PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ

CONSULTA Nº PA-CST-2018/00006

Belém, 03 de agosto de 2018.

FORMULÁRIO PARA ENVIO AO NAT-JUS

1. Número do Processo: 0804451-44.2018.8.14.0000

2. Data de Nascimento: 28/02/1993

3. Sexo: Feminino

4. Tipo de Solicitação: (X) Medicamento ( ) Tratamento/Procedimento ( ) Prótese e Órtese ( ) Nutrição

5. Exame Clínico

História da Doença Atual (HDA):

Não encontrado.

Hipótese diagnóstica (HD - Descrever o caso): Anemia Aplásica asociada com Hemoglobinuria Paroxistica Noturna.

Código Internacional de Doenças (CID): D59.5 e D61.0

ESCALA DE GLASGOW: Não encontrado.

ABERTURA OCULAR: Espontânea
RESPOSTA VERBAL: Orientado
RESPOSTA MOTORA: Obedece a comandos

ESCALA DE HUNT E HESS: Em casos de Hemorragia Subaracnóidea (HSA)
( ) 0 - Assintomático, sem hemorragia subaracnóidea;
( ) I - Assintomático, cefaleia e rigidez de nuca leve;
( ) II - Cefaleia moderada e grave, rigidez de nuca, sem déficit motor pode haver acontecimento de par craniano;
( ) III - Sonolento, confuso ou letargia, possível déficit neurológico focal leve;
( ) IV - Torpor, pode haver hemiparesia moderada a grave;
( ) V - Coma, com ou sem descerebração

PACST201800006A

Classif. documental	01.00.01.02

Assinado digitalmente por LUZIA NADJA GUIMARAES NASCIMENTO.
Documento Nº: 1817936-67 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

SINAIS VITAIS

Temp ax. não se aplica ºC P: não se aplica bpm R: não se aplica mrm PA não se aplica mmHg Sat O2 não se aplica Glicemia: não se aplica mg/dl

RESULTADO DE EXAMES REALIZADOS:

sem acesso

5. Objeto da solicitacao: Medicamento

5.1 Internação/Cirurgia: não se aplica

5.2 Exame: não se aplica

5.3 Medicamentos:

Medicação ECULIZUMABE (Soliris) 600 mg e 900 mg, sendo o total de 74 frascos para 12 meses de tratamento.

Tratamento Contínuo (X) Temporário ( ) Prazo: 12 meses

5.4 Outros: não se aplica

Assinado digitalmente por LUZIA NADJA GUIMARAES NASCIMENTO.
Documento Nº: 1817936-67 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

6. Trata-se de produto aprovado pela ANVISA? Sim ( ) Não ( ) Não encontrado (X)

6.1 Caso não aprovado pela ANVISA, o produto é aprovado por órgão de controle estrangeiro? Sim (X) Não ( ) Não encontrado ( )

De qual país? União Europeia 6.2 Caso não aprovado pela ANVISA, há estudos de evidência científica (eficácia, eficiência, efetividade e segurança) do produto? Qual a evidência científica?

não se aplica

7. Trata-se de prescrição off label? sim

7.1 Caso positivo, justificar a prescrição off label: Diagnóstico de AA asscoado com Hemoglobinuria Paroxítica Noturna (HPN) crônica e incurável, com risco de trombose importante, além de sintomas gerais inespecíficos. Controle de anemia e redução do risco de trombose e óbito

8. Antes de serem prescritos os produtos ou procedimentos acima listados foram adotadas as seguintes medidas terapêuticas: Terapia com Ciclosporina no controle da Anemia Aplásica

9. Os produtos/procedimentos, conforme finalidade diagnóstica prescrita, constam dos Protocolos Clínicos e Diretrizes terapêuticas do SUS? não

10. Existe outro produto/procedimento(s) com o mesmo princípio ativo ou capacidade terapêutica similar oferecidos pelo SUS? Sim ( ) Não (X) Não encontrado ( )

Quais? Não encontrado.

11. Há justificativa para a prescrição do produto / procedimento específico diferenciado em razão da condição peculiar do paciente? Sim (X) Não ( ) Não encontrado ( )

12. Há produtos, procedimentos ou medicamentos com o mesmo princípio ativo no mercado? Sim ( ) Não (X) Não encontrado ( )

Em casos positivos, quais? Não encontrado.

PACST201800006A

Assinado digitalmente por LUZIA NADJA GUIMARAES NASCIMENTO.
Documento Nº: 1817936-67 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

Materiais ou fármacos comercializados enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências ainda não estão completas ou porque ainda se encontra em fase de avaliação pela Agência Reguladora.

13. Qual a razão para prescrever produto/serviço diferenciado àquele oferecido pelo SUS ou Plano de Saúde?

Risco de trombose

14. O produto/procedimento é imprescindível para o paciente?

Sim ( ) Não ( ) Não encontrado (X)

É urgente? Sim (X) Não ( ) Não encontrado ( )

15. A ausência de fornecimento do medicamento, insumo ou procedimento acima poderá ocasionar quais das seguintes consequências:

(X) Risco de morte;

( ) Perda irreversível de órgãos ou funções orgânicas;

( ) Grave comprometimento do bem estar;

( ) Outras: Não encontrado.

16. A utilização dos produtos e serviços eliminará o risco das consequências / sequelas? Sim ( ) Não (X).

Justificar: Devido a um risco acrescido de desenvolvimento de uma forma grave de meningite (sépsis meningocócica), o Soliris é contraindicado em pessoas infetadas com Neisseria meningitidis; é também contraindicado em doentes que não tenham sido vacinados contra esta bactéria.

LUZIA NADJA GUIMARAES NASCIMENTO

DESEMBARGADOR(A)

Gabinete da Desa. Luzia Nadja Guimaraes Nascimento

PACST201800006A

Assinado digitalmente por LUZIA NADJA GUIMARAES NASCIMENTO.
Documento Nº: 1817936-67 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ

DESPACHO Nº PA-CST-2018/00006

Referência: PA-CST-2018/00006 de 3 de agosto de 2018 - Gabinete da Desa. Luzia Nadja Guimaraes Nascimento.

Assunto: Consulta

À Servico Medico,

De ordem, para elaboração de Nota Técnica.

Belém, 06 de agosto de 2018.

AVANI LEAO DE ARAUJO RODRIGUES

ASSESSOR ESPECIAL DA PRESIDENCIA - CJS-5

Assessoria Especial da Presidencia

PACST201800006A

Classif. documental	01.00.01.02

Assinado digitalmente por AVANI LEAO DE ARAUJO RODRIGUES.
Documento Nº: 1817936.10603503-8917 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

Nota Ténica NATJUS 0002-2018 – NATJUS

Tecnologia : ECULIZUMAB

Solicitante : Gabinete da Desa. Luzia Nadja Guimarães Nascimento

Nº processo / SIGADOC :PA-CST-2018/00006-A

1. RESUMO EXECUTIVO

Trata-se de pedido de Nota Técnica sobre ECULIZUMAB, medicamento prescrito para a paciente VEDRANA CÉLIA LIMA COSTA, 25 anos, portadora de anemia aplásica associada (AA) a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

De acordo com o laudo médico do hematologista da Fundação HEMOPA Dr. Marcos Laércio Pontes Reis, CRM-PA 7368, a paciente encontra-se em remissão parcial da anemia aplásica, tendo apresentado boa resposta à ciclosporina, cujas doses estão em regime de regressão. Não há referência a episódios de hemólise (ruptura de hemácias) clinicamente aparentes e nem de necessidade de transfusões sanguíneas por conta da HPN. Também não há relato de trombose prévia.

Apesar das alterações laboratoriais descritas no referido laudo (níveis crescentes de clones tipo III, aumento de desidrogenase lática (DHL) e de reticulócitos), a paciente encontra-se em bom estado, apresentando queixa de astenia.

2. RESUMO DA PATOLOGIA DE BASE

A HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA é uma doença rara, com uma incidência reportada de doença clinicamente significativa na faixa de 1 a 10 casos por 1 milhão de população. Predomina em adultos, na faixa dos 30 anos, porém pode ocorrer em crianças. Incide igualmente em homens e mulheres.

A HPN origina-se de um defeito (mutação) adquirido em uma célula tronco hematopoiética multipotente, podendo então afetar hemácias, leucócitos,

plaquetas e, talvez, células endoteliais (células que revestem a luz dos vasos sanguíneos). Essa mutação ocorre no gene fosfatidilinositolglicano classe A (PIG-A) no cromossomo X, necessário para a síntese da molécula glicosilfosfatidilinositol (GPI), que, por sua vez, é imprescindível para a fixação de algumas proteínas na superfície da célula, em particular das proteínas CD55 e CD59, reguladoras do complemento (conjunto de substâncias que formam um

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

sistema envolvido na resposta inflamatória), que bloqueiam sua ativação. A deficiência, portanto, de CD55 E CD59 resulta na destruição das hemácias mediada pelo complemento (hemólise).A expansão não maligna dessa população de células deficientes em proteínas reguladoras do complemento resulta no que chamamos de clone. Há 3 populações distintas (clones) de acordo com a quantidade de proteínas reguladoras do complemento : a) clone tipo I (níveis normais); b) clone tipo II (ausência parcial) ; c) clone tipo III (ausência completa).

As manifestações clínicas são predominantemente associadas à hemólise e à trombose, especialmente trombose venosa em sítios não usuais. A hemólise leva à anemia e a níveis elevados de hemoglobina livre no sangue com a resultante varredura e depleção de ácido nítrico (NO) sanguíneo, responsável pela constrição de vasos sanguíneos em vários órgãos e na musculatura lisa.

Assim, são sintomas frequentes: fadiga, dispnéia, urina de coloração marrom (hemoglobinúria), icterícia, dor abdominal, disfunção erétil, dor torácica, disfagia, os últimos quatro associados à distonia de músculos lisos. Os achados clínicos associados à trombose, que ocorre em cerca de 40 % dos pacientes (venosa em cerca de 85% dos casos), dependem da sua localização: veias hepáticas, do sistema porta, mesentéricas, dérmicas e cerebrais. O comprometimento da função renal está associado à diminuição do fluxo sanguíneo renal, à sobrecarga de hemoglobina livre e, cronicamente, ao depósito de ferro nos rins.

Há 3 formas de expressão clínica da HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOTURNA (HPN):

a) HPN clássica
b) HPN associada à anemia aplásica
c) HPN subclínica

A forma **clássica** afeta mais indivíduos jovens e causa hemólise crônica intravascular. Quadros infecciosos, atividade física intensa, cirurgia e ingestão de álcool podem desencadear hemólise aguda. A causa mais importante de morte é a trombose, seguida das infecções recorrentes, principalmente respiratórias.

Na forma de **HPN associada à anemia aplásica**, esta é do tipo adquirida. Entretanto, a maioria expressa um clone HPN pequeno (<10%). Pode ocorrer, associada a um grau variável de hemólise, duas ou mais citopenias (diminuição do número de hemácias e/ou leucócitos e/ou plaquetas. Na evolução, é possível que a falência da medula óssea melhore (principalmente com uso de imunossupressor) e haja expansão do clone HPN. Enfim, pacientes com hemólise clínica pela HPN no cenário de AA são classificados como tendo HPN

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

associada a outra doença da medula óssea, enquanto que aqueles sem hemólise são classificados como tendo HPN subclínica.

A **HPN subclínica** é diagnosticada quando o clone HPN é menor que 1%, sem hemólise. Essa forma parece ser a mais frequente. Há relato de clones de HPN em até 60 % dos pacientes com AA e em cerca de 20 % com Síndrome mielodisplásica. Clones HPN transitórios são frequentemente observados em AA e gradualmente diminuem quando as células hematopoiéticas se recuperam após imunossupressão.

O diagnóstico é realizado atualmente pela citometria de fluxo, que consegue detectar, usando anticorpos, as proteínas CD55 e CD59. Outros testes laboratoriais são importantes para complementar o diagnóstico e fazer o acompanhamento, quais sejam: hemograma, perfil do ferro, haptoglobina, reticulócitos, DHL, uréia, creatinina, dímero-D (avaliação de trombose).

Importante ressaltar que o tratamento CURATIVO é feito com **Transplante Halogênico** de medula óssea, indicado nos casos graves e refratários ao tratamento medicamentoso e de suporte. O medicamento ECULIZUMAB, um anticorpo humanizado monoclonal dirigido para a fração C5 do complemento, bloqueia a ativação do complemento, prevenindo a hemólise. Deve ser administrado na dose de 600 mg (2 frascos de 300 mg) a cada 7 dias por 4 semanas e em seguida 900 mg (3 frascos de 300 mg) a cada 14 dias, indefinidamente. Além de conter a hemólise, parece ter efeito sobre a trombose. Seu uso está associado a um enorme risco de infecções graves por *Neisseria meningitidis*, tornando a vacinação anti-meningocócica imperativa pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento. Alguns autores recomendam profilaxia com antimicrobianos contínua (penicilina V ou eritromicina).

É sabido que o ECULIZUMAB não tem ação sobre o defeito genético adquirido das células hematopoiéticas e não trata a hipoplasia/aplasia medular.

3. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

3.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

Paciente: portadora de anemia aplásica e hemoglobinúria paroxística noturna subclínica

Intervenção : ECULIZUMAB

Comparação: não se aplica

Desfecho: prevenção de trombose, melhora da qualidade de vida

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

3.2. TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome do princípio ativo : ECULIZUMAB

Nome comercial : Soliris®

Fabricante : Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, Connecticut, EUA

Registro na ANVISA: nº 1981100010015 – DOU 13/03/2017

Indicação aprovada na ANVISA : Soliris® (ECULIZUMAB) é indicado em adultos e crianças para o tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). Foi demonstrada evidência do benefício clínico de Soliris (ECULIZUMAB) no tratamento de pacientes com hemólise e sintoma (s) clínico (s) indicativo (s) de alta atividade da doença, independente do histórico de transfusões.

Posologia: 600 mg (2 frascos de 300 mg) por semana durante 4 semanas, seguidos, uma semana depois, de 900 mg (3 frascos de 300 mg), mantidos de 2 em 2 semanas.

Tempo do tratamento: indefinido

Disponibilidade no SUS :o medicamento não é disponível no SUS. A solicitação de incorporação está em análise na CONITEC.

4. RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

A única revisão sistemática publicada na Cochrane Library de 2014 incluiu apenas um estudo controlado randomizado multicêntrico fase III, publicado em 2006 (estudo TRIUMPH), envolvendo 87 participantes com **HPN severa** (dependentes de transfusão; células HPN tipo III > 10 %; DHL elevado). ECULIZUMAB foi comparado a placebo durante 26 semanas de seguimento. Oestudo foi considerado pequeno, com alto risco de viés em vários domínios e financiado pela indústria farmacêutica. ECULIZUMAB aumentou a qualidade de vida relacionada à saúde e resultou em maior independência de transfusões repetidas. Não houve evidência de eficácia, em comparação com placebo, em termos de sobrevida, eventos trombóticos não fatais, transformação em síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, e desenvolvimento e recorrência de AA.

O estudo SHEPHERD (Safety in Haemolytic PNH patients treated with ECULIZUMAB:a multi-center open-label Research Design) avaliou prospectivamente 97 pacientes com gravidade variável de doença tratados com ECULIZUMAB por um ano. Houve melhora nos níveis de hemoglobina, menor

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

necessidade de transfusão, menor evidência laboratorial de hemólise e melhora da qualidade de vida.

Outro estudo aberto, de extensão, avaliou conjuntamente os 87 pacientes do estudo TRIUMPH, mais os 97 do estudo SHEPHERD e outros de um estudo piloto anterior (187pacientes), quanto a resultados a longo prazo. O controle da hemólise se manteve durante quase 6 anos, bem como houve redução dos eventos tromboembólicos, melhora ou estabilização da função renal. Não foi encontrada evidência de toxicidade cumulativa.

Uma série de 2011 com 79 pacientes consecutivos tratados com ECULIZUMAB por um período de 8 anos mostrou sobrevida semelhante a controles com idades pareadas.

O impacto do ECULIZUMAB na incidência de eventos tromboembólicos foi avaliado em alguns estudos. Em um estudo observacional os autores relataram uma redução de 87 a 94 % desses eventos durante o tratamento. Entretanto, pela falta de evidência científica de alta qualidade e pelo risco elevado de sangramento associado a plaquetopenia, o uso profilático de ECULIZUMAB em pacientes que não apresentaram previamente tromboembolismo não é recomendado até que estudos de maior qualidade metodológica sejam publicados e reproduzidos em diferentes centros.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

ECULIZUMAB foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration em 2007 e pela European Medicine Agency em 2009 para o tratamento da HPN. No Brasil, obteve registro pela ANVISA em 2017, o que permitiu a partir de então sua comercialização, mas não obrigatoriamente seu fornecimento pelo SUS. A solicitação de incorporação está no status de análise na CONITEC.

A evidência científica baseada num único estudo, patrocinado pela indústria farmacêutica, randomizado, controlado, em comparação com placebo, com pequeno número de participantes, permite indicar o tratamento da HPN com ECULIZUMAB em pacientes com manifestações significativas da doença atribuíveis à hemólise, incluindo fadiga incapacitante, dependência de transfusões sanguíneas, crises de dor, piora da função renal, trombose ou outras complicações em órgãos-alvo.

Não há evidência científica suficiente para a administração de ECULIZUMAB na profilaxia primária (sem que tenha havido episódio prévio) de tromboembolismo em portadores de HPN.

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

Não há diretriz ou posicionamento publicado pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular ou por sociedades internacionais (American Society of Hematology e European Hematology Association) acerca da hemoglobinúria paroxística noturna e do uso de ECULIZUMAB para seu tratamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review.Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C.
   Eur J Haematol. 2015 Sep;95(3):190-8.
2. ECULIZUMAB for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;(10):CD010340.
3. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brodsky RA Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
4. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of ECULIZUMAB in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Coyle D, Cheung MC, Evans GA.Med Decis Making. 2014 Nov;34(8):1016-29.
5. Long-term safety and efficacy of sustained ECULIZUMAB treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA.Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):62-73.
6. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Hill A, Kelly RJ, Hillmen P.Blood. 2013 Jun 20;121(25):4985-96; quiz 5105.
7. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside.Pu JJ, Brodsky RAClin Transl Sci. 2011 Jun;4(3):219-24.
8. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with ECULIZUMAB: Spanish experience.López Rubio M, Morado M, Gaya A, Alonso Rosa D, Ojeda E, Muñoz JA, Pérez deMendiguren B, Monteagudo MD, Durán JM, Fisac RM, Moreno D, Villegas AM.Med Clin (Barc). 2011 Jun 11;137(1):8-13
9. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and ECULIZUMAB.Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R.Haematologica. 2010 Apr;95(4):523-6.
10. The complement inhibitor ECULIZUMAB in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G,

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

Muus P, Röth A, Szer J,Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL,Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L.N Engl J Med. 2006 Sep 21;355(12):1233-43

11. Effect of ECULIZUMAB on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP.N Engl J Med. 2004 Feb 5;350(6):552-9.
12. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009; 113:6522.
13. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014; 124:2804.
14. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ECULIZUMAB for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111:1840.
15. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained ECULIZUMAB treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013; 162:62.
16. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, Wada K, Matsuda T, Akiyama H, Ikezoe T, Chiba S, Kanda Y, Kawaguchi T, Shichishima T, Nakakuma H, Okamoto S, Nishimura JI, Kanakura Y, Ninomiya H. Effects of ECULIZUMAB treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int J Hematol. 2018 Jun;107(6):656-665.
17. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, Rosse WF. Clinical benefit of ECULIZUMAB in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. Intern Med J 2017 Sep;47(9):1026-1034.
18. www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?source=history_widget
19. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?topicRef=7163&source=see_link
20. www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?topicRef=7159&source=see_link
21. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I,Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo deTrabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnalhaemoglobinuria]. Med Clin (Barc). 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7. doi:10.1016/j.medcli.2015.12.012. Epub 2016 Feb 17. Spanish. PubMed PMID: 26895645

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/

22. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report:eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Oncologist. 2008 Sep;13(9):993-1000. doi:10.1634/theoncologist.2008-0086. Epub 2008 Sep 10. PubMed PMID: 18784156.
23. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, Gianfaldoni G,Socié G, Browne P, Geller R, Rother RP, Muus P; TRIUMPH Study Investigators.Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2008 Jun;142(2):263-72. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07183.x. Epub 2008 May 22. PubMed PMID: 18503589.

PACST201800006A

Assinado digitalmente por SUELY MARIA DE MIRANDA ARAUJO.
Documento Nº: 1817936.10674290-7086 - consulta à autenticidade em https://apps.tjpa.jus.br/siga-autenticidade/