



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



**Eculizumabe para  
hemoglobinúria  
paroxística noturna**

## Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	7
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	8
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

## Resumo Executivo

### Tecnologia

O medicamento eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado produzido por tecnologia de DNA recombinante, que se dirige contra a fração C5 do sistema complemento. O medicamento age através de ligação à fração C5 do sistema complemento, bloqueando-o. Assim, o eculizumabe impede o sistema de atacar os glóbulos vermelhos.

### Indicação

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença hematológica considerada rara, derivada de mutações genéticas que levam à deficiência na síntese de proteínas celulares. Nesses pacientes, os glóbulos vermelhos são destruídos pela ação do sistema complemento, levando a anemia, fadiga, dificuldade de funcionamento de diversos órgãos, dores crônicas, urina escura, falta de ar e coágulos sanguíneos.

### Pergunta

O eculizumabe é eficaz para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna no controle de seus sintomas?

### Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. As revisões sistemáticas localizadas foram avaliadas segundo sua qualidade metodológica seguindo critérios da ferramenta AMSTAR.

### Resultados

Foram identificadas 25 referências utilizando as estratégias de buscas. Entre estas, foram selecionadas para leitura do texto completo quatro revisões sistemáticas, três delas relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde. Uma revisão sistemática foi incluída, ao final, para análise. A revisão sistemática incluída, realizada pela Colaboração Cochrane, apresenta alta qualidade metodológica e é recente (novembro/2017), com isso representa alto grau de recomendação. Os resultados da revisão sistemática relataram melhora na qualidade de vida, redução na fadiga e redução na necessidade de transfusões em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna.

### Conclusão

Os desfechos avaliados, tratando-se de uma doença rara, crônica e que afeta primordialmente pacientes pediátricos, podem ser considerados desfechos clinicamente relevantes. Eculizumabe mostrou resultados positivos em todos os desfechos importantes avaliados.

## Contexto

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença hematológica considerada rara, derivada de mutações genéticas que levam à deficiência na síntese de proteínas celulares, responsáveis por manter proteínas, como a CD55 e a CD59, aderidas à membrana plasmática de células hematopoiéticas<sup>1</sup>. Nesses pacientes, os glóbulos vermelhos são destruídos pela ação do sistema complemento, levando a anemia hemolítica crônica, pancitopenia e trombose venosa. Os sinais clínicos envolvem fadiga (80%), dispneia (64%), hemoglobinúria (62%) e insuficiência renal crônica. Trombose visceral, hipertensão pulmonar, eventos cerebrovasculares e embolia pulmonar também podem estar presentes<sup>2,1</sup>. Esses pacientes

apresentam déficits gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, cerebrais e urogenitais. A doença tromboembólica ocorre em aproximadamente metade dos pacientes e é considerada uma causa comum de morte. A sobrevida global aos 10 anos após o diagnóstico foi estimada em 65%<sup>3</sup>.

### Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento eculizumabe (Soliris®, fabricante Alexion Pharmaceuticals) é um anticorpo monoclonal humanizado produzido por tecnologia de DNA recombinante, que se dirige contra a fração C5 do sistema complemento. Está registrado na Anvisa para administração intravenosa desde março de 2017 para as indicações: síndrome hemolítico-urémico e hemoglobinúria paroxística noturna<sup>5</sup>.

Em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna, os quais possuem uma deficiência nas proteínas CD59 e CD55 (impedem naturalmente a destruição dos glóbulos vermelhos pelo sistema complemento), o medicamento age através de ligação à fração C5 do sistema complemento, bloqueando-o. Assim, o eculizumabe impede o sistema de atacar os glóbulos vermelhos<sup>4</sup>. Em outubro de 2017, a Anvisa estabeleceu o preço máximo para o medicamento, o qual poderá ser vendido para o Governo ao valor máximo de R\$ 11.942,60<sup>6</sup>.

### Estágio de incorporação ao SUS

O eculizumabe ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), e não está disponível no SUS até o momento. Esse medicamento vem sendo comercializado no mercado brasileiro via judicialização<sup>6</sup>.

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes de tratamento ou protocolos clínicos para a hemoglobinúria paroxística noturna no Sistema Único de Saúde (SUS). O tratamento corrente da HPN é sintomático, baseado em transfusões de sangue, medicamentos anticoagulantes e suplementação com ácido fólico ou ferro<sup>7,8</sup>. Essas intervenções visam principalmente aliviar a anemia e episódios trombóticos.

## Pergunta

O eculizumabe é eficaz para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna?

**P:** Pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna

**I:** Eculizumabe

**C:** Placebo ou melhor tratamento disponível

**O:** Eficácia (melhora dos sintomas)

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para essa revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da utilização do eculizumabe para tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, no dia 14 de dezembro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed	("eculizumab"[Supplementary Concept] OR "eculizumab"[All Fields] OR "soliris"[All Fields]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	11
NICE Evidence Search	Eculizumab AND (paroxysmal nocturnal hemoglobinúria)	14

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

Foram identificadas 25 referências utilizando as estratégias de busca descritas acima. Entre estas, foram selecionadas para leitura do texto completo quatro revisões sistemáticas, três delas relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde. Essas três últimas foram excluídas por falta de acesso ao texto completo<sup>9</sup>, ou por se tratarem de referências mais antigas (2008<sup>10</sup> e 2012<sup>11</sup>). Sendo assim, uma revisão sistemática<sup>12</sup> foi incluída, ao final, para análise.

### Avaliação da qualidade das evidências

Utilizamos o checklist Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)<sup>13</sup> para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática localizada.

# Evidências

As características e as evidências da revisão sistemática incluída estão presentes na Tabela 2.

**Tabela 2. Características dos estudos incluídos**

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Marti-Carvajal et al., 2017 <sup>10</sup>	Avaliar os benefícios clínicos e os danos do eculizumabe no tratamento de pacientes com HPN e avaliar quais pacientes podem se beneficiar mais do seu uso.	Revisão sistemática e metanálise da Cochrane.  Os desfechos avaliados foram: qualidade de vida, fadiga, eventos adversos, independência de transfusões e abandono do estudo.	Os autores incluíram 1 ensaio clínico randomizado (ECR) fase III, multicêntrico (34 centros), envolvendo 87 participantes. Eculizumabe foi comparado a placebo.  Melhora na qualidade de vida relacionada à saúde: diferença média (MD) 19,4; IC95% 8,25 a 30,55 (pontuações mais altas indicam melhora – escala vai 1 a 100).  Redução na fadiga: MD 10,4; IC 95% 9,97 a 10,83 (pontuações mais altas indicam melhora – escala vai de 1 a 52).  Maior independência de transfusão: 51% (22/43) versus 0% (0/44); (RR 46,02; IC95% 2,88 a 735,53).  Abandono por qualquer motivo: 4,7% (2/43) versus 22,72% (10/44); (RR 0,20; IC95% 0,05 a 0,88).  Nenhum paciente morreu durante o estudo, que teve seguimento de 26 semanas. A sobrevida global não foi avaliada.  Eventos adversos graves: sem diferença significativa entre eculizumabe e placebo: RR 0,15; IC 95% 0,15 a 1,37.	A revisão da Cochrane considerou o ECR com alto risco de viés de relato seletivo.  O ECR incluído não avaliou sobrevida global, tido como desfecho primário na revisão sistemática, além de incidência de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, e desenvolvimento ou recorrência de anemia aplástica.	11/11

Notas: IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência da revisão sistemática incluída**

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Marti-Carvajal <i>et al.</i> , 2017 <sup>10</sup>	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	9

Legenda: N: Não; NA: Não se aplica; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

A revisão sistemática incluída, realizada pela Colaboração Cochrane, apresenta alta qualidade metodológica e é recente (novembro/2017), com isso representa alto grau de recomendação. As limitações dizem respeito ao estudo primário original, único sobre eculizumabe, que relatou seus resultados em desfechos importantes para o paciente e para o sistema de saúde. Os resultados da revisão relataram melhora na qualidade de vida, redução na fadiga e redução na necessidade de transfusões. Esses desfechos, tratando-se de uma doença rara, crônica e que afeta primordialmente pacientes pediátricos, podem ser considerados desfechos clinicamente relevantes.

## Conclusão

A evidência atual indica que, em comparação com o placebo, eculizumabe aumenta a qualidade de vida relacionada à saúde, reduz a fadiga e aumenta a independência de transfusões em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna.

## Referências

- Vecina AF, Camargo AT, Almenara JV. Hemoglobinúria paroxística noturna: revisão bibliográfica e relatos de casos de pacientes em tratamento com eculizumabe no ambulatório de hematologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. ISSN eletrônico 1984-4840. 2015;17(Supl.).
- Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *haematologica*. 2014 May 1;99(5):922-9.
- Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996;348(9027):573-7 apud Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *haematologica*. 2014 May 1;99(5):922-9.

4. ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do eculizumabe (Soliris®). Bula do profissional de saúde. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20421682017&pIdAnexo=9737905](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20421682017&pIdAnexo=9737905). Acessado em: 27/12/2017.
5. ANVISA. Doenças raras ganham dois novos tratamentos. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/doencas-raras-ganham-dois-novos-tratamentos/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/doencas-raras-ganham-dois-novos-tratamentos/219201/pop_up?inheritRedirect=false). Acessado em: 27/12/2017.
6. ANVISA. Definido o preço-teto para medicamento Soliris. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-estabelece-preco-teto-para-medicamento-soliris/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-estabelece-preco-teto-para-medicamento-soliris/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR). Acessado em: 27/12/2017.
7. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol.* 2011 Jun;153(6):709-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08690.x.  
Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011 Dec;87(6):473-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x.
8. Mengarelli C, Rey-Ares L, Soto N, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A. Eculizumab in nocturnal paroxysmal hemoglobinuria and atypical hemolytic-uremic syndrome. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 453. 2016
9. Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 69. 2008
10. B Sallerfors, T Franzén, L Jansson, N Kuric, P Olsson, P Sjögren, T Svanberg, B Widgren, H Sjövall. Eculizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum). HTA-rapport 2012:43. 2012.
11. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;(10):CD010340.
12. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology.* 2009 Oct 31;62(10):1013-20.



## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

**Fernanda de Oliveira Laranjeira**

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)