



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ECULIZUMAB

INDICAȚIA: *tratarea adulților și copiilor cu Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)*

Data depunerii dosarului

07.07.2020

Număr dosar

10354

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ECULIZUMAB

1.2. DC: Soliris 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AA25

1.4. Data eliberării APP: 08.04.2020

1.5. Deținătorul APP: Alexion Europe SAS

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Concentrat. ptr. sol. perfuzabilă
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	i.v.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 30 ml conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 50 mg	21843,06 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	21843,06 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Soliris:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)	<i>Schema de dozaj la pacienții adulți (≥18 ani):</i> <ul style="list-style-type: none">• Perioada de atac: 900 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute, săptămânal, în primele 4 săptămâni (4 săptămâni).• Perioada de întreținere: 1200 mg Soliris, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute în a cincea săptămână, urmate de 1200 mg Soliris administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute la intervale de 14 ± 2 zile Copii și adolescenți, în SHUa: <ul style="list-style-type: none">• Pacienții copii și adolescenți cu SHUa cu greutatea corporală ≥ 40 kg sunt tratați conform recomandărilor de dozare pentru adulți, respectiv.	Tratament cronic.



- La pacienții copii și adolescenți cu SHUa și cu greutatea corporală sub 40 kg, schema de dozaj cu Soliris se afla în tabelul nr. 1

Tabelul 1. Doze Solaris recomandate pentru copii și adolescenți cu SHUa și cu greutatea corporală sub 40 kg:

Greutatea corporală a pacientului	Perioada de atac	Perioada de întreținere
între 30 și < 40 Kg	600 mg săptămânal x 2	900 mg în săptămâna 3; apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
între 20 și <30 kg	600 mg săptămânal x 2	600 mg în săptămâna 3; apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
între 10 și <20 kg	600 mg săptămânal x 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
între 5 și <10 kg	300 mg săptămânal x 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Pentru pacienții adulți cu SHUa refractară și pacienții copii și adolescenți cu SHUa sunt necesare doze suplimentare de Soliris în cazul terapierilor concomitente cu SP/TP (plasmaferază sau schimb de plasmă, sau transfuzie cu plasmă proaspătă congelată):

Tip de terapie cu plasmă	Cea mai recentă doză de Soliris	Doza suplimentară de Soliris, cu fiecare intervenție terapeutică cu SP/TP	Timp de administrare a dozei suplimentare de Soliris
Plasmaferază sau schimb de plasmă	300 mg	300 mg pentru fiecare sesiune de plasmaferază sau schimb de plasmă	În decurs de 60 minute după fiecare sesiune de plasmaferază sau schimb de plasmă
	≥600 mg	600 mg pentru fiecare sesiune de plasmaferază sau schimb de plasmă	
Transfuzie cu plasmă proaspătă congelată	≥300 mg	300 mg pentru fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată	Cu 60 minute înainte de fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată

Monitorizarea tratamentului

Pacienții cu SHUa trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor și simptomelor de microangiopatie trombotică (MAT). Se recomandă continuarea tratamentului cu Soliris pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Soliris.

Vârșnici

Soliris poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea Soliris la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Soliris nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA SINDROM HEMOLITIC UREMIC ATIPIC (SHUa)

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) este o boală genetică, care pune viața în pericol, cu activare cronică, necontrolată a complementului, care duce la activarea trombocitelor, a leucocitelor și a celulelor endoteliale, la microangiopatia trombotică sistemică (MATS) și la deteriorarea în final al organelor.^{1, 2} SHUa este



cauzată aproape întotdeauna de defecte moștenite sau dobândite ale căii de activarea a complementului prin calea alternativă (CA)¹, deși au fost descrise și mutații rare în DGKE și plasminogen.^{3,4}

SHUa este o boală de lungă durată și care pune viața în pericol din cauza riscului de insuficiență renală.

La momentul desemnării ca boală orfană, SHUa a afectat aproximativ 0,1 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a echivalat cu un total de aproximativ 5.000 de persoane* și este sub pragul pentru desemnarea orfan, care este de 5 persoane din 10.000. În scopul desemnării, numărul de pacienți afectați de afecțiune este estimat și evaluat pe baza datelor din Uniunea Europeană (UE 27), Norvegia, Islanda și Liechtenstein. La momentul desemnării, aceasta reprezenta o populație de 504 800 000 (Eurostat 2009).⁵

Din punct de vedere istoric, prognosticul pacienților cu SHUa a fost slab: până la 79% dintre pacienți mor, necesită dializă sau au leziuni renale permanente în decurs de 3 ani de la diagnostic.⁶

Rolul CA în fiziopatologia SHUa este bine descris.^{1,7} CA, parte integrantă a răspunsului imun înăscut, este continuu activat la niveluri scăzute, dar amplificat în condiții de infecție sau stres endotelial sau deteriorare.¹ În condiții normale, activarea complementului este strict controlată de proteine reglatoare, fie solubile (de exemplu, factorii complementului H sau I), fie legați de membrană (de exemplu, factorul de accelerare a descompunerii (CD55), protectina (CD59), proteina cofactorului de membrană (MCP; CD46), trombomodulină (TM; CD141) și receptorul complementului 1 (CD35)).⁷ În SHUa, mutațiile genei asociate complementului determină pierderea permanentă a controlului de reglementare al complementului. Mutațiile de funcționare a genelor care codifică componentele complementului și autoanticorpii inhibitori direcționați către proteinele de reglare ale complementului pot duce, de asemenea, la supraactivarea CA cronică.¹

Rinichiul este deosebit de vulnerabil la leziunile inflamatorii mediate de complement care apar din depunerea fragmentelor de complement active circulante în glomeruli și producția și activarea complementului local (renal).^{1,8}

SHU poate duce și la manifestări extrarenale în sistemul nervos central, pulmonar, gastrointestinal sau cardiovascular la 50% sau mai puțin dintre pacienți.⁹⁻¹²

Complementul activat cronic are efecte clinice devastatoare, iar gestionarea eficientă a pacienților cu SHUa prin blocarea terminală a complementului previne microangiopatia trombotică sistemică și a organelor în final.^{9,20} Eculizumab (Soliris; Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT) este un anticorp monoclonal umanizat care blochează clivajul proteinei complementului terminal C5 în proteina inflamatorie C5a și C5b, un precursor al complexului litic C5b-^{9,14} și este singurul tratament aprobat în SHU.^{15,16} Eficacitatea și siguranța eculizumab în SHUa au fost demonstrate în 2 studii clinice prospective.¹⁴ Ulterior, un studiu clinic deschis, unic, multicentric, internațional, clinic (înregistrat la www.clinicaltrials.gov ca # NCT01194973) a fost efectuat la pacienții adulți cu SHU (C10-004).²⁰ Inhibarea TMA mediată de complement cu eculizumab a dus la îmbunătățiri hematologice rapide,



îmbunătățiri semnificative ale funcției renale și întreruperea schimbului de plasmă/perfuziei plasmatice și a dializei la majoritatea pacienților.

La momentul desemnării, erau disponibile doar tratamente de susținere pentru pacienții cu SHU. Transfuziile de celule roșii din sânge și trombocite sunt date la nevoie. Dializa poate fi necesară dacă boala progresează spre insuficiență renală. Unii pacienți pot primi perfuzie de plasmă sau o terapie numită schimb de plasmă, deși rolul său în această afecțiune nu este complet elucidat. Unii pacienți pot avea nevoie de un transplant de rinichi.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În cadrul reuniunii sale din 5-7 octombrie 2011, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a examinat cererea EU/3/09/653 pentru Eculizumab ca medicament orfan pentru tratamentul sindromului uremic hemolitic atipic. COMP a evaluat dacă, în momentul adăugării unei noi indicații pentru autorizația de punere pe piață, medicamentul a îndeplinit în continuare criteriile pentru desemnarea ca medicament orfan. Comitetul a analizat gravitatea și prevalența afecțiunii și existența altor metode satisfăcătoare de tratament. Comitetul a recomandat ca desemnarea de medicament orfan să fie menținută pentru tratamentul sindromului uremic hemolitic atipic. COMP a concluzionat că nu a existat nicio modificare a gravității afecțiunii de la desemnarea orfană în 2009, sindromul uremic hemolitic atipic rămânând o afecțiune invalidantă pe termen lung sau care poate pune viața în pericol, în special din cauza insuficienței renale și a riscului de recurență a bolii în ciuda efectuării unui transplant de rinichi sau ficat.

Pe 20 decembrie 2011 Comitetul pentru medicamente orfane a publicat recomandarea (EMA/COMP/792994/2011) pentru menținerea desemnării ca orfan în momentul adăugării unei noi indicații la autorizația de punere pe piață.²¹

4. LOCUL SOLIRIS ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL UREMIC HEMOLITIC ATIPIC

Sindromul hemolitic uremic (SHU) sau microangiopatia trombotică sistemică asociază anemie schizocitară hemolitică, trombocitopenie și afectare viscerală, în special rinichi și sistemul nervos central, mai rar tractul digestiv și inima. SHU atipic reprezintă 10% din SUA Managementul actual al pacienților cu SHU atipic se bazează pe schimburi de transfuzii de plasmă și plasmă proaspătă congelată. Cu toate acestea, aceste tratamente, simptomatice care nu acționează asupra dereglementării complementului, nu au fost validate și sunt asociate cu complicații grave. Transfuziile de plasmă proaspete congelate pot provoca supraîncărcare de volum, hipertensiune, insuficiență cardiacă și hiperprotidemie. În special, schimburile de plasmă pot provoca hipotensiune arterială sau hipocalcemie.



Hemodializa sau transplantul de rinichi pot fi necesare pentru insuficiența renală. Cu toate acestea, simptomele microangiopatiei trombotice rămân prezente iar riscul de deteriorare și respingerea transplantului sunt importante.

Eculizumab, un anticorp monoclonal umanizat din clasa IgG2 îndreptat împotriva fracției terminalul C5 este primul medicament care acționează asupra reglării căii alternative. Este un tratament de prima linie. Date clinice sunt necesare pentru a defini mai bine populația care ar putea beneficia mai mult de eculizumab în funcție de etiologia bolii, precum și de criteriile de urmărire, pentru a opri sau relua tratamentul. Riscuri de infecție (meningita cu *Neisseria meningitidis* în special) trebuie luate în considerare la monitorizarea tratamentului.

Soliris 300 mg a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 19 septembrie 2012. Comisia a concluzionat faptul că beneficiu terapeutic adițional aferent Eculizumab este semnificativ (ASMR II) comparativ cu îngrijirea uzuală la pacienții cu SHU atipic (schimb de plasmă și transfuzii de plasmă proaspătă congelată).

Conform raportului HAS, Soliris (Eculizumab) este indicat pentru tratamentul pacienților cu SUHa. Dovezile beneficiului clinic ale medicamentului Soliris (Eculizumab) administrat în tratamentul pacienților cu HPN sunt limitate la pacienții cu antecedente de transfuzii. La momentul autorizării în Franța, în sprijinul cererii au fost prezentate următoarele studii:

- **Studiul C08-003** a fost efectuat la pacienți adulți/adolescenți cu SHU sensibili la terapia plasmatică atipică cu număr stabil de trombocite și insuficiență renală cronică, tratată cu schimb de plasmă (PE) sau perfuzii de plasmă proaspătă congelată (PFC) timp de cel puțin 8 săptămâni.

- **Studiul C08-002** a fost efectuat la pacienți adulți/adolescenți cu SHU atipic cu microangiopatie trombotică sistemică progresivă (scăderea numărului de trombocite și LDH crescută) și afectarea organelor vitale (insuficiență renală).

Evaluarea de către Comisia de Transparență din cadrul HAS pentru eculizumab în sindromul uremic hemolitic atipic (HUS) s-a bazat pe două studii de fază II non-comparative:

- unul din 20 de adulți / adolescenți cu HUS atipic susceptibil la terapia cu plasmă, având un număr stabil de trombocite și insuficiență renală cronică și tratate pe termen lung prin schimb de plasmă (PE) sau perfuzie de plasmă proaspătă congelată (PFC),

- în cel de-al doilea studiu, efectuat pe 17 adulți/adolescenți cu HUS atipic rezistent la terapia cu plasmă, cu microangiopatie trombotică sistemică activă (scăderea numărului de trombocite și creșterea LDH) și deteriorarea organelor vitale (insuficiență renală).

Pacienții au primit o injecție intravenoasă de 900 mg eculizumab pe săptămână timp de 4 săptămâni (faza inițială) după ultima administrare de PFC sau ultima PE, apoi o doză de 1200 mg în săptămâna 5 și la fiecare 14 zile până la 26 de săptămâni (faza de întreținere). După a 26-a săptămână, tratamentul cu eculizumab ar putea fi a continuat ca parte a studiilor de urmărire. După 26 de săptămâni, s-au observat îmbunătățiri:



- din cei 20 de pacienți cu HUS atipic sensibil la terapia cu plasmă, 16 (80%; IC 95% = [56; 94]) nu au prezentat semne de microangiopatie trombotică și 18 (90%; IC 95% = [68; 99]) a suferit o normalizare hematologică.

- la cei 17 pacienți cu HUS atipic care au fost rezistenți la terapia cu plasmă, numărul de trombocite a crescut cu 73.109 trombocite/L (95% CI [40.109; 105.109]; p = 0,0001) și normalizarea hematologică a fost obținută la 14 pacienți (82%; IC 95% = [57; 96]).

În raportul HAS este specificat faptul că în ciuda rezultatelor care par convingătoare, calitatea este scăzută pentru demonstrarea metodologică a eficacității eculizumab, lipsind datele de morbiditate (calitatea vieții, leziuni viscerale, în special rinichi), nu există caracterizarea eficacității în funcție de etiologia genetică a SHU atipic și lipsa cercetării criteriilor de monitorizare și oprire a tratamentului, în special în cazul formelor non-genetice.

Eculizumab a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu observațional retrospectiv care a înrolat 30 de pacienți cu SHU atipic (20 rezistenți la PE și 8 cronici; număr median de trombocite 159.109/L) tratați între 2007 și decembrie 2009 cu eculizumab la doze și pentru durate variabile. S-au observat îmbunătățiri în ceea ce privește:

- număr de trombocite: la 26 de săptămâni de normalizare ($\geq 150.109/L$ la 25 de pacienți (83 %); la 52 de săptămâni înseamnă o îmbunătățire de 84.109/L;
- semne de microangiopatie trombotică: niciun semn la 20 de pacienți (67%)
- rata de intervenție pentru microangiopatia trombotică: scăderea ratei mediane cu pacient pe zi de la 0,34 la 0,00 (2 pacienți au necesitat dializă și 9 pacienți au fost necesari EP);
- insuficiență hematologică: normalizare 10 pacienți (33%);
- rata estimată de filtrare glomerulară: creștere de cel puțin 15 ml/min/1,73 m² în 11 pacienți (37%);
- hemoglobinemie: creștere de cel puțin 2 g/dL: 13 pacienți (43%);
- răspuns complet la 10 pacienți (33%).

Aproximativ 20 de cazuri de SHU atipic tratate cu eculizumab au fost raportate în literatura cu o îmbunătățire persistentă în timp a criteriilor hematologice, semne de microangiopatie trombotică și funcție renală, cu excepția a 2 pacienți care primiseră o singură doză de eculizumab.

În aceste studii, cele mai frecvente evenimente adverse observate legate de tratament au fost: leucopenie, cefalee, greață, vărsături, hipertensiune arterială, febră, infecții incluzând aspergiloză pulmonară (1 caz) și infecție meningococică (1 caz).

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța și Marea Britanie pentru DCI Eculizumab cu indicația "tratarea adulților și copiilor cu Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)", sunt listate în tabelul următor:



Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Eculizumab cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	19.09.2012	CT-12290	îmbunătățirea beneficiului real de către eculizumab este semnificativă (ASMR II) comparativ cu îngrijirea uzuală la pacienții cu SHU atipic (schimb de plasmă și transfuzii de plasmă proaspete congelate).
SMC	11.04.2016	SMC No. 767/12	Nu este recomandat pentru utilizare în NHS Scotia.

6 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că **Eculizumab** este rambursat în **16** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Olanda, Irlanda, Slovenia, Spania, Elveția, Suedia, Norvegia, Marea Britanie.

7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această afecțiune	55
Statutul de compensare al DCI Ivacaftor în statele membre ale UE – 16 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Eculizumab** pentru indicația: *“tratarea adulților și copiilor cu Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)”*, întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Eculizumab pentru indicația:
“tratarea adulților și copiilor cu Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)”

9. REFERINTE

1. **Noris M, Remuzzi G.** Sindromul hemolitic-uremic atipic. *N Engl J Med.* 2009; 361 (17): 1676–1687.
2. **Licht C, Pluthero FG, Li L și colab.** Factorul complementului H asociat trombocitelor la persoanele sănătoase și la pacienții cu HUS atipic. *Sânge.* 2009; 114 (20): 4538-4545.
3. **Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F și colab.** Mutațiile recesive din DGKE provoacă sindrom hemolitic-uremic atipic. *Nat Genet.* 2013; 45 (5): 531-536.
4. **Bu F, Maga T, Meyer NC și colab.** Analiza genetică cuprinzătoare a genelor complementare și de coagulare în sindromul uremic hemolitic atipic. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (1): 55-64.
5. **Agenția Europeană pentru Medicamente** Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome, (aHUS) https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/653-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-eculizumab-treatment-atypical-haemolytic_en.pdf, accesat decembrie 2020;
6. **Noris M, Caprioli J, Bresin E și colab.** Rolul relativ al anomaliilor complementului genetic în AHUS sporadice și familiale și impactul acestora asupra fenotipului clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (10): 1844–1859.
7. **Waters AM, Licht C.** SHUa cauzate de dereglarea complementului: noi terapii la orizont. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26 (1): 41-57.
8. **Noris M, Mescia F, Remuzzi G.** STEC-HUS, HUS atipic și TTP sunt toate boli ale activării complementului. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (11): 622–633.
9. **Campistol JM, Arias M, Ariceta G, și colab.** O actualizare pentru sindromul uremic hemolitic atipic: diagnostic și tratament. Un document de consens. *Nefrologia.* 2013; 33 (1): 27-45.
10. **Loirat C, Frémeaux-Bacchi V.** Sindromul uremic hemolitic atipic. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60.
11. **Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA.** Sindromul hemolitic uremic atipic: actualizare a sistemului complementului și a noutăților. *Nephron Clin Pract.* 2010; 114 (4): c219 – c235.
12. **Laurence J.** Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa): punerea diagnosticului. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012; 10 (10 Suppl 17): 1-12.
13. **Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V** Grupul de studiu francez pentru aHUS / C3G. Utilizarea eculizumab pentru sindromul uremic hemolitic atipic și glomerulopatii C3. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8 (11): 643-657.
14. **Legendre CM, Licht C, Muus P și colab.** Inhibitorul complementului terminal eculizumab în sindromul hemolitic-uremic atipic. *N Engl J Med.* 2013; 368 (23): 2169-2181.
15. **Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.** Soliris (eculizumab). Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals, Inc. Disponibil la: http://soliris.net/sites/default/files/assets/soliris_pi.pdf. Accesat decembrie 2020.
16. **Agenția Europeană pentru Medicamente.** Soliris (eculizumab). Paris, Franța: Alexion Europe SAS. Disponibil la: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf. Accesat decembrie 2020.
17. **Thomas Barbour, Sally Johnson, Solomon Cohny and Peter Hughes** „Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders “ *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 2673–2685 doi: 10.1093/ndt/gfs279;
18. **Chantal Loirat and Véronique Frémeaux-Bacchi,** Atypical hemolytic uremic syndrome, *Orphanet Journal of Rare Diseases* volume 6, Article number: 60 (08 sept. 2011)
19. **C M Legendre and colab.,** Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.
20. **Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM și colab.** Eculizumab (ECU) inhibă microangiopatia trombotică (TMA) și îmbunătățește funcția renală la pacienții adulți cu sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) (PTS) [rezumat]. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24 : 49A – 50A. Rezumat FR-OR057.
21. **Agenția Europeană pentru Medicamente** Desemnarea ca orfan, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu303166>, accesat decembrie 2020;

Raport finalizat în data de: 17.03.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu