

ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DA
SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA
ATÍPICA



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-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS NA SAÚDE

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DA
SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA
ATÍPICA

Brasília – DF

(2019)

2018 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 em 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

Elaboração

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

Supervisão

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	11
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
3.2.	Tratamento recomendado	17
4.	A TECNOLOGIA	19
4.1.	Descrição	19
4.2.	Ficha técnica	19
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	23
5.1.	Busca de evidências	23
5.2.	Seleção das evidências	25
5.3.	Descrição da Evidência Clínica	27
5.3.1.	Revisões sistemáticas	27
5.3.2.	Ensaio clínico de fase II	31
5.3.3.	Estudos de coorte	35
5.4.	Desfechos de eficácia e efetividade	43
5.4.1.	Desfechos primários	43
5.4.2.	Desfechos secundários	46
5.4.3.	Desfechos de segurança	51
5.5.	Qualidade da evidência	52
5.5.1.	Qualidade metodológica das RS incluídas	52
5.5.2.	Qualidade metodológica dos ensaios clínicos de fase II	54
5.5.3.	Qualidade metodológica dos estudos de coorte	55
5.6.	Conclusão sobre as evidências selecionadas	56
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	58
6.1.	Estimativa de custo do tratamento	58
6.2.	Análise do impacto orçamentário	60
6.3.	Limitações do impacto orçamentário	66
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	67
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	70
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	71
10.	IMPLEMENTAÇÃO	72
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	73
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	74
	REFERÊNCIAS	74

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. Segundo protocolos internacionais, a abordagem terapêutica consiste em terapia de suporte (terapia plasmática, terapia renal substitutiva, transplantes renal e hepático) e tratamento com eculizumabe.

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 na 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.

Recomendação preliminar: 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 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 por exclusão, baseado na apresentação clínica e achados laboratoriais, o que dificulta o mesmo. Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas.

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:

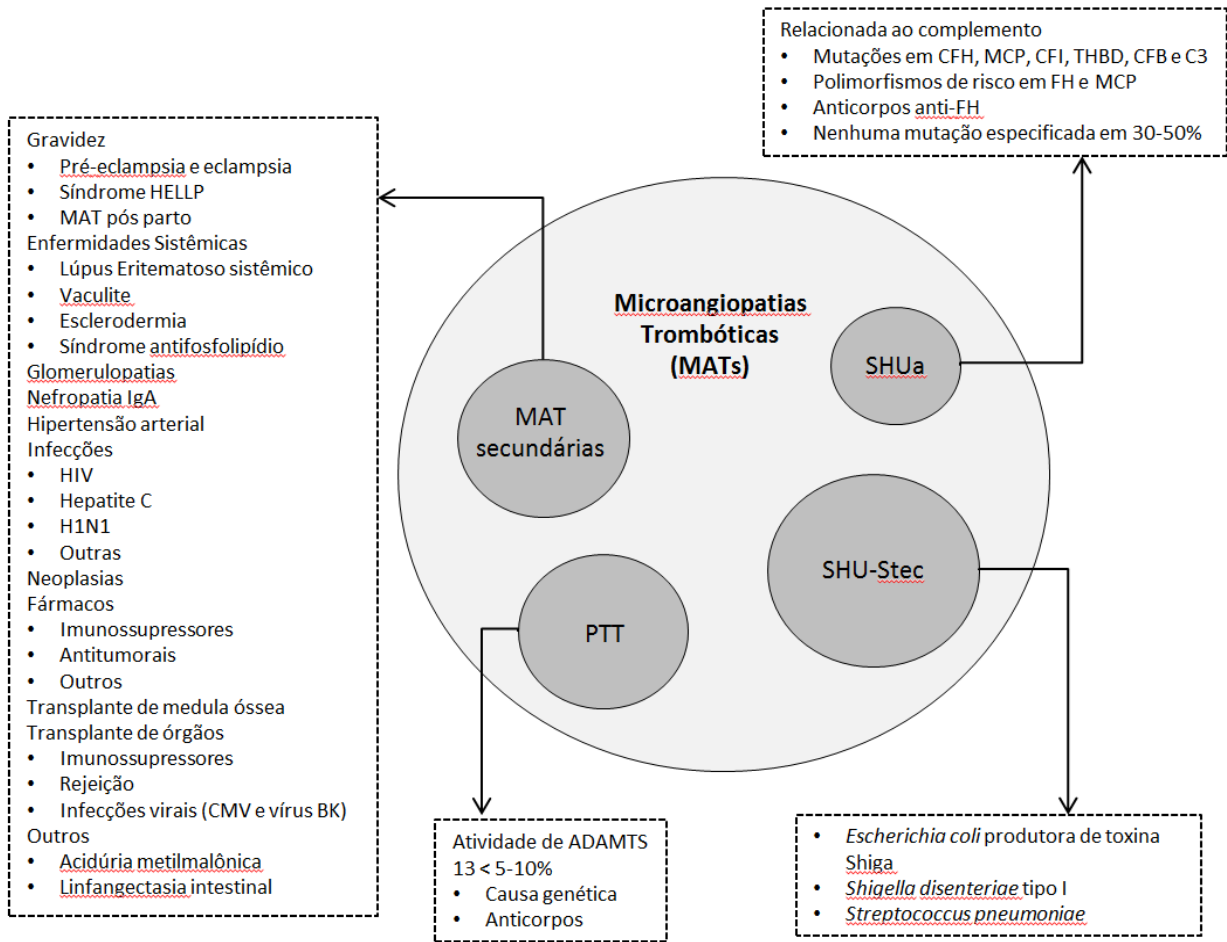
- trombocitopenia absoluta ou relativa: contagem de plaquetas inferior a 150.000/ μ L ou redução de 25% em relação à linha de base;
- anemia hemolítica microangiopática: esquistócitos no filme de sangue, diminuição da concentração de hemoglobina e de haptoglobina, aumento da lactato desidrogenase;
- 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 (≥ 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 ± 2 dias.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos com SHUa com peso corporal ≥ 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)

P	População	Pacientes com SHUa
I	Intervenção (Tecnologia)	Tratamento com eculizumabe
C	Comparadores	TP/IP, diálise, transplante renal e ausência de tratamento
O	Desfecho (Outcomes)	Efetividade: <ul style="list-style-type: none">• Primários: resposta completa à MAT, statu livre de MAT, ausência de recidiva pós-transplante, qualidade de vida;• Secundários: desfechos hematológicos e desfechos renais Segurança: Eventos adversos e morte
S	Tipo de estudo (Study)	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	<p>#1 Eculizumab</p> <p>#2 Soliris</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees</p> <p>#4 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome</p> <p>#5 Non-Stx-Hus</p> <p>#6 Non Stx Hus</p> <p>#7 Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUS</p> <p>#8 HUS, Non-Shiga-Like Toxin-Associated</p> <p>#9 HUSs, Non-Shiga-Like Toxin-Associated</p> <p>#10 Non Shiga Like Toxin Associated HUS</p> <p>#11 Non-Shiga-Like Toxin-Associated HUSs</p> <p>#12 Toxin-Associated HUS, Non-Shiga-Like</p> <p>#13 Toxin-Associated HUSs, Non-Shiga-Like</p> <p>#14 Hemolytic Uremic Syndrome, Atypical</p> <p>#15 Nonenteropathic HUS</p> <p>#16 HUS, Nonenteropathic</p> <p>#17 HUSs, Nonenteropathic</p> <p>#18 Nonenteropathic HUSs</p> <p>#19 Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome</p> <p>#20 Atypical Hemolytic-Uremic Syndromes</p> <p>#21 Hemolytic-Uremic Syndrome, Atypical</p> <p>#22 Hemolytic-Uremic Syndromes, Atypical</p> <p>#23 Syndrome, Atypical Hemolytic-Uremic</p> <p>#24 Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic</p> <p>#25 #1 OR #2</p> <p>#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</p> <p>#27 #25 AND #26</p>	
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 OR Syndromes, Atypical Hemolytic-Uremic)) AND (tw:(eculizumab OR Soliris))	1

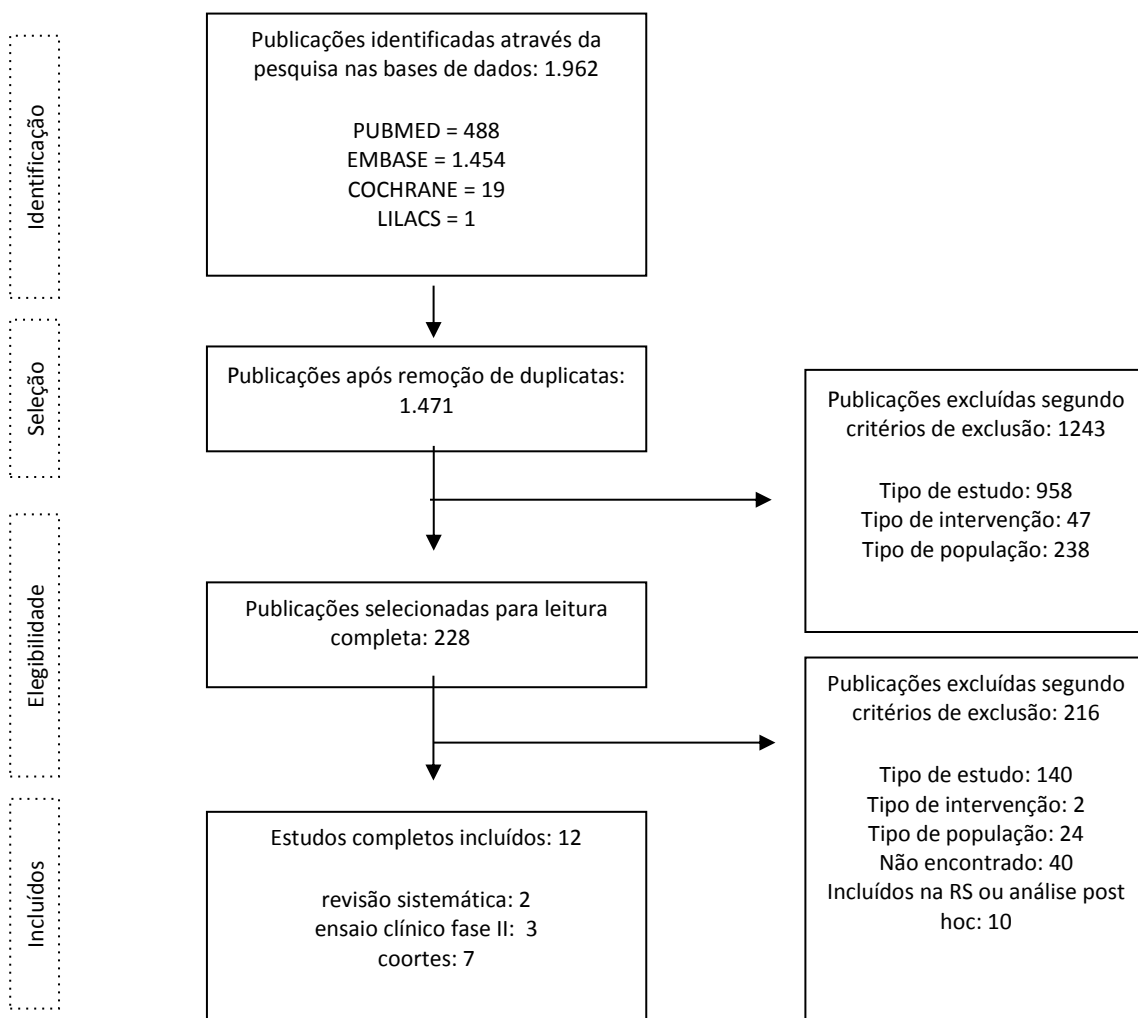
5.2. Seleção das evidências

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

	Autor	Tipo de estudo	Ano
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">• QVRS
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">• Resposta completa à MAT: normalização hematológica (níveis normais de plaquetas e lactato desidrogenase por ≥ 2 medidas consecutivas em intervalo de ≥ 4 semanas) e redução $\geq 25\%$ nos níveis de creatinina sérica, sustentada em ≥ 2 duas medidas consecutivas em intervalo ≥ 4 semanas;• Mudança na contagem de plaquetas;• Normalização da contagem de plaquetas;• Status livre de MAT (período ≥ 12 semanas com contagem estável de plaquetas, ausência de TP/IP e de novas diálises);• Melhora da DRC;• Mudança na TFGe;• Melhora da TFGe;• Mudança na hemoglobina;• Normalização hematológica;• Necessidade de nova diálise,• Taxa de intervenção diária de MAT (número de TP/IP ou o número de novas diálises requeridos por paciente por dia.;• QV;• Proteinúria;• Decréscimo no nível de creatinina sérica. Segurança: <ul style="list-style-type: none">• Ocorrência de EA.• Morte

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

tratamento)		<p>meses (0-191)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recebeu TP/TI: 10 pacientes (45%) • Estavam recebendo diálise: 11 (50%; média=13 dias) • Histórico de transplante renal: 2 (9%). 	<p>melhora na função renal (redução dos níveis de creatinina sérica $\geq 25\%$ em relação à linha de base).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo para atingir a resposta completa à MAT: tempo entre a primeira dose e a obtenção da primeira medida. • <i>status</i> livre de MAT: ausência de diminuição na contagem de plaquetas $>25\%$ em relação à linha de base, novas TP/IP, e novas diálises. • taxa de intervenções para MAT (número de novos eventos diários de TP/IP ou diálises por paciente) • normalização hematológica: contagem de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ e níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade • aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dL • Redução $\geq 25\%$ nos níveis de creatinina sérica • melhora na TGFe $\geq 15/ml/min$ por $1,73 m^2$ • melhora na DRC ≥ 1 estágio. • QVRS (teste Avaliação Funcional da Terapia da Doença Crônica - Questionário de fadiga. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EA; • Presença de auto-anticorpos
Licht et al. (2015) n= 37 pacientes	Eculizumabe, sem comparador	<p>Estudo I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 28 (17-68) anos • Tempo do diagnóstico à triagem do estudo: 9,7 (0,3-235,9) meses • Pacientes em uso de terapia plasmática antes do eculizumabe: 17 (100%) • Pacientes em diálise antes da primeira dose de eculizumabe: 6 (35%) • Duração mediana do tratamento com eculizumabe: 100 (2-145) semanas <p>Estudo II</p>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Status livre de MAT: ausência de diminuição na contagem de plaquetas de $>25\%$, e de terapia plasmática ou diálise. • Normalização hematológica: níveis de LDH menores que o limite superior de normalidade e mudança na hemoglobina $\geq 20g/l$ a partir da linha de base. • Taxa de intervenção de MAT: número de TP/IP e nova diálise antes do eculizumabe comparado com a taxa durante o período de tratamento.

		<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 28 (13-63) anos • Tempo do diagnóstico à triagem do estudo: 48,3 (0,7-285,8) meses • Pacientes em uso de terapia plasmática antes do eculizumabe: 20 (100%) • Pacientes em diálise antes da primeira dose de eculizumabe: 2 (10%) • Duração mediana do tratamento com eculizumabe: 114 (26-129) semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa à MAT: normalização hematológica e melhora da função renal (redução de 25% em relação à linha de base na creatinina sérica em duas medições consecutivas por ≥ 4 semanas). • Parâmetros de função renal: melhora na TGFe ≥ 15 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$, redução $\geq 25\%$ nos níveis de creatinina e melhora na DRC ≥ 1 estágio. • Mudança na QVRS (EQ-5D). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EAs.
--	--	--	---

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 ≥ 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 <15×10⁴/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 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"> ● status livre de MAT; ● resposta completa à MAT (manutenção de desfechos hematológicos e renais por 4 semanas) ● normalização de parâmetros hematológicos, plaquetas e LDH; ● melhora da função renal (níveis de Scr e TFG). Segurança: <ul style="list-style-type: none"> ● EA ● reações adversas.
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"> ● taxa de remissão hematológica.
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"> ● status livre de MAT; ● resposta completa à MAT (manutenção dos desfechos hematológicos e renais por 4 semanas) ● normalização de parâmetros hematológicos, plaquetas, e LDH; ● melhora da função renal: níveis de Scr e TFG. Segurança: <ul style="list-style-type: none"> ● EA. ● reações adversas.
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 acompanhamento: 23 meses	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> ● resposta completa à MAT (normalização do hemograma (hemoglobina >10g/dL, plaquetas >150×10⁹/L e LDH <450 U/L) e função renal (TFGe >90 mL/min/1,73m² e sem proteinúria); ● remissão hematológica sem melhora renal (remissão parcial); ● remissão renal (TFGe

		(3-129 meses);	normal); <ul style="list-style-type: none"> recorrência: novo episódio de SHUa em > 4 semanas após a remissão
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 eculizumab devido à gravidade da insuficiência renal e/ou expansão volêmica; Em 27 pacientes o eculizumabe foi descontinuado após oito semanas, enquanto dois prosseguiram com o tratamento após resolução da MAT.	Efetividade: <ul style="list-style-type: none"> resolução de MAT; normalização da contagem de plaquetas e hemoglobina; 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); número de pacientes que necessitam de diálise; redução $\geq 25\%$ e $\geq 50\%$ da SCr a partir da linha de base; TDGe ≥ 60 mL/min/1,73m² na última visita.
Wijnsma et al. (2017) n= 20 (14 adultos e 6 pediátricos)	Eculizumabe, sem braço comparador	9 pacientes utilizaram apenas eculizumabe; 2 e 5 pacientes apresentaram dependência e resistência à terapia plasmática antes do eculizumabe, 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"> remissão clínica (contagem de plaquetas normalizada, nível de hemoglobina normalizado sem sinais de hemólise e função renal melhorada e estável); relapso.
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"> ausência da recorrência da doença; extensão do bloqueio de C5; níveis de creatinina, haptoglobina ou contagem de plaquetas.

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 ≥ 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_e em 26 semanas foi de 20 mL/min/1,73 m² (alcance médio=-1 a 98) e 5 mL/min/1,73 m² (alcance médio=-1 a 20) para os ensaios 1 e 2, respectivamente. Melhora na TGF_e ≥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_e ≥ 15 mL/min/1,73 m²) aumentou de 5% (semana 26) para 40% (semana 114). A média da alteração da TGF_e de 7,1 mL/min/1,73 m² na semana 96 foi significativamente melhorada (p=0,05). Na fase de extensão do ensaio 1, houve melhora na TGF_e (aumento de ≥15 mL/min/1,73 m²), continuada por um período de 2 anos de seguimento em 10 de 17 pacientes (58%). No estudo retrospectivo, foi observada uma melhora na TGF_e (≥15 mL/min/1,73 m²) 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 ≥ 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 (≥ 1 grau) foi detectada em sete de nove pacientes. Os ensaios 1 e 2 relataram melhora da DRC em ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 15 mL/min/1,73 m² 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 ± 24 mL/min/1,73 m² ($p < 0,001$). 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 ≥ 15 mL/min/1,73 m² foi relatada em 19 pacientes (86%). Dentre 20 pacientes com DRC estágio > 2 , 17 (77%) tiveram melhora ≥ 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 TFGe no ano 2 em comparação com a semana 26 ou ano 1. A média absoluta (DP) de TFGe foi de 56 (± 30) mL/min por 1,73m² no teste 1 e 40 (± 18) mL/min/1,73 m² 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 TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² foi alcançada em 4/26 pacientes (15,4%; IC95%: 4,4–34,9%), e 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 μ 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

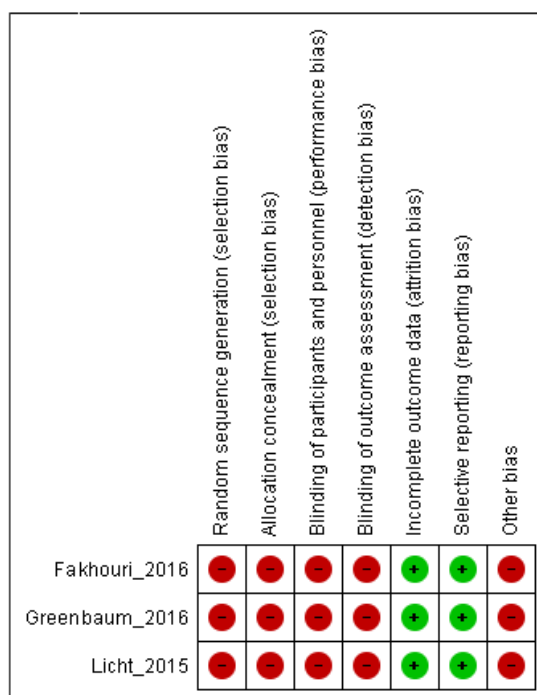
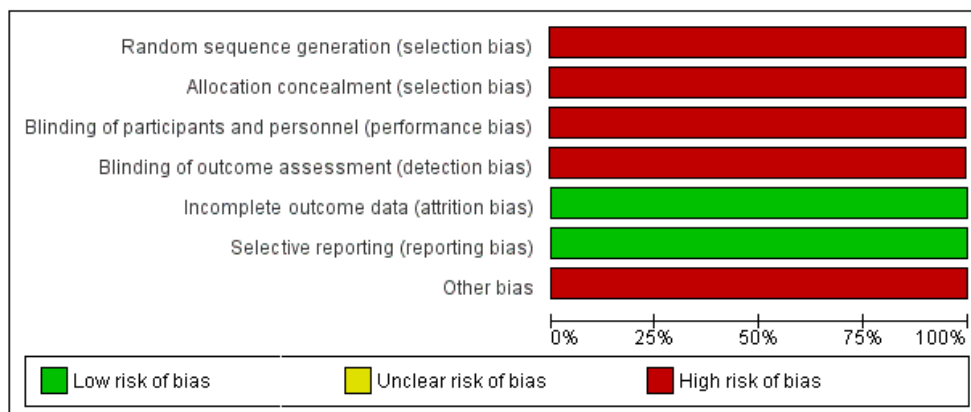
Na avaliação da qualidade metodológica da RS conduzida por Rathbone *et al.* (2013), a maior parte dos itens foi respondida positivamente. Entretanto, um item crítico foi respondido como “sim, parcialmente” (item 9: o risco de viés foi avaliado apenas para os estudos prospectivos incluídos na revisão) 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



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 estudo 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: sepse 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)
Fase inicial 900 mg por semana por 1 mês (12 frascos) Fase de manutenção 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	Fase inicial 900 mg por semana por 1 mês (12 frascos) Fase de manutenção 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	Fase inicial 600 mg por semana por 2 semanas (4 frascos) Fase de manutenção 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	Fase inicial 600 mg por semana por 2 semanas (4 frascos) Fase de manutenção 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	Fase inicial 600 mg por na 1ª semana (2 frascos) Fase de manutenção 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	Fase inicial 300 mg por na 1ª semana (1 frasco) Fase de manutenção 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
Cenário 1	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 2	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário 3	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
Cenário 1: Market Share 100%						
Custo no 1º ano	590.194.229,62	43.251.771,61	43.570.804,24	43.879.410,56	44.176.747,82	-
Custo no 2º ano	0,00	544.794.673,50	584.719.385,75	624.938.589,67	665.442.660,95	-
Custos adicionais	249.946,05	18.317,04	18.452,15	18.582,84	18.708,76	-
Custo total	590.444.175,67	588.064.762,15	628.308.642,14	668.836.583,07	709.638.117,54	3.185.292.280,56
Cenário 2: Market Share de 30 a 50%						
Custo no 1º ano	177.058.268,89	15.138.120,06	17.428.321,70	19.745.734,75	22.088.373,91	-
Custo no 2º ano	0,00	190.678.135,72	233.887.754,30	281.222.365,35	332.721.330,48	-
Custos adicionais	74.983,81	6.410,96	7.380,86	8.362,28	9.354,38	-
Custo total	177.133.252,70	205.822.666,75	251.323.456,86	300.976.462,38	354.819.058,77	1.290.074.897,46
Cenário 3: Market Share de 50 a 70%						
Custo no 1º ano	295.097.114,81	23.788.474,39	26.142.482,54	28.521.616,86	30.923.723,48	-
Custo no 2º ano	0,00	299.637.070,42	350.831.631,45	406.210.083,28	465.809.862,67	-
Custos adicionais	124.973,02	10.074,37	11.071,29	12.078,85	13.096,13	-
Custo total	295.222.087,84	323.435.619,18	376.985.185,28	434.743.778,99	496.746.682,28	1.927.133.353,57

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

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

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

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

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

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

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:

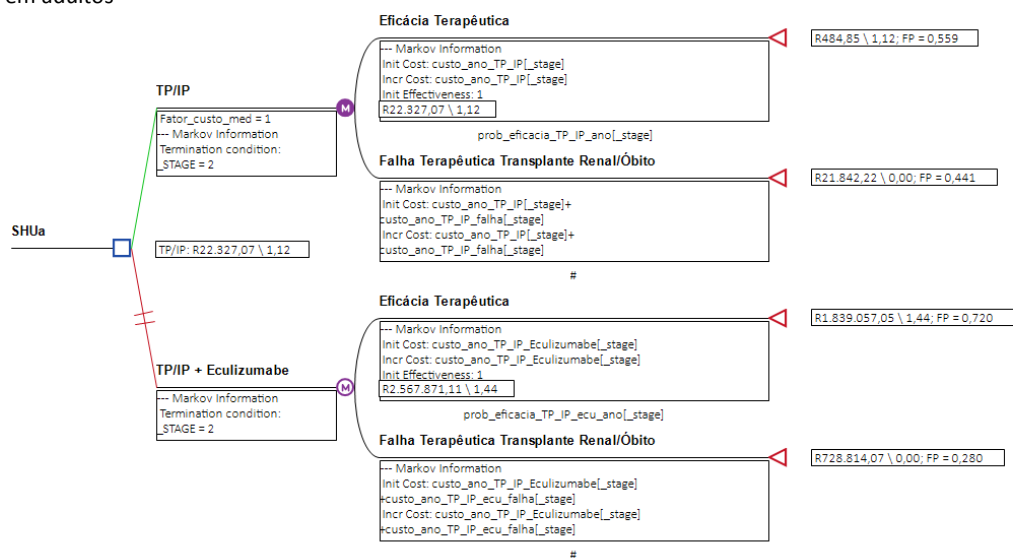
- Pacientes em uso concomitante de terapia plasmática necessitam eventualmente de doses suplementares de eculizumabe, as quais variam de acordo com a última dose do medicamento e com o tipo de terapia plasmática (TP ou IP) utilizada. Além disso, as doses suplementares devem ser administradas a cada ciclo de terapia plasmática.
- Não foram incluídos os custos referentes aos diagnósticos 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 ecilizumabe 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 ecilizumabe 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 ecilizumabe 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 continua	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

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Eficácia (status livre de MAT)	Eficácia incremental	RCEI
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 ^{a,b}	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Narsoplimabe	Inibição de MBL-serina protease-2	Intravenosa; subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Nomacopan	Inibição do fator C5 do Sistema Complemento	Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.Anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; 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*.

¹Recrutando;

^bAtivo, 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, realizada 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 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 por exclusão, baseado na apresentação clínica e achados laboratoriais, o que dificulta o mesmo. Além disso, a incorporação do eculizumabe para a SHUa apresenta um elevado impacto orçamentário, que não se justifica frente às incertezas supracitadas.

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.

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.

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.

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.

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

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

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