácia clínica da terapia com eculizumabe ao longo da vida ou a longo prazo.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomendou a incorporação do eculizumabe na relação de medicamentos do NHS Escócia sob a justificativa de que a empresa solicitante não apresentou uma análise econômica suficientemente robusta e a justificativa do custo do tratamento em relação a seus benefícios para a saúde não foi suficiente para aceitação pela SMC.

A agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou a inclusão do medicamento para tratamento de pacientes com SHUa que atendessem aos critérios estabelecidos, ressaltando a baixa quantidade de informações clínicas sobre o uso prolongado do medicamento e estabeleceu critérios para iniciar, continuar e reiniciar o tratamento medicamentoso, refletindo princípios de boa prática médica.



## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da SHUa. Utilizaram-se na busca os termos “hemolytic-uremic syndrome” e “haemolytic uraemic syndrome”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 a 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não se considerou o eculizumabe, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da ANVISA, *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, foram detectados **três potenciais medicamentos** para SHUa no horizonte considerado nesta análise (Quadro 22). Além desses potenciais novos medicamentos, o laboratório Amgen está desenvolvendo o eculizumabe biossimilar, que está em fase 3 de pesquisa clínica para a indicação.

**Quadro 22:** Alternativas terapêuticas para SHUa que estão no horizonte tecnológico

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para SHUa
Ravulizumabe	Inibição do fator C5 do Sistema Complemento	Subcutânea	• Fase 3 <sup>a,b</sup>	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro  <b>FDA</b> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Narsoplimabe	Inibição de MBL-serina protease-2	Intravenosa; subcutânea	• Fase 3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Nomacopan	Inibição do fator C5 do Sistema Complemento	Subcutânea	• Fase 3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro

**Fontes:** [www.Anvisa.gov.br](http://www.Anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 26/06/2019.**

**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; MBL – *Mannan-binding lectin*.

Recrutando;

<sup>b</sup> Ativo, não recrutando.



## 10. IMPLEMENTAÇÃO

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização do eculizumabe aumenta a suscetibilidade dos pacientes a infecção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Esses pacientes podem estar em risco de contrair a doença devido a sorotipos pouco frequentes, apesar de poder ocorrer doença meningocócica devido a qualquer um dos sorotipos. No sentido de reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber eculizumabe, a menos que o risco de atrasar a terapêutica ultrapasse os riscos de desenvolver uma infecção meningocócica. Os pacientes que sejam tratados com eculizumabe em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 e B onde disponível, na prevenção dos sorotipos meningocócicos patogênicos mais comuns. Os pacientes devem ser vacinados ou revacinados de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais. A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infecção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Todos os pacientes devem ser monitorizados para a detecção de sinais precoces de infecção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infecção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e as medidas a tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com eculizumabe com os pacientes.

O tratamento deverá ser administrado pelo médico ou outro profissional de saúde (enfermeiro ou farmacêutico), através da infusão de uma solução de diluição do conteúdo do frasco do medicamento por meio de um cateter, via intravenosa. É aconselhável que o início do tratamento, a chamada fase inicial, prolongue-se por 4 semanas e que seja seguida por uma fase de manutenção. Após a infusão, o paciente deve ficar sob observação durante uma hora. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração do eculizumabe, a infusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da infusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas em adultos e adolescentes e quatro horas em crianças com menos de 12 anos.



## **11. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

As evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia e da segurança do eculizumabe para o tratamento da SHUa são incipientes, visto que ainda não foram conduzidos ECR para esse cenário. Os estudos disponíveis são ensaios clínicos de fase II e coortes retrospectivas, com pequeno tamanho amostral, sem braço comparador e baixa qualidade metodológica, além de revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase II.

A maior parte dos estudos não inclui crianças, população em que há uma maior prevalência e incidência da doença. Os eventos adversos não foram adequadamente descritos na maioria deles, o que não permite concluir sobre a segurança do medicamento. Os estudos também não relatam satisfatoriamente a proporção de pacientes que evoluiu para desfechos de falha do tratamento com o eculizumabe, como a falência renal, a necessidade de realização de terapia substitutiva e de transplante renal. Ademais, não foram abordadas as diferenças de eficácia do medicamento de acordo com a mutação genética relacionada à SHUa.

É importante, ainda, considerar o valor extremamente elevado do eculizumabe e a complexidade envolvida na sua administração, que demanda infraestrutura e recursos humanos capacitados. Diante das incertezas quanto à eficácia e segurança do medicamento, é fundamental avaliar se os resultados que ele fornece são suficientes para justificar tais custos.



## **12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 79ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2019, recomendou a não incorporação no SUS de eculizumabe para o tratamento de pacientes com SHUa. A partir das evidências encontradas, existem incertezas sobre a eficácia e a efetividade do eculizumabe, ao mesmo tempo em que o seu uso foi associado a uma alta frequência de reações adversas graves. O diagnóstico da SHUa é incerto e um dos principais exames necessários ao diagnóstico diferencial da doença não está disponível no SUS. Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas.



## **13. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 40 foi realizada entre os dias 24/07/2019 e 12/08/2019. Foram recebidas 1280 contribuições, sendo 280 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1000 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes: a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes: a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas, com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### **13.1 Contribuições técnico-científicas**

Das 278 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 54 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Entretanto, grande parte das contribuições consistiu em relatos de experiência clínica e opinião sobre o uso da tecnologia.



### Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições de cunho técnico-científico foi de pessoa física (83,1%), predominando profissionais de saúde (73,0%) e familiares, amigos ou cuidadores (6,8%). Com relação às contribuições de pessoa jurídica, a maioria dos participantes representava instituições de saúde (n=30) (Tabela 1).

TABELA [1] – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº [40] DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
<b>Pessoa física</b>	<b>231 (83,1)</b>
Paciente	1 (0,3)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	19 (6,8)
Profissional de saúde	203 (73,0)
Interessado no tema	8 (2,9)
<b>Pessoa jurídica</b>	<b>47 (16,9)</b>
Empresa	2 (0,7)
Instituição de ensino	5 (1,8)
Instituição de saúde	30 (10,8)
Secretaria Estadual de Saúde	2 (0,7)
Secretaria Municipal de Saúde	2 (0,7)
Sociedade médica	4 (1,4)
Outra	2 (0,7)



TABELA [2] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [40] POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	167 (72,3)
Masculino	64 (27,7)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (1,3)
Branco	178 (77,1)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	42 (18,2)
Preto	8 (3,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	8 (3,5)
25 a 39 anos	127 (55,0)
40 a 59 anos	80 (34,6)
60 anos ou mais	16 (6,9)
Regiões brasileiras	
Norte	2 (0,7)
Nordeste	31 (11,2)
Sul	81 (29,1)
Sudeste	149 (53,6)
Centro-oeste	15 (5,4)

### Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 85 alusivas às evidências clínicas sobre o medicamento eculizumabe. Foram 84 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec e uma parcialmente a favor. No entanto, foram analisadas apenas 78 contribuições, visto que elas apresentavam argumentações técnico-científicas. Parte dessas contribuições (23) tratava-se de relatos de experiência de profissionais de saúde e especialistas no tratamento de pacientes com SHUa. As contribuições que apresentaram argumentações técnico-científicas se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Impacto social e econômico da doença e benefício do medicamento

Grande parte das contribuições relatava experiências positivas no uso do medicamento, ressaltando a gravidade das consequências da doença e seu alto custo associado, que poderia ser evitado com o tratamento com a tecnologia avaliada:

*“A SHU atípica faz parte dos diagnósticos diferenciais em nossa prática clínica. Acompanho 3 pacientes com esta patologia. Houve estabilização do quadro somente após início do eculizumabe. Experimentaram*



*plasmaferese (com dificuldade para obter esta última) sem sucesso. Porém recomendo individualização desta terapia:1) intervalo com base na eculizumabemia. Não manter dose preconizada 15-15 dias. 2) disponibilizar estudo mutacional para definir prognóstico/dose e intervalo adequado. Ou utilizar marcadores de hemólise pra definir intervalos.”*

*“Apesar do alto custo da medicação, é importante a avaliação do impacto da redução dos custos hospitalares. Pacientes com SHUA, quando não recebendo a medicação Eculizumabe acrescentam significativo às instituições no tocante à terapia dialítica e terapia intensiva. Estes custos impactam de maneira significativa para as instituições que prestam serviço ao SUS.”*

#### Evidências de eficácia e efetividade incluídas no relatório

A análise da Conitec apontou a ausência de ensaios clínicos randomizados como uma limitação, apesar de terem sido incluídas no relatório preliminar as evidências de efetividade do eculizumabe, obtidas em estudos de coortes e de dados do registro nacional turco. Parte das contribuições contestou a exigência quanto à necessidade da avaliação do medicamento utilizando apenas dados de eficácia, proveniente dos ensaios clínicos randomizados, no contexto das doenças raras. Tais contribuições podem ser ilustradas pelos seguintes comentários:

*“Doença rara n tem como fazer estudo controlado randomizado, ainda mais quando se tem um medicamento que é o único tratamento. seria hoje em dia anti ético. Existem várias publicações com evidências fortes sobre a eficácia na doença. Sou nefrologista, e dentro das novas medicações da nefrologia, esta foi a única que realmente fez diferença na evolução de uma doença. Tenho um ambulatório de doenças raras com vários pacientes com shua e todos se beneficiaram muito!!!E quando ficam sem a medicação, vários apresentam sintomas como cansaço, fadiga...A chance de recidiva aumenta e estes pacientes ficam expostos a um risco muito alto de vida.”*

*“Há extensa evidência favorável ao bloqueio do complemento terminal frente a outros métodos de tratamento da síndrome hemolítico uremática atípica. Esperar pela realização estudos multicentricos randomizados duplo-cegos em doenças ultrarraras, quando a experiência de especialistas, as evidências recolhidas nas séries de casos e as*



*recomendações das principais sociedades de nefrologia do mundo apontam segurança e benefício do medicamento, pode levar ao prejuízo, inclusive perda definitiva de função renal ou mesmo da vida de crianças e adultos. Incorporar e regulamentar as indicações e a suspensão do eculizumabe é indiscutivelmente o melhor caminho neste momento para garantir a sobrevivência e o bem-estar dos pacientes acometidos.”*

### **Avaliação Econômica**

Houve 39 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo todas contrárias à recomendação inicial da Conitec. Foram analisadas 30 contribuições que apresentavam argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Redução de custos relacionados à evolução da doença

Parte das contribuições sobre a avaliação econômica ressaltava a existência de custos significativos gerados pela evolução da SHUa, que supostamente poderiam ser reduzidos com o uso da tecnologia avaliada. Contudo, tal hipótese não se confirma, já que o preço do eculizumabe praticado supera em muito os custos com o tratamento de suporte e transplante renal, além de não ter sido comprovado pela literatura que o medicamento é capaz de prevenir gastos com diálises e transplantes renais. Contudo, ressaltou-se a necessidade de considerá-los na presente discussão. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

*“Acredito que na avaliação econômica tem que ser levada em conta também os gastos referentes à necessidade de diálise, uso crônico de outros medicamentos de alto custo com eritropoetina, paricalcitol, cinacalcete, sevelamer, transplante renal e imunossupressores. A chance de perder um enxerto renal sem o uso de eculizumabe é alto.”*

*“Redução dos custos hospitalares, de forma direta e indireta. Os danos provocados pela patologia faz com que haja perda de transplante renal, internações, impacto na vida social e psicológica dos pacientes. A inclusão deste medicamento no Ministério da Saúde, além de promover a qualidade de vida e redução dos danos causados pela Shua, extremamente importante a análise da inclusão do Eculizumabe, no intuito de reduzir os custos provocados pela doença ao sistema de Saúde”*



Alguns comentários também ressaltaram o alto custo associado aos tratamentos de suporte frente ao pequeno benefício oferecido por eles:

*“Alternativas de tratamento, como plasmaferese, além de pouco acessíveis (nem todos os centros possuem), também tem custo elevado e não tem impacto significativo na melhora da função renal.”*

#### Necessidade de negociação de preço do medicamento

Algumas contribuições ressaltaram a necessidade de negociação e redução do preço junto à empresa produtora do medicamento. Tais contribuições podem ser exemplificadas pelo comentário a seguir:

*“O Eculizumab é uma medicação cara, mas poderá ter seu valor reduzido a depender das políticas farmacêuticas adotadas.”*

#### Dados de descontinuação de uso do medicamento

Uma contribuição apresentou nova evidência, indisponíveis na época de realização do relatório da Conitec, que traz informações sobre os benefícios do medicamento e possíveis regimes de descontinuação do tratamento. O comentário está destacado a seguir, e o artigo mencionado (Menne et al. 2019) foi resumido neste relatório na seção “Outras contribuições”.

*“Em relação aos aspectos econômicos, devemos considerar que a licença atual para o eculizumabe foi dada em muitos países para uso ao longo da vida, mas isso não foi baseado em evidências. Um estudo recente, prospectivo de longo prazo (Menne et al. BMC Nephrology 2019) 20:125 (doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1), confirmou a eficácia e segurança do eculizumabe no tratamento de SHUa, especialmente no que se referiu à melhora e manutenção de função renal estável ao longo de 6 anos, com taxa muito baixa de recidiva de microangiopatia no período. Estudou também, os pacientes que descontinuaram a droga ao longo do tempo e observou que a mesma esteve associada a um maior risco de microangiopatia e tendência de piora da função renal ao longo do tempo. Esses achados confirmam uma análise semelhante realizada recentemente na população do Registro Global SHUa (Schaefer F. Kidney Int. 2018 Aug;94(2):408-418. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.029). Os subgrupos identificados com o maior risco de recidiva pós-descontinuação da droga foram identificados e incluíram idade jovem e presença de anormalidades genéticas e de autoimunidade. Esses dados*



*podem colaborar na melhor definição dos casos em que a interrupção do tratamento seria possível e menos arriscada.”*

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram enviadas 47 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo 46 contrárias à recomendação inicial da CONITEC e uma a favor. Foram analisadas 40 contribuições que apresentavam argumentação técnico-científica, sendo elas todas contrárias à recomendação inicial. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Impacto das demandas judiciais

Parte das contribuições defendia a existência de grande impacto referente a não incorporação para o sistema, já que, atualmente, a maioria dos pacientes tem acesso ao medicamento por vias judiciais. Tais argumentos podem ser representados pela seguinte contribuição:

*“Muito paciente já levam a estes gastos, pois grande parte acaba conseguindo a medicação por meio judicial. Temos visto que o entendimento do STF é de conceder o medicamento aos pacientes. Isso leva a gastos não previstos pelo governo federal e ministério da Saúde. Com a incorporação, os gastos serão previstos, facilitando a organização orçamentária.”*

#### Redução de custos relacionados à evolução da doença

Algumas contribuições argumentaram sobre a economia com internações e tratamento da doença renal crônica e outras complicações relacionadas à evolução da SHUa que, supostamente, poderiam ser evitadas pela tecnologia avaliada. Não foram apresentadas novas evidências científicas que corroborem essas hipóteses. Esses argumentos estão representados nos comentários abaixo:

*“O estudos mostram um claro benefício do eculizumab no tratamento da SHUa, reduzindo a possibilidade de que os pacientes evoluam para diálise. Os custos com a medicação contrapõe-se a grande economia em relação aos elevados custos no longo prazo do procedimento dialítico e das complicações dos pacintes com doença renal crônica terminal.”*

### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**



Houve 278 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 268 contrárias e 10 a favor. Foram analisadas 210 contribuições que descreviam os motivos da concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. Foram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

*“Sou pediatra, nefrologista pediátrico e intensivista pediátrico formado pela universidade de são paulo há mais de 15 anos e acomanhei pacientes com síndrome hemolítico uremica atípica nas eras pré e pós bloqueadores do complemento terminal, sendo indiscutível a superioridade deste tratamento em relação aos demais métodos terapêuticos disponíveis. Ademais, integro o grupo de estudo brasileiro de síndrome hemolítico-urêmica atípica, compartilhando da experiência de diversos outros profissionais com experiência nesta patologia.”*

*“Discordo pelo fato de já termos diversas publicações médicas na literatura, que mostram a eficiência da medicação no tratamento desta patologia.”*

Além dos argumentos apresentados, uma contribuição se referiu à possibilidade de disponibilização do medicamento apenas para os pacientes que apresentam mutações associadas aos quadros de maior gravidade da doença:

*“[...] mas quero deixar minha sugestão para a possibilidade de alguns pacientes que apresentam casos recorrentes da doença, inclusive com perdas de enxertos renais e /ou que apresentem as mutações associadas a maior gravidade como Fator H e receptor de Fator H , ou ainda mutações menos prevalentes mas com antecedentes de quadros graves com risco de vida e associadas a perdas do transplante renal ( mutações Fator I, C3 e MCP) possam ter a oportunidade de poder usar a medicação, pois nesses casos o benefício da sobrevida do paciente e do enxerto são bem evidentes , além de apresentarem taxas elevadas de recorrência da doença >80%. Assim sugiro a disponibilização de realizar a pesquisa de mutações para casos específicos : casos recorrentes e casos graves que geraram risco de vida para tentar confirmar a presença ou não de uma mutação d maior gravidade com Fator H e de seu receptor.”*



### Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 43 contribuições além dos aspectos citados. As contribuições podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

*“Os pacientes com doença rara, principalmente SHUa sofrem muito pelos sinais e sintomas da patologia. Ao descobrir a doença, o paciente fica abalado pelos sintomas, pelo lado psicológico de que não uma droga disponível de maneira mais facilitada para o tratamento”*

*“Importante reforçar que diversos artigos comprovam a eficácia e segurança do Eculizumabe no tratamento da Shua. O paciente diagnosticado e tratado de maneira precoce apresenta melhores resultados. A doença atinge qualquer faixa etária; e são visíveis os benefícios clínicos, a melhora dos parâmetros hematológicos e renais com o tratamento da SHUa com Eculizumabe. A facilidade de acesso ao Eculizumabe no tratamento de uma doença no qual, mais de 70% dos pacientes com SHUa estão em risco de Doença Renal crônica terminal e morte.”*

### Outras contribuições

- Sociedade Brasileira de Nefrologia: a entidade contribuiu com um relatório no qual são ponderados certos aspectos do relatório preliminar, dentre eles: 1) a inadequação da metodologia utilizada pela Medicina Baseada em Evidência para avaliação de tecnologias para doenças raras; 2) os custos utilizados para a análise de impacto orçamentário - principalmente relacionados ao transplante renal e do procedimento de plasmaférese - estariam subestimados ao se utilizar os valores tabelados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Além disso, a sociedade referencia novas evidências publicadas após a data de realização da busca de literatura deste relatório. Estas evidências estão sumarizadas na seção “Evidências enviadas na consulta pública”.
- Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica SOPERJ: *“A síndrome hemolítico urêmica atípica é uma doença rara que decorre da incapacidade do organismo de regular a cascata do sistema complemento com a formação do complexo de ataque a membrana e lesão endotelial acarretando a microangiopatia trombótica de curso grave. Os membros do Departamento tiveram a oportunidade de acompanhar cerca de 10 (dez) crianças portadoras de síndrome hemolítico urêmica em nosso estado com um curso da doença grave com morte ou sequelas graves na maioria destas crianças. A utilização da droga*



*bloqueadora da ativação da cascata do complemento até os estágios de ataque a membrana celular, Eculizumabe em algumas destas crianças mudou o curso desta doença nestas crianças, com melhora importante do desfecho e prognóstico desta doença. Por este motivo, solicitamos o posicionamento da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro para DISCORDAR da não incorporação do Eculizumabe para pacientes portadores de síndrome hemolítico urêmica atípica que necessitam desta medicação.”*

- Serviço de nefrologia do hospital Federal de Bonsucesso: *“discorda completamente do parecer da conitec. O nosso serviço é referência para o tratamento desta doença, Tem cerca de 12 pacientes em acompanhamento, todos tiveram benefício no uso do eculizumab. melhora da função renal, saindo da hemodiálise.É essencial para que estes pacientes tenham esta medicação incorporada, só assim evita-se a judicialização para uso de medicação.”*
- Sociedade Matogrossense de Pediatria (SOMAPE): *“[...]O mecanismo de transparência da Consulta Pública ,e a participação de a Sociedade na tomada de decisões da CONITEC; possibilita o pedido com urgência da inclusão do Eulizumabe no Tratamento da SHUa. Os pacientes diagnosticados com SHUa apresentam risco imediato e contínuo das complicações da doença ( lesões sistêmicas e renal); sendo que um grande percentual dos pacientes, necessitarão de diálise ou apresentarão lesão renal permanente ou irem a óbito. A Atividade contínua e descontrolada do complemento, resultará em lesão endotelial e risco de Microangiopatia Trombótica. Outro dado importante, que metade dos pacientes com SHUa evoluem para dano renal permanente ou morte quando não tratados adequadamente. Há diversos estudos clínicos comprovando a eficácia e segurança do medicamento no tratamento da SHUa, Como foi citado , SHUa doença rara que causa complicações progressivas e potencialmente fatais. Eculizumabe foi aprovado pelos órgãos regulatórios, sendo a única droga recomendada como primeira escolha no tratamento da SHUa para adultos e crianças. Quando o paciente é diagnosticado e tratado de maneira precoce, melhores resultados serão observados.”*
- Sociedade Catarinense de Pediatria -SCP: *“[...]A doença quando não reconhecida ou tratada de forma inadequada, causa uma alta taxa de morbidade e mortalidade, sendo que o Eculizumabe é o primeiro e único tratamento indicado para adultos e crianças com a SHUa atípica.A taxa de mortalidade é mais alta nos pacientes diagnosticados na infância, visto que é uma doença que não causa somente danos à função renal, mas sim lesões sistêmicas em todos órgãos alvos. Diversos Estudos clínicos abertos, multicêntricos, prospectivos demonstraram eficácia e segurança do medicamento. A intervenção precoce com o Eculizumabe, em pacientes adultos e pediátricos, aumentam os benefícios clínicos. O Eculizumabe é uma nova era no tratamento da SHUa, surgiu como esperança no*



*prognóstico em curto e longo prazo, aos pacientes que sofrem com esta doença devastadora. Atualmente tem sido recomendado como primeira escolha no tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica.”*

- Hospital Evangélico Mackenzi: *“Discordamos como instituição de ensino e pela casuística do nosso hospital com alguns casos já diagnosticados e tratados com sucesso com Eculizumabe. O medicamento tem aprovação da ANVISA e órgãos internacionais de renome como FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency) e como os pacientes portadores de SHUA estão em risco de morte ou de desenvolver Doença Renal Crônica seria antiético realizar estudos comparativos à placebo. A SHUA é uma doença genética sistêmica e crônica e imprevisível e é causada por uma MAT (microangiopatia trombótica) não imune, caracterizada por hemólise, trombocitopenia e dano a órgão alvo. A doença deve ser diferenciada das outras causas principais de MAT para se fechar o diagnóstico. Quando a SHUA é desmascarada após o Transplante Renal a taxa de perda do enxerto em 5 anos é de 64%, sendo que o KDIGO recomenda o uso profilático de Eculizumabe para os pacientes com alto risco de recorrência da doença após o transplante. Os estudos pivotais demonstram eficácia do medicamento tanto em adultos como em crianças, com melhora da TGF<sub>e</sub> (Taxa de Filtração Glomerular Estimada) em 26 semanas de 54% para os pacientes adultos e 86% para os pediátricos. Socie (2019) e Menne (2019) apresentam dados de eficácia e segurança no longo prazo com 10 e 6 anos respectivamente de acompanhamento de farmacovigilância, confirmando o perfil favorável do uso do Eculizumabe, inclusive em crianças. Sabe-se que a SHUA é uma doença crônica e o tratamento com plasma (infusão de plasma ou plasmáferese) em longo-prazo determina alta taxa de novos eventos de MAT, evolução para DRCT e óbito (Roumenina LT). Portanto a incorporação deste medicamento seria primordial para se ter acesso rápido no tratamento dos casos de SHUA pela importância do início precoce para se preservar a vida ou evitar que o paciente desenvolva Doença Renal Crônica e necessite realizar sessões de Hemodiálise, 3 vezes por semana durante 4 horas cada, comprometendo a sua vida social, laboral e sua auto-estima.”*

- Alexion: A Alexion elaborou um documento com uma análise crítica quanto ao relatório preliminar da Conitec, abordando, em síntese, cinco pontos principais:

1. Evidências científicas atualizadas sobre a eficácia e a segurança de eculizumabe (Soliris®), único medicamento direcionado ao tratamento da Shua

O fabricante do medicamento conduziu uma revisão sistemática da literatura sobre o uso do eculizumabe no tratamento da SHUA, e apontou artigos que, supostamente, deveriam ter sido incluídos no relatório preliminar da Conitec. A



empresa lista 29 artigos que não foram incluídos; desses, 26 foram identificados na busca realizada pela Conitec, mas foram excluídos por serem resumos, relatos de caso, estudos observacionais de pequeno tamanho amostral ( $\leq 12$  pacientes), que não avaliaram a eficácia e/ou a efetividade do medicamento ou por já estarem contidos na revisão sistemática (Rathbone et al. 2013) incluída no relatório preliminar. As Diretrizes para a Elaboração de Parecer Técnico-Científico publicadas pelo Ministério da Saúde preconizam que seja utilizada uma hierarquia de evidências para a inclusão dos estudos no relatório, sendo o menor nível de evidências os relatos e séries de casos. Apesar de a SHUa ser uma doença rara, estão disponíveis na literatura ensaios clínicos fase II e coortes retrospectivas, não justificando, portanto, a inclusão de relatos de caso ou de estudos observacionais com tamanho amostral tão pequeno, que mais se assemelham a série de casos. Os outros três estudos não incluídos no relatório preliminar foram publicados e indexados nas bases de dados após a data (dezembro/2018) de realização da busca pela Conitec e, por isso, não foram captados por ela. Dois desses estudos (Menne et al. 2019 e Siedlecki et al. 2019) foram sintetizados na seção “Evidências enviadas na consulta pública”; o outro estudo não foi descrito, visto que é uma coorte retrospectiva, com dados coletados entre 2014 e 2018, com apenas 14 pacientes de um único centro de tratamento.

É importante ressaltar que cinco coortes retrospectivas que avaliaram a efetividade do eculizumabe no tratamento da SHUa incluídas no relatório preliminar da Conitec não foram apresentadas, nem os motivos para a exclusão desses estudos, na revisão sistemática realizada pela Alexion. Apesar de apontar algum benefício do uso do medicamento nessa doença, os resultados dessas coortes (estudos de mundo real) foram inferiores àqueles obtidos nos ensaios clínicos fase II.

## 2. Análise completa das evidências que respaldam a eficácia, a efetividade e a segurança do eculizumabe no tratamento da SHUa

A Alexion afirma que a descrição da busca realizada para o relatório preliminar da Conitec não foi suficientemente detalhada para permitir a sua replicação. Entretanto, tal afirmação não é consistente, visto que as estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados foram fidedignamente apresentadas no Quadro 4, seção “5.1. Busca de evidências” do relatório preliminar. As estratégias



estão apresentadas de forma completa, com todos os termos, operadores booleanos e encadeamentos utilizados, o que permite a replicação e a obtenção dos mesmos resultados. Além disso, a busca contemplou tanto termos para a população (SHUa) quanto para a intervenção (eculizumabe). Ao contrário, a estratégia apresentada na revisão sistemática da Alexion não inclui termos para a intervenção, o que torna a sua busca ampla, porém, pouco específica para a pergunta de estudo.

### 3. Revisão crítica da avaliação farmacoeconômica da CONITEC

O fabricante afirma que a avaliação econômica conduzida pela Conitec subestima significativamente o valor do tratamento com eculizumabe devido ao fato do modelo econômico não ser reportado em anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALY). Entretanto, segundo as diretrizes do Ministério da Saúde, a avaliação econômica de tecnologias em saúde é representada principalmente pelos estudos de custo-efetividade e pela avaliação do impacto orçamentário, o que é convergente com a metodologia adotada no relatório preliminar da Conitec. Além disso, atualmente, não estão disponíveis na literatura dados de qualidade de vida, tanto para a história natural da doença quanto para o uso do eculizumabe na SHUa, que suportariam a adoção de um modelo de custo-utilidade.

### 4. Revisão crítica da análise de impacto orçamentário da CONITEC

O fabricante afirma que a análise do impacto orçamentário apresentada pela Conitec não reflete de maneira acurada o impacto financeiro da incorporação do medicamento, por excluir os custos do tratamento atual da SHUa. Entretanto, segundo diretrizes do Ministério da Saúde, a análise do impacto orçamentário compreende apenas informações sobre o custo da tecnologia que está sendo avaliada, o que está de acordo com a metodologia adotada no relatório preliminar. Além disso, o custo atual do medicamento é muito superior aos custos envolvidos na terapia plasmática, na diálise e no transplante renal.

Outro apontamento feito pelo fabricante é que as estimativas do número de pacientes com SHUa que necessitarão de tratamento se baseiam em taxas epidemiológicas inglesas. Essa afirmativa é equivocada, pois foram utilizadas no relatório estimativas mundiais para a prevalência e incidência da doença devido à ausência de dados para a população Brasileira; inclusive, o próprio fabricante



afirma em seu documento que não existem esses dados para o Brasil. Também foram conduzidos dois cenários de avaliação, considerando tanto a prevalência mínima quanto a prevalência máxima, o que pretende reduzir o risco do impacto orçamentário ter sido subestimado ou superestimado.

A Alexion afirma que a avaliação do impacto orçamentário assume que a duração do tratamento se estenderia por todo o horizonte de tempo adotado e que esse cenário pode não acontecer. No entanto, ainda não existem dados que suportem um consenso quanto ao momento de suspensão da terapia com o eculizumabe. Além disso, a SHUa é uma condição crônica, o que aponta para o risco de recorrência de episódios de MAT ao longo da vida do indivíduo.

#### 5. Considerações gerais para incorporação na recomendação final da CONITEC

O fabricante enfatiza que *“o relatório da CONITEC baseia-se em metodologia de avaliação de tecnologias de saúde que focaliza primariamente a custo-efetividade dos medicamentos convencionais e não leva em conta metodologias relevantes para fármacos voltados ao tratamento de doenças raras. Além disso, a relevância clínica já demonstrada do eculizumabe e os impactos indiretos da SHUa, como o custo da doença para a sociedade, não foram considerados na avaliação.”*

Entretanto, não existem diretrizes metodológicas brasileiras para a avaliação de tecnologia em saúde no âmbito de doenças raras. Foi utilizada no relatório preliminar a metodologia atualmente preconizada pelo ministério da saúde e adotada para avaliação de todas as tecnologias em saúde incorporadas no SUS.

#### **Evidências enviadas na consulta pública**

Foram enviados três estudos adicionais pelo fabricante e outros contribuintes da consulta pública. Tais estudos respondem à pergunta de estudo, mas não foram incluídos no relatório preliminar, visto que a sua publicação ocorreu após a realização da busca sistematizada da literatura conduzida pela Conitec. Os estudos estão sintetizados a seguir:

- *Menne et al. BMC2019, 20:125 (doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1)*

Estudo observacional, prospectivo, multicêntrico de pacientes com SHUa tratados com eculizumabe, incluídos em cinco estudos parentais **(quatro deles incluídos no**



**relatório preliminar da Conitec e o outro excluído por ter sido publicado apenas como resumo).** Foram considerados como desfechos as taxas de manifestações de MAT no período com e sem tratamento, alteração da TFGe em relação à linha de base, resultados renais de longo prazo e ocorrência de eventos adversos graves emergentes do tratamento (infecção grave, infecção meningocócica, sepse, leucopenia, reações à infusão, comprometimento hepático e malignidade). A mediana do tempo de acompanhamento geral (combinando os estudos parentais e o estudo de acompanhamento) foi de 65,7 (9,9 a 102,2) meses (>5 anos). Foram incluídos 93 pacientes (26 crianças/adolescentes e 67 adultos), sendo que 82 tiveram períodos com uso de medicamento durante o período do estudo. Dentre os pacientes incluídos, 51 (55%) permaneceram com eculizumabe e 42 (45%) descontinuaram o tratamento pelo menos uma vez; para aqueles que descontinuaram, 21 (50%) reiniciaram a terapia posteriormente. Os pacientes que reiniciaram o eculizumabe apresentaram características clínicas basais semelhantes aos pacientes que permaneceram em uso de eculizumabe, com maior probabilidade de anormalidades genéticas/autoimunes do complemento, maior frequência de episódios de MAT prévios e curso mais longo da doença em relação aqueles que não reiniciaram. As taxas de manifestação de MAT no período sem o tratamento foram maiores em pessoas com idade inferior a 18 anos no diagnóstico, com anomalias genéticas/autoimunes identificadas ou com história de múltiplos episódios de MAT antes do início do uso de eculizumabe. Durante o estudo, três manifestações de MAT ocorreram em dois pacientes (2%) nos períodos com tratamento e 14 manifestações de MAT ocorreram em 10 pacientes (24%) nos períodos sem tratamento. Todas as 14 manifestações de MAT que ocorreram nos períodos sem tratamento foram relatadas nos primeiros 30 meses após a descontinuação. A TFGe média melhorou rapidamente e permaneceu estável (acima ou aproximadamente 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) por até 6 anos no período com tratamento. Em pacientes que permaneceram em tratamento com eculizumabe durante o estudo e não estavam em diálise crônica, a diálise foi necessária em 18 de 51 pacientes (35%) na linha de base e em 2 (4%) no último acompanhamento. Nos pacientes que descontinuaram, houve uma tendência de diminuição da função renal ao longo do tempo após a descontinuação. Para esse grupo, a diálise foi necessária em 17 dos 35 pacientes (48,6%) na linha de base e em 5 dos 35 (14,3%) no último acompanhamento. Dentre as infecções relatadas, os casos de bacteremia, meningite, infecção meningocócica, infecção pneumocócica, pneumonia por micoplasma e sepse foram considerados como relacionados ao tratamento com eculizumabe. Três infecções meningocócicas definitivas e



uma possivelmente relacionada ao eculizumabe foram relatadas e resolvidas com tratamento. Foram relatadas três mortes não relacionadas ao eculizumabe. O estudo foi financiado pela Alexion, fabricante do eculizumabe.

- Siedlecki et al. 2019

Estudo observacional realizado com pacientes do Registro Global de SHUa, que realizaram transplante renal, receberam eculizumabe e foram seguidos no pós-operatório por pelo menos um ano. Entre os pacientes inscritos no Registro Global SHUa (n = 1549), 344 tiveram pelo menos um transplante renal. Desses, 188 receberam eculizumabe. 88 pacientes (47%) foram diagnosticados com SHUa e receberam eculizumabe antes e durante o transplante mais recente (grupo 1). Um total de 100 pacientes (53%; grupo 2) iniciou eculizumabe após o transplante renal. Esse segundo grupo foi subdividido naqueles diagnosticados com SHUa antes (n=52; grupo 2a) ou depois (n = 48; grupo 2b) do transplante renal mais recente. A idade dos pacientes era diversa, mas, no geral, representava uma população adulta. A idade média no momento do transplante mais recente foi de 34,1 anos. Quarenta e nove (26%) dos 188 pacientes eram menores de 18 anos no momento do último transplante. A maioria (56%) dos pacientes era do sexo feminino. Dentro do período de 5 anos do transplante, 47 pacientes necessitaram de diálise; o risco de diálise após o transplante aumentou significativamente no grupo 2b (RR = 4,6, IC = 1,7-12,4), mas não no grupo 2a (RR = 2,3, IC = 0,9-6,2). A função do enxerto renal, dentro de 6 meses após o transplante, foi significativamente melhor no grupo 1 (mediana da TFGe = 60,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) em comparação com 31,5 e 9,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nos grupos 2a (P=0,004) e 2b (P=0,0001), respectivamente. Uma infecção meningocócica (resolvida com tratamento) e três mortes (consideradas não relacionadas ao eculizumabe) foram relatadas. O estudo foi financiado pela Alexion, fabricante do eculizumabe.

- Gonzalez Suarez et al. 2019

Revisão sistemática com meta-análise, cujo o objetivo foi avaliar o uso do eculizumabe na prevenção e tratamento de recidiva da SHUa após o transplante renal. Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane. Dezoito estudos (13 coortes e cinco séries de casos) de 380 pacientes adultos com SHUa, que realizaram transplante renal e receberam eculizumabe para prevenção e tratamento de recorrência pós-transplante foram incluídos na análise. Entre os pacientes que receberam eculizumabe como profilaxia, a taxa de incidência estimada combinada para a recorrência de MAT pós-transplante e para a perda de enxerto devido à MAT foram de 6,3% (IC 95%:2,8-13,4%, I<sup>2</sup> =



0%) e 5,5% (IC95%: 2,9-10,0%,  $I^2 = 0\%$ ), respectivamente. Entre aqueles que receberam eculizumabe no tratamento da recorrência pós-transplante de SHUa, as taxas estimadas agrupadas de perda de enxerto por MAT foi de 22,5% (IC95%: 13,6-34,8%,  $I^2 = 6\%$ ). Quando a meta-análise foi restrita aos estudos de coorte com dados sobre mutações genéticas associadas a SHUa, a incidência estimada combinada de perda de enxerto devido à MAT foi de 22,6% (IC95%: 13,2-36,0%,  $I^2 = 10\%$ ).

### **13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião**

Das 998 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 291 não foram analisadas por não conter informação (em branco) ou se tratar de outra tecnologia.

#### **Perfil dos participantes**

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoa física (99,2%), predominando familiares/amigos/cuidadores de pacientes (49,5%) e interessados no tema (23,3%). Com relação às contribuições de pessoa jurídica, a maioria dos participantes representava instituições de saúde (n=4) (Tabela 3).



TABELA [3] – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº [40] DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
<b>Pessoa física</b>	990 (99,2)
Paciente	66 (6,1)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	494 (49,5)
Profissional de saúde	197 (19,7)
Interessado no tema	233 (23,3)
<b>Pessoa jurídica</b>	8 (0,8)
Empresa	1 (0,0)
Instituição de ensino	1 (0,0)
Instituição de saúde	4 (0,0)
Sociedade médica	1 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (0,0)

TABELA [4] - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº [40] POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	737 (74)
Masculino	253 (26)
Cor ou Etnia	
Amarelo	15 (1,5)
Branco	712 (71,9)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	216 (21,8)
Preto	47 (4,7)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	14 (1,4)
18 a 24 anos	72 (7,3)
25 a 39 anos	454 (45,9)
40 a 59 anos	367 (37,1)
60 anos ou mais	83 (8,4)
Regiões brasileiras	
Norte	71 (7,1)
Nordeste	64 (6,4)
Sul	110 (11,1)
Sudeste	708 (71,2)
Centro-oeste	42 (4,2)

### **Experiência como profissional de saúde**

Foram recebidas, ao todo, 138 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada. Dessas, 119 discordaram totalmente e 12 parcialmente da



recomendação inicial da Conitec. As contribuições apresentaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“como nefrologista pediátrica acho imprescindível a incorporação do eculizumabe na lista de medicamentos do SUS, tendo em vista que é a única terapia disponível para o tratamento de SHUa”.*

*“O paciente com SHU atípica que é submetido à transplante renal pode recidivar após o transplante e levar à perda do enxerto renal. Concordo que a utilização de Eculizumabe deve ser indicada para os pacientes renais crônicos que estão em atividade da doença, com evidências de hemólise importante, e nos pacientes transplantados.”*

*“Apesar do parecer da CONITEC ser baseado nas evidências científicas disponíveis (estudos de coorte e estudos fase 2), devemos considerar que o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado duplo-cego ou aberto é difícil de ser realizado no estudo da SHUA, uma vez que trata-se de doença muito rara, e metodologicamente quase inviável de conseguir amostra significativa e representativa. O diagnóstico da SHUA deve ser estabelecido através de bases clínicas, associados (ou não) a análise patológica do tecido lesado. A coorte histórica fornecido pelo estudo de Legendre (2013), evidencia a má resposta da doença ao tratamento proposto pela CONITEC (2019) - plasmaférese. A plasmaférese constitui procedimento invasivo (uso de cateter de longa permanência, necessário muitas vezes implante em veia central, necessidade de equipamento e equipe, alto consumo de insumos como albumina e plasma fresco congelado, além de possibilidade de eventos adversos), e possui baixa resposta em relação à saída do paciente em hemodiálise, podendo inclusive estar associado ao óbito precoce dos pacientes. Assim, considero do SOLIRIS como medicação favorável ao tratamento da SHUA.”*

Houve 7 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram analisadas somente 6 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Doença extremamente rara com pouca relevância clínica com muito interesse da indústria farmacêutica de ampliar a utilização da medicação e pouca necessidade real da medicação pelos paciente acometidos de doença hematológica”.*



Foram recebidas 76 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, cujas argumentações se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Entendo que exista uma baixa qualidade nas evidências científicas produzidas até então, o que dificulta uma decisão assertiva. Trata-se de uma doença ultra-rara, cujo entendimento na patogênese e manejo clínico vem crescendo ao longo da última década. No entanto, quando avalio o embasamento da recomendação preliminar, vejo que as alternativas propostas, em especial quando se compara custos, não são realmente efetivas no tratamento da doença. Considera-se transplante renal, plasmaférese, hemodiálise como alternativas, porém não se leva em consideração a taxa de recidiva da doença, inclusive falência do enxerto renal.”*

*“Imunossupressão com corticoides e citostáticos não se mostraram eficazes.”*

Sobre o procedimento de plasmaférese: *“Necessidade de transfusão de imunobiológicos de forma maciça, imunodepressão grave, obtenção de acesso vascular de longa duração para o procedimento, necessidade de estrutura de saúde de alta complexidade para a terapia.”*

*“plasmaférese- poucos hospitais realizam tratamento, não tem cobertura da tabela SUS, procedimento para ser realizado por breve período de tempo (geralmente não mais que 10 sessões) .plasma fresco-repõe alguns fatores que estão ausentes em pacientes doentes e deve ser feito por tempo indeterminado pois não age na causa da doença, apenas repondo fatores que estão diminuídos. transplante renal - contra-indicado o transplante com doador vivo pelo alto índice de recidiva. No doador falecido a recidiva é extremamente alta, levando a perda do enxerto em mais de 90% dos casos (DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00050505>), sendo essa uma opção ruim para esses pacientes.”*

Houve 5 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram analisadas 3 contribuições, que ressaltaram aspectos negativos da terapia avaliada como alto custo e frequência de uso, e outras argumentações como:



Sobre transfusão sanguínea: *“efeito temporário / tratamento das consequência / sobrecarga de ferro”.*

Sobre tratamento com corticosteróide: *“REVERSÃO DO QUADRO CLINICO COM BREVIDADE.”*

### **Experiência como paciente**

Foram recebidas, ao todo, 53 contribuições sobre experiências como paciente com a tecnologia avaliada. Dessas, 48 discordaram totalmente e 1 parcialmente da recomendação inicial da Conitec. As contribuições apresentaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Eculizumabe me fez efeitos ótimos, parei de diálisar 1 mês após o início do uso dessa medição, baixou uréia e creatinina que antes do uso era muito altas, assim também como baixou potássio. Aumentou plaqueta e hemoglobina, que antes eram muito baixas eu tomava bolsa de sangue de plasma e plaqueta, depois dessa medicação não precisei mais, me proporcionou uma vida melhor, em disposição e qualidade de vida.”.*

*“Sem o medicamento, meus rins perderam a função e fui internada com forte anemia, fraqueza e quase sem respirar. Com o medicamento, a anemia é superada e meus rins recuperaram. Mas, após uma 2ª falta do medicamento pelo atraso de meses de fornecimento, um novo internamento, falha nos rins (Sem volta) com mesmos sintomas decorrentes da forte anemia e trombocitopenia. Retornando ao medicamento, volto a ter uma vida normal, trabalho bem, tenho minhas atividades normais, com a única limitação de fazer o tratamento de hemodiálise.”*

Houve 4 contribuições sobre experiências como paciente com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, ao avaliar os comentários, percebe-se que apenas uma de fato concordou com a recomendação de não incorporação da tecnologia, baseando-se no seguinte fundamento:

*“Me sinto mais segura com a medicação vindo por meio judicial, aonde tenho meu direito a vida garantido por lei”.*



Foram recebidas 22 contribuições sobre experiências como paciente com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, cujas argumentações se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A plasmaferese tem que ser feita em regime de internação hospitalar e apresentei diversos efeitos colaterais. A hemodialise além dos efeitos colaterais diminui muito a expectativa de vida. E o risco de recidiva da SHUa no rim transplantado sem uso contínuo de soliris é muito alto.”*

*“Pulso terapia: não teve efeito. Hemodiálise: me fazia mal. Ciclofosfamida: caiu todo meu cabelo e me dava muito anseio de vômito. Imunossupressores e corticóides, me fizeram inchar, ter tremedeira, fraqueza e muita câibra. Minha médica suspendeu o uso porque não fui compatível com eles.”*

Houve 2 contribuições sobre experiências como paciente com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, ao avaliar os comentários, percebe-se que ambos foram favoráveis à incorporação da tecnologia.

#### **Experiência como cuidador ou responsável**

Foram recebidas ao todo 72 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada. Dessas, 68 discordaram totalmente da recomendação inicial da CONITEC. As contribuições apresentaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Discordo da recomendação pois é um medicamento muito importante para os pacientes com a doença, e é recomendado por médicos e em vários países é liberado pelo governo. A paciente que conheço melhorou muito com o medicamento, saiu de diálise não precisou de transplante.”*

Houve 4 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, percebe-se pelo teor dos comentários que todas foram a favor da incorporação da tecnologia.

Foram recebidas 27 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, cujas argumentações se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Minha irmã é portadora da Shua e as vimos de perto e clinicamente a melhora dela com a medicação doada Eculizumab. Quando ela fica sem*



*medicação as taxas pioram e ela pode retornar ao hospital, para a hemodialise, transfusões de sangue e quando tem dose doada do medicamento as taxas normlizam e ela tem uma vida normal.”*

### **Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC**

Houve 998 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, dentre as quais 36 concordavam com a recomendação preliminar. Entretanto, apenas 5 opiniões apresentaram comentários que justificassem tal posicionamento, conforme exemplos abaixo:

*“O SUS é financiado com dinheiro público e deve atender os princípios de eficiência e economicidade. Sabe-se que os recursos já são insuficientes para atender a necessidade básica da população. Assim, deslocar um montante tão denso de dinheiro público para atender uma única pessoa viola o princípio constitucional de que o interesse da coletividade prevalece sobre o individual. Infelizmente, diante da realidade de recursos escassos e limitados, o Estado não é capaz de atender todos os interesses de cada indivíduo que compõe a nação, devendo, portanto, focar em medidas que possam atender o maior número de pessoas utilizando o mesmo valor monetário. Deve-se atentar para a reserva do possível, lembrando que gastos excessivos do Estado leva ao colapso da economia afetando perigosamente toda sociedade.”*

*“Não podemos gastar 200.000,00/mês/paciente em. País com sistema de saúde falido onde faltam materiais para procedimentos e tratamentos básicos.”*

Ao avaliar o conteúdo dos comentários das demais opiniões a favor da recomendação da Conitec, identificamos que se tratavam de contribuições contrárias à recomendação, conforme exemplos abaixo:

*“com critérios e respeitando uma investigação clínica adequada, identificando a doença em atividade ou em familiares de pacientes com perda renal e/ou transplantado, esses pacientes deveriam ser contemplados com a medicação que é baseada em evidências e eficácia terapêutica. E o SUS e a Constituição prevê direito a Saúde, não menciona se caro ou não esse direito.”*

*“Para melhor qualidade de vida, do paciente eu sou a favor.”*

Das 962 contribuições contrárias à recomendação, apenas 639 foram consideradas por descreverem os motivos pela discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. As discordâncias não apresentaram motivos diferentes aos já explicitados anteriormente, além de um apelo ao acesso universal e integral ao tratamento pelo SUS, e



outros relatos de experiência pessoal ou profissional, podendo ser representadas pelos seguintes comentários:

*“Discordo totalmente porque os portadores desta síndrome rara dependem do medicamento para VIVEREM! Não podemos colocar preço na vida de ninguém..”*

*“Minha esposa foi diagnosticada com SHUa e a plasmaférese não surtiu efeito nenhum no seu quadro clínico. Após a 1 dose do eculizumab, Ela saiu do CTI, após 20 dias, recuperou sua função renal e nunca mais precisou fazer hemodiálise. Conheço algumas pessoas diagnosticadas com SHUa e o tratamento com Eculizumab é 100% eficaz para controle da doença. Até o momento, não tive nenhum relato de efeitos colaterais pelo uso do medicamento. Sendo assim, percebe-se que esse parecer da CONITEC não pode estar embasado em dados clínicos.”*

### **13.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública nº 40/2019, o plenário da CONITEC entendeu que não foram apresentadas novas evidências que justificassem a alteração da recomendação inicial.

### **14. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 81ª reunião ordinária no dia 05 de setembro de 2019 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação no SUS do eculizumabe para o tratamento de pacientes com Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 472/2019.



## **14. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 56, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2019**

Torna pública a decisão de não incorporar o eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.116663/2019-94, 0012155762.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar eculizumabe para tratamento da síndrome hemolítica urêmica atípica, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**DENIZAR VIANNA ARAUJO**



## REFERÊNCIAS

aHUS Key Facts & Information. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2017 September. Disponível em: <<http://www.ahusallianceaction.org/>> Acesso em: janeiro de 2019.

ÅKESSON, Alexander; ZETTERBERG, Eva; KLINTMAN, Jenny. At the cross section of thrombotic microangiopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: a narrative review of differential diagnostics and a problematization of nomenclature. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, v. 21, n. 4, p. 304-319, 2017.

AZOULAY, Elie et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*, v. 152, n. 2, p. 424-434, 2017.

BERGER, BE. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clinical Kidney Journal*. 2018; 1-10.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. –Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.

BU, F *et al.* Familial atypical hemolytic uremic syndrome: a review of its genetic and clinical aspects. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:370426.

ÇAKAR, N. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Children Aged <2 Years. *Nephron*. 2018;139(3):211-218. doi: 10.1159/000487609. Epub 2018 Mar 13.

CAVERO, T. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Mar 1;32(3):466-474.

CAMPISTOL, JM. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015; 35(5):421-447. .

CLAES, KJ et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg*. 2018;73(1):80-89.

CHEONG, HI et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31(10):1516-28.

FAKHOURI, F et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul;68(1):84-93.



FIDAN, K. Extra-Renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2018 Aug;33(8):1395-1403.

GREENBAUM, LA et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):701-11.

GONZALEZ SUAREZ ML et al. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Jun 27;8(7).

GUYATT, G. et al. Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. *BMJ*, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008.

ITO, S. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jan;23(1):112-121.

KATO, H et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(4):536-543.

KATO, H. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jan;23(1):65-75.

LEGENDRE, CM. Outcomes of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome with native and transplanted kidneys treated with eculizumab: a pooled post hoc analysis. *Transpl Int.* 2017 Dec;30(12):1275-1283.

LICHT C, GREENBAUM LA, MUUS P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87(5):1061–1073.

LOIRAT C et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39.

MENNE J, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 10;20(1):125. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1.

MUKHERJEE AA, KANDHARE AD, BODHANKAR SL. Evaluation of health-related quality of life in hemolytic uraemic syndrome patients treated with eculizumab: a systematic evaluation on basis of EMPRO. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):107-118.



National Organization for Rare Disorders (NORD). Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2016. Disponível em: <<https://rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome>>. Acesso em jan/2019.

NAYER A, ASIF, A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Clinical Review. *Am J Ther.* 2016;23(1):e151-8.

NESTER CM, BARBOUR T, DE CORDOBA SR, DRAGON-DUREY MA, FREMEAUX-BACCHI V, GOODSHIP TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015 Sep;67(1):31–42. Pmid:25843230.

NORIS, M, REMUZZI, GN. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Engl J Med.* 2009;361(17):1676-87.

NORIS, M *et al.* Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:1844-1859.

RATHBONE J, KALTENTHALER E, RICHARDS A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) *BMJ Open* 2013;3:e003573.

SIEDLECKI AM, et al. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019 Mar; 4(3): 434–446.

SRIDHARAN, M, GO, RS, WILLRICH MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods.* 2018;461:15-22.

GONZALEZ SUAREZ ML. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Jun 27;8(7). pii: E919. doi: 10.3390/jcm8070919.

TAYLOR, CM et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010;148(1):37-47.

VAISBICH, MA *et al.* Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica - Relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):237-241.

ZHANG, K et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review. *Hematol Rep.* 2017;9(2):7053.



WELLS, GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2009; Available from: URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)

WIJNSMA, KL. Safety and effectiveness of restrictive eculizumab treatment in atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 1;33(4):635-645.