

**sescam**

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



## **INFORME TÉCNICO**

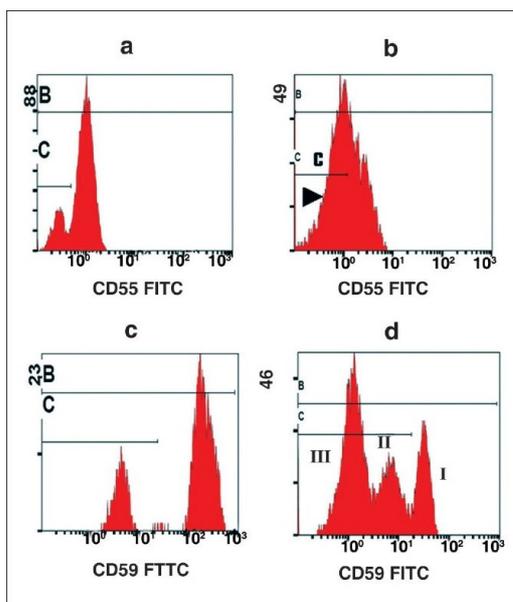
# **Recomendaciones de utilización de eculizumab en pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna**

***Marzo 2012***



# Recomendaciones de utilización de ECULIZUMAB en pacientes con HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Informe técnico Marzo 2012 del Servicio de Salud de Castilla La Mancha



Informe técnico basado en la actualización de los informes de Eculizumab para Hemoglobinuria Paroxística Nocturna del Complejo Hospitalario Mancha Centro de 2010, del Informe técnico del Servei Català de 2008 sobre los criterios de utilización de Eculizumab para la HPN y el Informe de evaluación de eculizumab (Soliris®) en la Hemoglobinuria paroxística nocturna. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Abril 2010.

## ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS .....	2
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA .....	3
DIAGNÓSTICO DE LA HPN .....	4
MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HPN .....	7
1. Eficacia .....	8
2. Seguridad .....	11
3. Condiciones y recomendaciones de uso de otros organismos.....	13
4. Recomendaciones de monitorización de los pacientes de otros organismos .....	14
5. Área económica.....	15
6. Consecuencias éticas.....	16
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB.....	17
ANEXOS .....	20
BIBLIOGRAFÍA .....	25

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AVAC	Año de vida ganados ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud)
CH	Concentrado de hematíes
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer)
EPAR	European Public Assessment Report (informe de evaluación público europeo)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
Hb	Hemoglobina
GPI	Glucosilfosfatidilinositol
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior de la normalidad
PMN	Polimorfonucleares
PVL	Precio de venta del laboratorio
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30 (cuestionario de calidad de vida)
SMD	Síndrome mielodisplásico
UCH	Unidades de concentrados de hematíes

## HEMOGLOBINURÍA PAROXÍSTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno hematológico adquirido que afecta a las células hematopoyéticas pluripotenciales y se caracteriza por la hemólisis intravascular crónica, propensión a desarrollar acontecimientos tromboembólicos y fallo medular. Es una enfermedad rara y grave con una incidencia de 0,05-0,13 casos por cada 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes<sup>1</sup>. La mortalidad es del 50% con una mediana de supervivencia de 22 años. La evolución es heterogénea, con remisiones espontáneas en un 15% de los casos<sup>2</sup>. La media de supervivencia se estima en 10-15 años después del diagnóstico, aproximadamente un 25% de los pacientes viven más de 25 años. La trombosis es la principal causa de mortalidad, seguida de complicaciones infecciosas y hemorragias.

La HPN se caracteriza por un defecto en el anclaje glicofosfatidil inositol (GPI), debido a una anomalía adquirida en el gen PIG-A. Esto conduce a una ausencia completa o parcial de las proteínas unidas a GPI, particularmente CD59 (inhibidor de membrana de lisis reactiva) y CD55, resultando en una sensibilidad incrementada a la acción del complemento.

El curso clínico de la HPN es variable, con manifestaciones que pueden ir desde leves a potencialmente fatales. Es una enfermedad sistémica en la que junto a la hemólisis existe un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, insuficiencia renal, hipertensión pulmonar y distonías de la musculatura lisa. Los signos y síntomas más frecuentes incluyen anemia, fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disfunción eréctil en hombres y acontecimientos tromboembólicos<sup>3</sup>.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal debida a una mutación somática con pérdida de función de PIG -A a nivel de una célula madre hemopoyética. Las células derivadas de estos precursores son deficientes de forma parcial o completa en proteínas que precisan anclaje a membrana mediante un grupo glicosil fosfatidilinositol, particularmente proteínas reguladoras de complemento CD55 y CD59, cuya deficiencia provoca la aparición de hemólisis intravascular que suele ser la manifestación principal de la enfermedad, aunque la HPN puede presentarse como un Síndrome de Insuficiencia Medular o como Trombofilia<sup>4</sup>.

El diagnóstico de la HPN no se reduce solamente a la demostración de los efectos de la mutación en PIG -A, sino que debe de ser correlacionado con la clínica y datos biológicos del paciente. La HPN clínicamente se clasifica en<sup>1</sup>:

- **HPN clásica**: evidencia clínica de hemólisis intravascular con un clon de granulocitos de HPN cercano al 50% y sin enfermedad medular asociada (médula ósea normal o con hiperplasia roja).
- **HPN asociada a otro trastorno medular**: Hemólisis asociada a otra enfermedad medular, generalmente anemia aplásica, síndrome mielodisplásico (SMD) o mielofibrosis primaria. El tamaño del clon de granulocitos de HPN es inferior al 30%.
- **HPN subclínica**: Asociada a síndromes de insuficiencia medular en los que no se observan datos de hemólisis, con clones de HPN menores del 1% (detectados por técnicas de citometría de flujo)

TIPO	TASA DE HEMOLISIS INTRAVASCULAR <sup>a</sup>	MÉDULA OSEA	CITOMETRÍA DE FLUJO
Clásica	Alta (hemoglobinuria macroscópica frecuente o persistente)	Médula celular con hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal	>50% de polimorfonucleares con déficit de GPI
En el contexto de síndromes que cursen con fallo medular	Leve a moderada (hemoglobinuria macroscópica intermitente o ausente)	Evidencia de síndrome concomitante de fallo de médula ósea <sup>b</sup>	Aunque variable, <30% de polimorfonucleares con déficit de GPI
Subclínica	Sin evidencia clínica o bioquímica de hemólisis intravascular	Evidencia de síndrome concomitante de fallo de médula ósea <sup>b</sup>	<1% de polimorfonucleares con déficit de GPI detectados por citometría de flujo de alta resolución

Adaptada de Parker Ch<sup>5</sup>. GPI: glicofosfatil inoitol <sup>a</sup> Basada en hemoglobinuria macroscópica, concentración de lactato deshidrogenasa sérica y recuento de reticulocitos. <sup>b</sup> La anemia aplásica y anemia refractaria o síndrome mielodisplásico son los más comúnmente asociados a los síndromes de fallo de médula ósea.

## DIAGNÓSTICO DE LA HPN

Las recomendaciones sobre el diagnóstico de la HPN de la SEHH<sup>4</sup> son las siguientes y quedan resumidas en el anexo I:

### MÉTODO

Actualmente, la citometría de flujo es el método de elección para la identificación de células deficitarias en GPI, de utilidad en el diagnóstico, clasificación y monitorización de pacientes con diferentes formas clínicas de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

### CRITERIO DIAGNÓSTICO

Para un diagnóstico de certeza de HPN y la identificación del déficit de expresión de GPI, es necesaria la demostración del defecto de expresión en al menos dos líneas hematopoyéticas distintas de al menos dos marcadores (dos proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI y FLAER) diferentes.

### MUESTRA

La sangre periférica (SP) constituye la fuente de células hematopoyéticas más adecuada para el rastreo diagnóstico de HPN; no obstante, este puede alcanzarse también en muchos casos en muestras de médula ósea.

### POBLACIONES CELULARES DE INTERÉS

Las poblaciones celulares más adecuadas para la identificación del déficit de expresión de proteínas asociadas a GPI son las poblaciones leucocitarias de granulocito neutrófilo y monocito ya que dentro de las poblaciones celulares representadas en SP en número suficiente, estas constituyen las subpoblaciones celulares que suelen mostrar un mayor grado de afectación debido a su corta vida media.

### MARCADORES ASOCIADOS A GPI

Resulta especialmente útil la investigación del déficit de expresión de CD16 (y/o CD66b y/o CD24) en granulocitos neutrófilos y de CD14 en monocitos. Alternativamente, puede emplearse un derivado fluorescente de la toxina bacteriana aerolisina (FLAER), capaz de unirse a GPI en las distintas subpoblaciones de leucocitos, (incluidos los granulocitos neutrófilos y monocitos) y plaquetas (pero no los hematíes). En este caso debe investigarse además la expresión de un marcador (de los mencionados anteriormente) asociado a línea de granulocito neutrófilo.

Cuando se evidencia un defecto en la expresión de proteínas asociadas a GPI en granulocitos neutrófilos y monocitos, conviene completar el estudio a través de la evaluación de CD59 en hematíes, con el fin de definir el tipo de hematíes presentes en SP, su grado de afectación y niveles de expresión de CD59.

### COMBINACIONES DE MARCADORES

El estudio de las proteínas asociadas a GPI antes referidas debe combinarse con el marcaje adicional con anticuerpos monoclonales que permitan la identificación correcta e inequívoca de las subpoblaciones de interés (y de los estadios madurativos avanzados de las mismas). Así, para la distinción de monocitos y granulocitos neutrófilos maduros, resulta útil el marcaje simultáneo para CD64 y CD45, en combinación con las características de dispersión de luz (dispersión frontal o FSC y dispersión lateral o SSC). Con el objetivo de incrementar la sensibilidad de detección del método, puede resultar útil el empleo de anticuerpos adicionales como IREM2 para exclusión de los precursores de monocitos y/o CCR3 para la exclusión de

aquellos eosinófilos que pudieran quedar incluidos dentro de la población de granulocito neutrófilo. En el caso de los hematíes debe emplearse un marcador específico para su identificación, combinado con otro marcador que permita excluir las plaquetas de forma específica.

Los marcadores antes mencionados pueden emplearse en combinaciones de 4 o más fluorescencias, pudiendo variar enormemente los resultados dependiendo de los clones de anticuerpos monoclonales empleados (por ej.: el clon B73.1 no detecta la expresión de la proteína CD16 anclada a la membrana través de GPI, en granulocitos neutrófilos) y sus respectivos conjugados fluorescentes (p.ej.: el empleo de CD64 requiere de un fluorocromo sensible como la PE para una distinción clara entre monocitos, granulocitos neutrófilos y linfocitos).

Pueden tomarse como referencia las siguientes combinaciones de 3, 4 o >4 fluorescencias, para el primer paso:

- Tres fluorescencias:

- A) CD16-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP y CD14-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP o,
- B) FLAER, CD64-PE, CD45-PerCP y CD16-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP

- Cuatro fluorescencias:

- C) CD16-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP, CD14-APC
- D) FLAER, CD64-PE, CD45-PerCP, CD16-APC

- Cinco fluorescencias (con identificación adicional de monocitos maduros con IREM2):

- E) CD16-FITC, CD64-PE, CD14-PerCP, IREM2-APC, CD45-PECY7, o
- F) FLAER, CD64-PE, CD45-PerCP, IREM-2 APC, CD16-PECy7.

Y, para el segundo paso:

- G) CD235a-FITC, CD59-PE, CD61-PerCP

### **CLONES DEFICITARIOS EN GPI EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) Y APLASIA MEDULAR (AM).**

Para la investigación de la presencia de clones de células con déficit de expresión de proteínas asociadas a GPI en médula ósea de sujetos con SMD y AM, se recomienda adaptar el panel de anticuerpos al panel empleado habitualmente para el estudio de ambas entidades, tal como recomienda el grupo EuroFlow (Tabla 1). Alternativamente pueden emplearse también las combinaciones de marcadores en 3 o más fluorescencias anteriormente referidas.

### **PREPARACIÓN DE MUESTRAS**

Tanto el anticoagulante como las condiciones de transporte, almacenamiento y preparación de la muestra empleados para el estudio de la expresión de proteínas asociadas a GPI en poblaciones leucocitarias de SP, debe hacerse según técnicas convencionales, utilizando inmunofluorescencia directa (marcaje con los anticuerpos monoclonales seguido de lisis de los hematíes, lavado y fijación en líquido isotónico con fijador). En caso de emplear la técnica FLAER, debe seguirse además el protocolo recomendado por el fabricante para el análisis de este marcador.

### **ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS**

De forma previa a la adquisición de datos en el citómetro de flujo, éste debe de haber sido calibrado adecuadamente de forma óptima para la lectura de marcajes fluorescentes en i) leucocitos y ii) hematíes de SP, empleando condiciones diferentes adecuadas para cada una de estas dos poblaciones celulares. Se recomienda la adquisición de un número suficiente de eventos (mínimo 100.000 eventos correspondientes a leucocitos) para alcanzar una

sensibilidad para la detección de poblaciones representadas en la muestra en frecuencias de 0.05% con una precisión elevada en el recuento CV<10% cuando ésta represente 0.1% (o más) de la celularidad global de la muestra. En caso de requerirse una mayor sensibilidad, debería incrementarse el número de células analizadas.

Para el análisis de datos se requiere de herramientas informáticas convencionales que permitan, a través de un análisis multiparamétrico, identificar a las subpoblaciones de granulocitos neutrófilos y monocitos maduros así como, en su caso, de los hematíes.

Especialmente importante durante el análisis, resulta la comparación automática con poblaciones de referencia de granulocitos neutrófilos, monocitos y/o hematíes normales y deficitarios en GPI disponibles en el programa informático INFINICYT.

## CONTROLES

Habitualmente, la identificación de células deficitarias en GPI, requiere de controles negativos y positivos (o positivos con diferentes niveles de expresión), para cada uno de los marcadores empleados. Para ello pueden emplearse controles internos de la propia muestra, no siendo aconsejable el procesamiento en paralelo de una muestra control adicional. Así, CD45 muestra una expresión progresivamente creciente desde las plaquetas (negativas; situadas en la región de FSC/SSC de pequeñas partículas o “debris”) hasta los granulocitos neutrófilos, monocitos y linfocitos; CD64 muestra expresión decreciente desde los monocitos (expresión fuerte) y los precursores de granulocito neutrófilo hasta el neutrófilo maduro y los linfocitos que suelen ser negativos; CD14 habitualmente se expresa exclusivamente en precursores de monocito y monocito maduro (aunque ocasionalmente muestra positividad también en granulocito neutrófilo, especialmente en SMD) y CD16, únicamente resulta positivo en células NK, células dendríticas monocitoides y tanto en los precursores de granulocito, neutrófilo (intensidad variable) como en el neutrófilo maduro (intensidad fuerte); La expresión de IREM2 está restringida a monocito maduro y célula dendrítica monocitoide.

De acuerdo con el Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo<sup>1</sup>, los puntos esenciales para su diagnóstico aparecen recogidos en la siguiente tabla:

Resumen de las conclusiones de los puntos esenciales del diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo

<b>Muestra</b>	Sangre periférica obtenida en EDTA
<b>Conservación</b>	Granulocitos 24 h y hematíes 15 días a 4 °C
<b>Líneas celulares</b>	Demostrar pérdida de 2 antígenos en 2 líneas celulares Hematíes y neutrófilos (+/- monocitos)
<b>Leucocitos</b>	
<b>Antígenos</b>	CD16, CD66, CD24 en granulocitos y CD14 en monocitos
<b>Marcaje</b>	Marcaje-lisado Para CD55 y CD59 en leucocitos: lisado-marcaje Usar un anticuerpo no asociado a GPI para separar poblaciones (CD15 y CD33)
<b>Hematíes</b>	
<b>Antígenos</b>	CD59 (preferente) y CD55
<b>Marcaje</b>	Multiparamétrico (CD55 /CD59). Puede añadirse GlyA Adquisición con FSC y SSC en escala logarítmica
<b>Tiempo de incubación</b>	Mínimo 15 min
<b>Estudio inicial</b>	En leucocitos: CD16 en granulocitos y CD14 en monocitos Si es HPN, estudiar hematíes
<b>Fenotipo de HPN (I, II, III)</b>	CD59 en hematíes
<b>Tamaño del clon</b>	En granulocitos: tipo II+III (riesgo trombótico) En hematíes: tipo III (riesgo hemolítico)
<b>Seguimiento</b>	Tratados con eculizumab: al inicio, a los 6 meses y anual No tratados, subclínica o asociada: anual Siempre que cambie la clínica
<b>Indicaciones</b>	Anemia hemolítica no inmunitaria Hemoglobinuria Trombosis en localizaciones infrecuentes Aplasia medular Síndromes mielodisplásicos tipo anemia refractaria simple o hipoplásicos Citopenias mantenidas no explicables
<b>Sensibilidad</b>	Para los casos de HPN subclínica o asociada: el 0,1% (adquirir 100.000 episodios con marcaje multiparamétrico)

EDTA: ácido etilendiaminotetracético; FSC: *forward scatter component* (luz dispersada hacia delante); GlyA: glicoforina A; GPI: glucosil-fosfatidil-inositol; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; SSC: *side scatter component* (luz dispersada en ángulo recto).

## INDICACIONES

La estrategia descrita en esta guía serviría tanto para el rastreo diagnóstico como para la monitorización de HPN en sus diferentes formas clínicas, en ausencia o no de tratamiento de la enfermedad.

En la actualidad se recomienda hacer un rastreo diagnóstico ante la sospecha de HPN. Además, se recomienda realizar monitorización de pacientes en tratamiento con eculizumab en el momento de iniciar el tratamiento, a los 6 y 12 meses y, posteriormente con periodicidad anual. Además, se establecerán unos criterios para determinar su discontinuación.

En los casos no tratados así como en las formas subclínicas de HPN se recomienda realizar una monitorización con periodicidad anual que evalúe el tamaño del clon deficitario en proteínas asociadas a GPI. Finalmente, debe realizarse la monitorización del clon deficitario en GPI ante la observación de cambios en el comportamiento clínico de la enfermedad.

## MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HPN

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento farmacológico curativo para la HPN. El alotransplante hematopoyético es el único tratamiento potencialmente curativo de la HPN, sin embargo, conlleva una morbilidad relacionada con el procedimiento<sup>6,7</sup>.

El abordaje terapéutico de la HPN ha cambiado notablemente desde la aparición en el arsenal terapéutico de eculizumab. Hasta entonces el tratamiento de la anemia consistía en terapia de soporte: administración de hierro, ácido fólico, terapia anticoagulante y transfusiones de concentrados de hemáties así como corticoides (prednisona) para reducir la hemólisis y/o andrógenos (danazol) para estimular la eritropoyesis<sup>6,7</sup>.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína C5 del complemento e inhibe la activación del complemento terminal. Su acción impide la hemólisis intravascular mediada por complemento típica de los pacientes con HPN<sup>8</sup>.

### Indicaciones

La utilización de eculizumab para el tratamiento de los pacientes con HPN se aprobó en 2007 por la FDA (Marzo) y por la EMA (Agosto). La evidencia de beneficio clínico de eculizumab en dichos pacientes se limita a **pacientes con antecedentes de transfusiones**<sup>8</sup>.

Desde septiembre de 2011 la EMA autorizó su indicación en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico.

### Posología

La pauta posológica en la HPN comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 600 mg semanalmente, en perfusión intravenosa durante 25 a 45 minutos, nunca superior a 120 minutos.
- Fase de mantenimiento: A partir de la quinta semana, se administrarán de 900 mg cada 14 ± 2 días de forma ininterrumpida, en perfusión intravenosa durante 25 a 45 minutos, nunca superior a 120 minutos.

El paciente debe permanecer en observación hasta una hora después de terminar la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de eculizumab, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico.

En un 10% de los pacientes se puede producir una respuesta subóptima, debida a la persistencia de hemólisis de tipo extravascular.

**Niños y adolescentes:** no hay experiencia en niños.

**Ancianos:** Puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

**Insuficiencia renal:** no se han estudiado la seguridad ni la eficacia de eculizumab en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** no se han estudiado la seguridad ni la eficacia de eculizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

**Farmacocinética.**

Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial. El eculizumab contiene sólo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos.

Eliminación: no se han realizado estudios específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal de eculizumab. En el riñón normal, los anticuerpos no se excretan y no se filtran debido a su tamaño.

Presenta una vida media de 272 h y un aclaramiento de 22 ml/h<sup>9</sup>

Tabla 1. Características de otras alternativas terapéuticas actuales							
Nombre	Transfusiones CH	Corticoides	Otros inmunosupresores	Andrógenos	Anticoagulantes cumarínicos o HBPM±Trombolíticos	EPO± suplementos hierro±suplementos ácido fólico	TMO
Posología	Según requerimientos	Ej. Prednisona 60 mg/día	Ej. Ig Antitimocítica	Ej. Danazol: 400-600 mg/día	Según prevención o tratamiento	Según anemia	Según edad del paciente, donante, etc
Objetivo	Aumentar niveles de Hb+supresión producción eritrocitos	Inmunosupresión. Reducir hemólisis. Atenuan las exacerbaciones hemolíticas agudas. Pulsos cortos pueden reducir la gravedad y duración de las crisis	Aplasia medular	Reducir hemólisis	Tromboembolismo	Aumentar niveles Hb. No recomendables por posible exacerbación de la hemólisis	Única opción curativa

CH: Concentrados de hematíes; Hb: Hemoglobina; HBPM: Heparinas de bajo peso molecular; EPO: Eritropoyetina; TMO: Trasplante de médula ósea

**1. EFICACIA**

Se dispone de informe EPAR de la EMA<sup>10</sup> y del informe CDER de la FDA<sup>11</sup>. En fecha 11/03/2012 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (clinical queries) utilizando los términos **ECULIZUMAB AND "PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA"**, limitando por **Clinical Trial**.

Se han encontrado 10 ensayos. Los datos de eficacia proceden principalmente de 6 ensayos clínicos que incluyeron un total de 195 pacientes con antecedentes transfusionales y con exposición al fármaco de entre 10 y 54 semanas:

**• 3 Ensayos clínicos Fase II:**

- ✓ 1 estudio piloto (antes-después), 11 casos evaluados a 12 semanas C02-001 EMEA<sup>12</sup>
- ✓ 2 estudios de extensión del anterior, evaluados en las semanas 52 y 104 (E02-001 EMEA<sup>13</sup> y X03-001 EMEA)

**• 3 Ensayos clínicos Fase III:**

- ✓ 1 Ensayo clínico pivotal con asignación aleatoria, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, prospectivo, Fase III: TRIUMPH (C04-001 EMEA), con 87 pacientes a 26 semanas<sup>14</sup>, (ver tabla 3).

- ✓ 2 ensayos posteriores, complementarios del pivotal, no controlados: SHEPHERD, prospectivo, multicéntrico y abierto que incluyó a 97 pacientes (C04-002 EMEA)<sup>15</sup>. E05-001 EMEA. Extensión de los cinco anteriores<sup>16,17</sup>.

Tabla 3. Tomada del Informe GENESIS de Eculizumab para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (4/12/2008)

<b>Ensayo C04-001 de EMA (TRIUMP): Hillmen P et al. The complement inhibitor Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Eng J Med 2006;355:1233-43</b>					
<b>Diseño: 87 pacientes</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fase de muestreo: 2 semanas</li> <li>Fase de observación: 12 semanas</li> <li>Fase de tratamiento: 26 semanas</li> </ul>					
Asignación aleatoria estratificada según el nº de CH recibidos en los 12 meses previos					
<b>Tratamiento</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eculizumab:</li> <li>vacunación meningocócica al menos 2 semanas antes del tratamiento</li> <li>fase inicial de 4 primeras semanas: 600 mg/semana</li> <li>fase inicial quinta semana: 900 mg</li> <li>fase de mantenimiento: 900 mg/15 días</li> <li>Placebo</li> <li>Se permitió el uso concomitante de eritropoyetina, inmunosupresores, corticoides, anticoagulantes, heparina y suplementos de hierro y ácido fólico.</li> </ul>					
<b>Criterios de inclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores</li> <li>Confirmación mediante citología de al menos un 10% de células HPN</li> <li>Recuento de plaquetas de 100.000/microlitro</li> <li>Lactato deshidrogenasa 1.5 veces el límite superior</li> </ul>					
<b>Criterios de exclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con Hb &gt; 10.5 antes de las transfusiones en los últimos 12 meses.</li> <li>Pacientes con deficiencias en el complemento o con TAMO previo</li> <li>Pacientes con infección bacteriana o historia de infección meningocócica</li> </ul>					
<b>Resultados EFICACIA</b>					
	<b>Eculizumab N (43)</b>	<b>Placebo N (44)</b>	<b>RAR (IC 95%) Dif. RA</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<b>Estabilización de los niveles de hemoglobina (1)</b>	49% (21/43)	0% (0/44)	49% (37.75%-63.92%)	<0.001	2 (1.-3)
<b>Número de CH transfundidos (a las 26 semanas)</b>					
Mediana	0	10			
IQR	0-6	6-16			
Media	3.0 ±0.7	11.0±0.8			
<b>Porcentaje de pacientes sin transfusión (26 semanas)</b>	51% (22/43)	0% (0/44)	51.16% (36.08% - 66.25%)	<0.001	2 (1.5 - 2.8)
<b>Tiempo hasta la primera transfusión (mediana)</b>	24 semanas	4 semanas			
<b>Calidad de vida (ptos. en escala)</b>					
FACIT-fatigue	+ 6.4±-1.2	4.0±-1.7		<0.001	
EORTC QLQ-C30	+10.9	-8.5	19.4	<0.001	
(1) Definida como: valor de hemoglobina que se mantuvo por encima del nivel al cual se administró transfusión cualificada en ausencia de transfusión durante el periodo de tratamiento de 26 semanas.					
<b>Resultados SEGURIDAD</b>					
	<b>Eculizumab %</b>	<b>Placebo %</b>	La prevención de la <b>infección meningocócica</b> es un criterio clave para la EMEA. Aunque en el ensayo clínico no apareció ningún caso, en un análisis realizado por esta agencia sobre 147 pacientes/año se identificaron <b>tres casos de infección meningocócica</b> . Es decir, una <b>tasa de incidencia del 2%</b> , lo que es muy alto para un efecto tan grave. La vacuna parece no proteger porque los dos casos acontecidos en el ensayo fueron sobre pacientes vacunados. Sin embargo la vacunación se propone como obligatoria.		
<b>Efectos adversos graves</b>	9	20			
<b>Dolor de cabeza</b>	44	27			
Nasofaringitis	23	18			
Infección respiratoria alta	14	23			
<b>Dolor de espalda</b>	19	9			
Náusea	16	11			
.....					
<b>Validez y utilidad prácticas</b>					
Las <u>características basales</u> de los pacientes de ambos grupos fueron muy diferentes para algunos parámetros, aunque no se indica valoración de significación estadística en el artículo publicado, los autores dicen en el texto que no hubo diferencias significativas. <u>Los pacientes más graves fueron asignados a placebo:</u>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana de duración de HNP: 9.2 años en Placebo y 4.3 años en Eculizumab</li> <li>Historia de anemia aplásica: 27% en placebo y 14% en Eculizumab</li> </ul>					

- Uso de eritropoyetina: 7% en Eculizumab y 0% en placebo
  - Uso de anticoagulantes: 49% en Eculizumab y 25% en placebo
- Sobre la calidad de vida, es muy dependiente del instrumento puesto que las diferencias con EORTC son más acusadas que con FACIT. Parece que las mejoras se deben, lógicamente, a la recuperación de la Hb: disnea, fatiga, ..

Datos de subgrupos se presentaron en 2008<sup>18</sup> y 2011<sup>19</sup>, aunque la mayoría de los pacientes proceden de los ensayos TRIMPH y SHEPHERD. Además se localizó un estudio abierto fase II japonés (AEGIS), de 12 semanas de duración (n=29)<sup>20</sup>, una serie de casos francesa (n=23)<sup>21</sup> y otra española (n=25)<sup>22</sup>.

Los criterios de inclusión para los dos principales estudios TRIUMPH y SHEPHERD difieren con respecto a los requerimientos de transfusiones, así en el primero se requieren 4 en 12 meses y en el segundo una en 12 meses.

Hasta el momento sólo un estudio analiza los efectos sobre la mortalidad, son datos procedentes de un solo centro (n=79, 40 hombres y 39 mujeres, mediana de edad de 37 años-19-79 años-, mediana de edad para inicio de eculizumab 46 años-14-84 años-), 34 de éstos participaron en estudios previos, se comparan con controles históricos. Pero en el estudio no se muestran detalles de estos controles (n=30, en los 7 años antes de estar disponible eculizumab). De estos pacientes 76 requirieron 4 o más transfusiones. Los datos de supervivencia a 5 años de 30 pacientes muestran un incremento del 66,8% (IC 41,4-85,1%) en los controles al 95,5% (IC 87,6-98,5%), p=0,01 en los pacientes tratados con eculizumab<sup>19</sup>. Aunque los resultados pueden cuestionarse por las limitaciones del estudio, que es de muy baja calidad.

Los efectos sobre las transfusiones fueron analizados en 7 estudios<sup>12,13,14,15,18,19,20</sup>. Solo el estudio de Hillmen et al<sup>14</sup> se considera adecuado. Es un ensayo clínico con asignación aleatoria, en el que observa que a las 26 semanas el porcentaje de pacientes sin necesidad de transfusiones fue de 0 para el grupo placebo y del 51% para el grupo tratado con eculizumab. Aunque es necesario considerar ciertas diferencias entre los grupos que pueden afectar a los resultados, así la mediana de duración de la HNP era de 9.2 años en el grupo placebo y 4.3 años en el grupo tratado. Además el 27% de los pacientes del grupo placebo tenían historia de anemia aplásica frente al 14% en los del grupo tratado con eculizumab. El 7% de los pacientes con eculizumab fueron tratados con eritropoyetina y ninguno en el grupo placebo. Por último, el uso de anticoagulantes fue más frecuente con eculizumab (49%) que en el grupo placebo (25%).

En relación con las complicaciones tromboembólicas se analizaron en dos estudios, que son de baja calidad<sup>16,19</sup>, pues las limitaciones asociadas con la recogida de datos retrospectivos y los estudios sin asignación aleatoria limitan la validez científica de estos datos. En el estudio de Kelly et al<sup>19</sup> hubo 34 episodios trombóticos en 21 de los 79 pacientes incluidos (27%) antes del tratamiento con eculizumab. El número de trombosis ocurridas desde el diagnóstico de HPN al inicio del tratamiento con eculizumab fue comparado con las que se produjeron durante el tratamiento. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con eculizumab fue de 7,7 años (0-44) y la media de tiempo con eculizumab fue de 3,3 años (0-8 años). La tasa de acontecimientos trombóticos ocurridos antes de eculizumab fue de 5,6 acontecimientos por 100 pacientes-año mientras que con eculizumab fue de 0,8 por 100 pacientes-año (p<0,001).

Kanahura et al<sup>20</sup> evaluó el efecto sobre el fallo renal, antes del tratamiento la enfermedad renal crónica fue común (66%) y eculizumab mejoró en el 41% de los pacientes la enfermedad renal crónica a las 12 semanas (p<0,001). Datos que también deben valorarse con cautela debido a las limitaciones y baja calidad del estudio. En el estudio de Hillmen et al<sup>17</sup> también se observan efectos beneficios sobre el estado de la función renal.

La calidad de vida fue analizada en cinco estudios<sup>12,13,14,15,20</sup> que salvo el de Hillmen et al<sup>14</sup> fueron de baja calidad. La calidad de vida fue cuantificada con escalas validadas (FACIT-fatiga y EORTC QLC-C3o). La escala FACIT-fatiga no está validada para la HPN. Eculizumab mejoró las puntuaciones globales de salud y en varios subcomponentes (función física, emocional, cognitiva, fatiga).

Como resumen de eficacia y efectividad:

- Disminuye la hemólisis (medida a través de los niveles de LDH), la reducción de los niveles de LDH se produce en el primer mes tras el inicio del tratamiento con eculizumab y se mantienen constantes durante el periodo de tratamiento.
- Reduce los requerimientos transfusionales de UCH en comparación con placebo.
- Los pacientes que consiguen evitar más transfusiones de UCH son los pacientes más graves o moderadamente graves (según los requerimientos transfusionales y la hemólisis antes del inicio del tratamiento).
- La mitad de los pacientes con HPN que reciben tratamiento con eculizumab presentan un cambio superior a cuatro puntos en la escala *FACIT-Fatigue* especialmente relacionada con el grado de fatiga (diferencia mínima clínicamente relevante en calidad de vida).
- La evidencia en relación a la eficacia de eculizumab en la reducción de eventos trombóticos no es de suficiente calidad, está basada en dos estudios que realizan análisis retrospectivos de datos. Por ello, no se puede concluir sin incertidumbre que eculizumab reduzca el número de eventos trombóticos en pacientes con HPN. Es necesario que se lleven a cabo estudios de buena calidad que aporten una evidencia sólida al respecto.
- Dos estudios valoran los efectos de eculizumab sobre la función renal y aunque se observan efectos beneficiosos es necesario tomar con cautela tales resultados por la baja calidad de los estudios.
- Por el momento solo se ha localizado un estudio que valore el efecto sobre la mortalidad, pero presenta graves limitaciones por lo que se requieren más estudios de calidad para valorar los verdaderos efectos sobre la supervivencia<sup>19</sup>.

## 2. SEGURIDAD

En el estudio pivotal TRIUMPH no se produjeron muertes y los acontecimientos adversos graves, los acontecimientos adversos y las retiradas debidos a ellos fueron similares entre eculizumab y placebo.

El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado. Los acontecimientos adversos graves más comunes en todos los estudios incluyeron exacerbaciones de la HPN, hemólisis, anemia e infecciones. El acontecimiento adverso más común fue dolor de cabeza y nasofaringitis.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, mareos, náuseas y pirexia, observadas en el 5% o más de los pacientes.

Teniendo en cuenta el hecho de que eculizumab es un anticuerpo monoclonal y según su mecanismo de acción, las reacciones adversas esperadas eran inmunológicas, tipo reacción post-infusional y riesgo aumentado de infecciones (especialmente por meningococo).

En cuanto a estos efectos adversos cabe destacar:

- Reacciones inmunológicas: en el estudio TRIUMPH existe mayor proporción de efectos secundarios en las 24h post-infusionales en el grupo eculizumab (79,1% vs 65,9%) y también en las 48h post-infusionales (86,0% vs 70,5%).
- Inmunogenicidad: Se detectaron pacientes con títulos bajos de anticuerpos anti-Ecu en frecuencia similar a la encontrada en los pacientes con placebo (3,4% vs 4,8%). No se ha descrito relación entre la presencia de anticuerpos y la respuesta clínica o efectos secundarios. En el estudio de Brodsky et al<sup>15</sup> el 2,1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos a título bajo sin que hubiera disminución aparente de la eficacia del tratamiento.
- Infecciones: En el análisis global se describieron 3 casos de infección por meningococos, dos de ellos en pacientes vacunados. Se propone como obligatoria la

vacunación, a ser posible con vacuna conjugada tetravalente, aunque esto no implica la protección total del paciente frente a este efecto. En el estudio de Brodsky et al<sup>15</sup> el 8,3% de las infecciones (no sabemos si alguna es meningocócica) se relacionaron con el tratamiento.

- Hemólisis post-suspensión del tratamiento.: Se recomienda vigilancia de aquellos pacientes que suspendan el tratamiento por síntomas de hemólisis intravascular, medida por aumento de la concentración sérica de LDH.

En la serie nacional<sup>22</sup> se observó en un paciente mialgia gemelar tras la infusión. Otro paciente presentó reacción perfusional leve, relacionada con la baja temperatura de la solución intravenosa, que se resolvió espontáneamente. Con una mediana de seguimiento de 14 meses de tratamiento (3-46), sólo se ha constatado infección grave relacionada con el tratamiento en un paciente, que presentó sepsis meningocócica por serotipo no cubierto por la vacuna, reiniciándose posteriormente sin complicaciones. Un paciente con hiperplasia benigna de próstata presentó sepsis E. coli, y otro paciente colecistitis en relación con colestíasis. Cinco pacientes suspendieron el tratamiento con eculizumab. Una paciente por gestación con discreto aumento de hemólisis, pero sin requerimientos transfusionales. Una segunda paciente, con aplasia previa y sin independencia transfusional con eculizumab, siguió requiriendo transfusiones sin crisis hemolítica severa. La tercera paciente había disminuido las transfusiones de 16 a 1 CH durante el tratamiento. Presentaba insuficiencia renal crónica y artritis reumatoide y se suspendió por respuesta subóptima y sospecha de anemia multifactorial. Al mes de la interrupción del tratamiento presentó una crisis hemolítica severa que obligó a reintroducirlo, con excelente respuesta (Hb de 5,2 a 10,5 g/dl). Dos pacientes que suspendieron el tratamiento al finalizar el ensayo clínico presentaron crisis hemolíticas severas que obligaron al retratamiento.

Posteriormente a la publicación de la serie española, una paciente desarrolló una infección meningocócica probable, que se resolvió tras tratamiento y suspensión de eculizumab. Además, en la base FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia se recoge el caso de un varón en tratamiento con eculizumab que presentó una sepsis fulminante por *N. meningitidis*<sup>23</sup>.

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por dosis (1 vial), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. No se debe iniciar el tratamiento con Soliris en pacientes:

- Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.
- Con deficiencias hereditarias del complemento conocidas o sospechadas.

Debido a su perfil de seguridad, tras la aprobación de eculizumab (Soliris®), surge el **Registro Internacional de HPN** (disponible en [www.phnregistry.org](http://www.phnregistry.org)) por indicación de la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como parte del plan de gestión de riesgos.

**Todos los pacientes con HPN que sean tratados con dicho fármaco deben ser incluidos en el registro.** Se podrán incluir pacientes diagnosticados de HPN en sus distintas variantes que no reciban el tratamiento, lo cual permitirá comparar la evolución e historia natural de pacientes con/sin tratamiento.

Los cuestionarios se completarán **a la inclusión y cada 6 meses**, excepto para **los pacientes que reciban tratamiento con Soliris® que tendrán dos cuestionarios adicionales al mes y tres meses de iniciar el tratamiento**<sup>4</sup>. Su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, prestando especial atención a la incidencia de infecciones graves, hemólisis tras la interrupción del tratamiento, reacciones infusionales, aparición de neoplasias secundarias y complicaciones en el embarazo y neonatos. Con estos datos se tratará de precisar la

progresión de la enfermedad, la respuesta clínica y la morbilidad en pacientes tratados y no tratados con eculizumab.

En el **Plan de Riesgos del EMA** se pone de manifiesto que el titular de la autorización de comercialización deberá implementar dicho programa en cada país miembro para garantizar que:

- El medicamento sólo pueda distribuirse después de comprobar que el paciente haya recibido eficazmente una **vacuna meningocócica** (actualmente disponible por medicamentos extranjeros Mencevax® ACYW) con una confirmación por escrito, al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab.
- Antes de realizar la administración, todos los **profesionales sanitarios hayan recibido información** sobre los siguientes puntos clave de seguridad:
  - Cefalea
  - Reacción a la perfusión
  - Infección por *Neisseria* e infección general
  - Riesgo de hemólisis grave tras la interrupción de eculizumab y tratamiento propuesto
  - Embarazo y necesidad de sistemas de anticoncepción adecuada en mujeres en edad fértil
  - Inmunogenicidad
  - Insuficiencia renal y hepática

Así mismo, el paciente dispondrá de una **tarjeta** que le proporcionará detalles de los signos y síntomas de la infección, así como la indicación de que el paciente debe solicitar atención médica de inmediato. Las tarjetas también servirán para informar a los profesionales sanitarios de que el paciente está recibiendo tratamiento con eculizumab (Soliris®).

### 3. CONDICIONES Y RECOMENDACIONES DE USO DE OTROS ORGANISMOS

En la **Guía Clínica de la HPN de la SEHH<sup>4</sup>** (Sociedad de Hematología y Hemoterapia) sugieren establecer la siguiente categorización en las indicaciones de eculizumab en pacientes con HPN:

- **Con requerimiento transfusional debido a hemólisis.**
- **En pacientes con trombosis de repetición.**
- **Una primera trombosis que comprometa la vida del paciente.**
- **La astenia incapacitante se ha de valorar en cada caso.**

El **Departamento de Salud Australiano<sup>24</sup>** ha incluido el eculizumab dentro del programa “*Life Saving Drugs Program*”, por el que se subvenciona el acceso, para determinados pacientes.

El diagnóstico de HPN debe establecerse por citometría de flujo y los pacientes elegibles para tratamiento con eculizumab deben tener un tamaño del clon de **granulocitos HPN  $\geq 10\%$**  y con un valor de **LDH  $> 1,5$  veces** el límite superior normal y **al menos uno** de los siguientes criterios:

- **Trombosis:** evento embólico o trombótico que requiera terapia anticoagulante.
- **Transfusión de al menos 4 UCH en los últimos 12 meses.**
- **Anemia recurrente o crónica** en la que se hayan excluido otras causas a parte de la hemólisis y demostrado por más de una medida  $\leq 70\text{g/L}$  o por más de una medida  $\leq 100\text{g/L}$  con síntomas concurrentes de anemia.
- **Insuficiencia pulmonar.** Disnea y/o dolor torácico con limitación de la actividad normal (NYHA clase III) y/o diagnóstico establecido de hipertensión arterial pulmonar, en el que se hayan excluido otras causas que no sean HPN.
- **Historia de insuficiencia renal** demostrada por un  $\text{EGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , producida por HPN.

- **Espasmos de musculatura lisa con episodios recurrentes de dolor grave** que requiere hospitalización y/o analgesia narcótica en el que se hayan excluido otras causas diferentes a HPN.

Los **criterios de exclusión** son: tamaño del clon de granulocitos HPN < 10%, anemia aplásica o leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico de alto riesgo.

En nuestra comunidad, el **Complejo Hospitalario La Mancha Centro de Alcázar de San Juan**<sup>25</sup>, ha redactado unas recomendaciones de uso de eculizumab en dicho centro que incluyen criterios para inicio, seguimiento y de retirada del tratamiento con eculizumab. Estos criterios se basan en los de inclusión-exclusión del estudio pivotal TRIUMPH:

#### **A. Criterios de inicio de tratamiento:**

Pacientes diagnosticados de HPN que cumplan los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes con al menos 4 transfusiones en los últimos 12 meses por anemia o síntomas relacionados con anemia.
- $\geq 10\%$  de eritrocitos HPN tipo III, confirmado por citometría de flujo (antígenos CD59-preferente- y CD55).
- Plaquetas  $\geq 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>.
- LDH > 3 veces el límite superior de normalidad.

#### **B. Criterios de exclusión:**

No serán candidatos a tratamiento los enfermos que cumplan los siguientes requisitos:

- Enfermos con hipoplasia/aplasia o síndrome mielodisplásico a través de aspirado medular o biopsia medular.
- Pacientes con Hb > 10.5 g/dL antes de las transfusiones en los últimos 12 meses.
- Pacientes con deficiencia del sistema del complemento.
- Pacientes con TMO previo.
- Pacientes con infección bacteriana activa o historial de infección meningocócica o antecedentes de esplenectomía.

#### **C. Criterios de retirada:**

- Necesidad de transfusiones (UCH >X % o n° de requerimientos transfusionales en el año anterior al tratamiento).
- Persistencia de hemólisis definida como LDH > 3 veces el LSN.
- Evolución a aplasia o síndrome mielodisplásico o leucemia.
- Aparición de toxicidad limitante o efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.
- Aparición de eventos trombóticos si previamente habían tenido alguno.
- Embarazo.

### **4. RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES DE OTROS ORGANISMOS:**

En la **Guía Clínica de la HPN de la SEHH**<sup>4</sup> se recoge que **descenso rápido de la cifra de LDH sérica** tiene gran utilidad para comprobar la eficacia del tratamiento con eculizumab. Para ver la capacidad de respuesta de la médula ósea es útil monitorizar el **recuento de reticulocitos**.

Durante el tratamiento con eculizumab se deben **monitorizar los depósitos de hierro (ferritina)** ya que puede desarrollarse una sobrecarga de hierro al disminuir la eliminación de hierro por la orina, aunque no especifican los periodos de seguimiento más adecuados.

El **Departamento de Salud Australiano**<sup>24</sup> recomienda monitorizar:

**Cada 6 meses:**

- Niveles de LDH
- Recuento de reticulocitos
- Historia de transfusiones durante ese periodo
- Estudio de sobrecarga de hierro
- Control de la función renal
- Eventos clínicos

**Cada 12 meses:**

- Certificado de revacunación contra meningococo
- Progresión clínica de los síntomas
- Evaluación de la calidad de vida
- Tamaño del clon de granulocitos mediante citometría de flujo

Las recomendaciones de seguimiento del **Complejo Hospitalario La Mancha Centro de Alcázar de San Juan**<sup>25</sup> son:

- **Criterios de seguimiento:**

- Es recomendable realizar una evaluación de la eficacia y seguridad a los tres meses de inicio del tratamiento. Lo primero detectable es la disminución de los niveles de LDH que disminuirán desde el primer mes y se mantendrán estables. Siempre valorar los niveles de LDH con los valores considerados normales en el laboratorio que se efectúa el análisis.
- Si se observan efectos adversos o no se evidencia mejoría suspender el tratamiento.
- Si el tratamiento es eficaz a los tres meses continuar monitorizando eficacia y seguridad cada seis meses.
- En este seguimiento se deben registrar los siguientes aspectos (ver protocolo de seguimiento):
  - ✓ Eventos clínicos: trombóticos e infecciones
  - ✓ Nº de UCH transfundidas
  - ✓ LDH
  - ✓ Hematíes y reticulocitos. Haptoglobina
  - ✓ Hemoglobina
  - ✓ Tamaño del clon de granulocitos por citometría de flujo
  - ✓ Estudio de hierro
  - ✓ Urea, electrolitos y EGFR
  - ✓ Reacciones adversas (tipo y grado)

Informe sobre síntomas clínicos que supusieron la inclusión para tratamiento con eculizumab, indicando al menos cierta información sobre calidad de vida.

## 5. AREA ECONÓMICA

COSTES DE TRATAMIENTO	
	Medicamento
	<b>Soliris® vial 300 mg</b>
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	4.450 €
<b>Posología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vacunación meningocócica al menos 2 semanas antes del tratamiento</li> <li>• <u>fase inicial de 4 primeras semanas:</u> 600 mg/semana</li> <li>• <u>fase inicial 5ª semana:</u> 900 mg</li> <li><u>fase de mantenimiento:</u> 900 mg/15 días</li> </ul>
<b>Coste 5 primeras semanas</b>	48.950 €
<b>Coste 1 año (52 semanas)</b>	<b>293.700 €</b>
Coste global en 1 año	

				<b>342.650€</b>	
<b>Coste en el 2º año y posteriores</b>				<b>320.400€</b>	
<b>Coste ahorrado en transfusiones por paciente/año</b>				<b>13.500 €</b>	
<b>Interpretación:</b>					
El coste de una bolsa de Concentrado de Hematíes (CH) aproximadamente es del orden de : 750€					
En el <u>ensayo clínico</u> la media de CH por paciente en los 6 meses previos fue de 9.0. Se aplica el siguiente cálculo: N° CH/año= 18 (9/semestre x 2); Coste/año =750€ x 18= 13.500 €					
<b>Coste Eficacia Incremental. Según Hillmen 2006</b>					
Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)	
<b>% pacientes sin transfusión a las 26 semanas (Considerando coste CH)</b>	Placebo	2 (1.5 - 2.8)	1 año= 342.650 x 2 pac. = 685.300€ Ahorro= 13.500 x 1 pac. = 13.500 €	<b>671.800€</b> (500.475 – 945.920€)	)

**Interpretación:**

El coste de tener un paciente adicional sin transfusión a las 26 semanas es de 671.800€, considerando el ahorro por evitar transfusiones

El impacto presupuestario para el hospital considerando un paciente/año es **342.650€**.

**Estudios de coste-efectividad publicados**

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health estima que el coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de eculizumab más cuidado de soporte es de 2,4 millones de \$ en comparación con el cuidado de soporte solo, basándose en los datos del ensayo a corto plazo (26 semanas). El CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) ha considerado que no es una opción coste-efectiva<sup>26</sup>. Los estándares internacionales para la toma de decisiones sobre la financiación o no de medicamentos en base a su relación coste-efectividad establecen un dintel de entre 30.000 y 60.000 € por AVAC, por encima de este límite la financiación del medicamento sería discutible. En este caso no se disponen de datos de supervivencia a largo plazo, por lo que no se trata de años de vida (ni ganados ni ajustados por calidad) y a un coste 10 veces superior.

Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC) realizó una valoración económica, con 3 análisis preliminares coste-efectividad. El primer análisis investiga el coste por estabilización de Hb y el coste por estabilización de LDH. El coste incremental por estabilización de Hb se estimó en £257,142 (285.713€). El coste incremental por normalización de LDH se estimó en £340,541 (378.378€). Las estimaciones del coste por año de vida ganado (coste/AVG) estuvieron dentro del rango £600,000/AVG a £1,000,000/AVG (666.666€/AVG y 1.111.101€/AVG). El coste/AVG para evitar trombosis relacionadas con la mortalidad con eculizumab osciló desde £1,2 million/AVG a £1,4 million/AVG. El equivalente en ICER en euros podría ser 1.333.333€/AVG y 1.555.555€/AVG<sup>27</sup>.

**6. CONSECUENCIAS ÉTICAS**

Los medicamentos biológicos se emplean en el abordaje de una amplia gama de enfermedades, en muchas ocasiones de carácter crónico y grave. Éstos productos se caracterizan por un elevado nivel de innovación que resulta en la producción de fármacos de elevado coste, cuya financiación se está convirtiendo cada vez más en causa de preocupación para los agentes financiadores.

Por otro lado los costes de los fármacos para tratar las enfermedades raras, como es el caso, son a menudo elevados debido al relativamente pequeño número de pacientes para los que está indicado el medicamento. Las autoridades sanitarias y otros agentes se encuentran

sujetos a una política de contención de gastos que debe restringir el uso de medicamentos, ya que está en juego la sostenibilidad del sistema sanitario.

En determinados casos, por tratarse de enfermedades poco frecuentes para las que existen escasas alternativas terapéuticas, estos medicamentos son autorizados aun no conociendo todos los datos de eficacia y seguridad. Además, en ocasiones se crean expectativas al comunicar a la prensa resultados de productos en fase de desarrollo, lo que hace aumentar la presión para alcanzar resultados. Esto se traduce en que la estimación de beneficios en la evaluación económica, suele requerir supuestos o extrapolaciones.

La cuarta garantía para comercializar un medicamento se basa en la evaluación económica obligatoria que avale que el medicamento es coste-efectivo, la cual ya se ha instaurado en determinados países (Finlandia, Países Bajos, Reino Unido, Suecia). Actualmente, no se tiene en consideración en España o, al menos, no explícitamente. Este concepto tiene como objetivos principales garantizar la accesibilidad y sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Los efectos documentados es que reduce la necesidad de transfusiones y mejora la calidad de vida pero a un coste de más de 300.000€ al año y con un ratio coste/efectividad incremental en torno a los 600.000€ para conseguir que un paciente se vea libre de transfusiones en un año y reduzca el riesgo de tromboembolismo en un porcentaje no claramente establecido.

Parece evidente que deben establecerse claramente unos criterios de selección y valoración individual de cada caso, así como criterios de seguimiento y de retirada.

## **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB**

### **A. Criterios de inicio de tratamiento:**

Pacientes diagnosticados de HPN **que cumplan** las siguientes condiciones:

- Diagnóstico de HPN clásica.
- Evidencia de hemólisis, según niveles de LDH elevada por encima del 1,5 LAN sin que exista otra evidencia clínica que justifique la elevación, haptoglobina descendida (cercana a 0), bilirrubina elevada (a expensas de la directa) y presencia de hemosideruria.
- Pacientes con **necesidades transfusionales periódicas**: niveles de hemoglobina iguales o inferiores a 9 g/dl y/o que precisen para mantenerse transfusión de hematíes no inferiores a 8 CH al año.
- Mayores de 18 años, que hayan recibido **vacuna meningocócica tetravalente** (actualmente disponible por medicamentos extranjeros Mencevax® ACYW) con una confirmación por escrito, al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab.

### **Así mismo se requiere:**

- Autorización de tratamiento por la Dirección Médica de cada Centro.
- Realización de los cuestionarios de calidad de vida: Escala EORTC-QLQ C-30, versión 3.0 (Anexo II) de 30 items y FACIT-Fatigue, versión 4 de 13 items (Anexo III).
- Consentimiento informado.
- Inclusión del paciente en el registro de pacientes del plan de gestión de riesgos: [www.phnregistry.org](http://www.phnregistry.org)

### **B. Criterios de exclusión:**

No serán candidatos a tratamiento los enfermos que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes que no cumplan los criterios de diagnóstico de HPN (por ejemplo, presencia de un clon de granulocitos HPN < 10%.)
- Enfermos con hipoplasia/aplasia o síndrome mielodisplásico a través de aspirado medular o biopsia medular.
- Pacientes con Hb > 10.5 g/dL no mantenida con transfusiones en los últimos 12 meses.
- Pacientes con TMO, salvo recaídas evidentes con clon HPN en similar circunstancia a la previa el TMO.
- Pacientes con infección bacteriana activa o historial de infección meningocócica o antecedentes de esplenectomía.

### **C. Criterios de seguimiento:**

**Al mes y a los 3 meses de inicio del tratamiento:** Comprobación de la situación hematológica (hemograma y frotis sanguíneo) y del grado de hemólisis (según niveles de LDH, haptoglobina y bilirrubina), cumplimentación del cuestionario del Registro Internacional de HPN ([www.phnregistry.org](http://www.phnregistry.org)) y evaluación de posibles efectos adversos del tratamiento.

#### **Cada 6 meses:**

- Comprobación de la situación hematológica (hemograma y frotis sanguíneo) y del grado de hemólisis (según niveles de LDH, haptoglobina y bilirrubina).
- Historia de transfusiones durante cada periodo: número de UCH transfundidas, frecuencia y posible causa.
- Estudio de sobrecarga de hierro.
- Eventos trombóticos (confirmar con pruebas de imagen todos los casos sospechosos, la localización y la gravedad).
- Control de la función renal.
- Reacciones adversas (tipo y grado).
- Infecciones (tipo y localización).

Se realizará un informe sobre los síntomas clínicos que supusieron la inclusión para tratamiento con eculizumab y cuestionario del Registro Internacional de HPN ([www.phnregistry.org](http://www.phnregistry.org)) así como evaluación de posibles efectos adversos del tratamiento.

#### **Cada 12 meses:**

- Certificado de revacunación contra meningococo.
- Registro de progresión clínica de los síntomas.
- Evaluación de la calidad de vida: Escala EORTC-QLQ C-30, versión 3.0 de 30 ítems y FACIT-Fatigue, versión 4 de 13 ítems (Anexos I y II)
- Evaluación mediante citometría de flujo de la clona HPN.

#### **Situaciones especiales a monitorizar:**

- En caso de **anemia prolongada** se debe realizar un recuento de reticulocitos y estudio de patrón del hierro (para realizar tratamiento sustitutivo o quelante).
- En caso de **pancitopenia progresiva, blastosis o rasgos displásico** se considerará la realización de estudio de aspirado y/o biopsia de médula ósea.
- Control de la **función renal** en caso de súbito empeoramiento.
- Pruebas de función cardíaca (proBNP, ecocardiograma), función pulmonar (si sospecha de hipertensión pulmonar, angio TAC) de función hepática o eco-abdominal (sospecha de síndrome de Budd-Chiari) de imagen en el SNC (TAC o RNM) en caso de sospecha clínica que lo justifique o para monitorizar **posibles trombosis** silentes.

**D. Criterios de retirada:**

- Ausencia de una mejora evidente en las necesidades transfusionales (descenso en el número de concentrados transfundidos en el último año condicionados por la hemólisis crónica y no justificados por otras causas clínicas (sangrado o traumatismo).
- En ausencia de necesidades transfusionales, persistencia de hemólisis clínica (definida como LDH por encima del LAN, junto con haptoglobina descendida y bilirrubina elevada durante al menos 2-3 determinaciones realizadas durante la fase crónica (cada 15 días) del tratamiento con eculizumab.
- Evolución a aplasia o síndrome mielodisplásico o leucemia.
- Aparición de toxicidad limitante o efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.
- Aparición de cuadros infecciosos con riesgo vital.
- Aparición de eventos trombóticos relevantes demostrados con técnicas de imagen durante el tratamiento crónico bien realizado con eculizumab (esté el paciente anticoagulado o no).
- Embarazo.
- Remisión de la enfermedad.

## ANEXOS

**TABLA 1**

Panel EuroFlow para la clasificación de SMD: tubos informativos a la hora de realizar un rastreo diagnóstico de células deficitarias en proteínas asociadas a GPI.

Tubo	Pacific Blue	Pacific Orange	Pacific Blue	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	Pacific Blue	OBJETIVO
1	HLADR	CD45	CD16	CD13	CD34	CD117	CD11B	CD10	Diagnóstico y subclasificación de LMA/MDS y HPN especialmente enfocado a línea de neutrófilo
2	HLADR	CD45	CD35	CD64	CD34	CD117	IREM 2	CD14	Diagnóstico y subclasificación de LMA/MDS y HPN especialmente enfocado a línea monocítica

Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Grupo de trabajo de HPN de la SEHH; 2010.

## ANEXO I // TABLA RESUMEN

VARIABLE		RECOMENDACIÓN
TIPO DE MUESTRA		Sangre periférica
POBLACIONES PREFERENTES	1 <sup>er</sup> paso	granulocito neutrófilo y monocito
	2 <sup>o</sup> paso	hematíes
MARCADORES GPI	1 <sup>er</sup> paso	CD16 en granulocito neutrófilo*, y CD14 en monocito
	Alternativa	FLAER en granulocito, monocito y linfocitos y CD16 en granulocito neutrófilo.
	2 <sup>o</sup> paso	CD59 en hematíes
MARCADORES ADICIONALES		CD45 y CD64 en el estudio de leucocitos CD235a y CD61 en el estudio de hematíes
COMBINACIONES DE MARCADORES PARA ESTUDIO DE LEUCOCITOS		CD16-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP, CD14-APC FLAER, CD64-PE, CD45-PerCP, CD16-APC
COMBINACIONES DE MARCADORES PARA ESTUDIO DE HEMATÍES		CD235a-FITC, CD59-PE, CD61-PerCP
CONTROLES		Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia) para cada marcador
INDICACIONES		Diagnóstico // Monitorización

\*: CD66b y CD24 podrían emplearse como marcadores alternativos a CD16.

Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Grupo de trabajo de HPN de la SEHH; 2010.

## ANEXO II. Escala EORTC-QLQ-C30 (Versión 3.0)<sup>1</sup>

La escala *EORTC QLQ-C30* es un cuestionario de 30 ítems, donde cada ítem puntúa de uno a cuatro, excepto los ítems relacionados con la calidad de vida global que puntúan de 1 a 7. La escala consta de una escala global de salud/calidad de vida; cinco escalas funcionales (estado físico, psicológico, emocional, social y cognitivo); tres escalas de síntomas (fatiga, dolor, y náusea/vómitos) e ítems individuales, que evalúan síntomas adicionales de disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea y el impacto financiero. La puntuación en la escala *EORTC QLQ-C30* oscila entre 0 y 100. Un aumento en la calidad de vida de los pacientes se refleja en puntuaciones elevadas, en la puntuación del estado global de salud y en las escalas funcionales y puntuaciones bajas, en las escalas de síntomas.

Preguntas	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	1	2	3	4
¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4
<b>Durante la semana pasada</b>				
¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
¿Se ha sentido débil?				
¿L ha faltado el apetito?	1	2	3	4
¿Ha tenido náuseas?				

Durante la semana pasada							
¿Ha vomitado?	1	2	3	4			
¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4			
¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4			
¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4			
¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4			
¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como en leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4			
¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4			
¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4			
¿Se sintió irritable?	1	2	3	4			
¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4			
¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4			
¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4			
¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4			
¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4			
¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4			
Por favor en las siguientes preguntas ponga un círculo en el número del uno al 7 que mejor se aplique a usted (pésimo=1, excelente = 0)							
¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7
¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?	1	2	3	4	5	6	7

Cuestionario EORTC QLQ-C30 (versión 3). Disponible en: [http://www.eortc.be/home/qol/downloads/f/C30/QLQC30%20Spanish\\_neutral.pdf](http://www.eortc.be/home/qol/downloads/f/C30/QLQC30%20Spanish_neutral.pdf). [citado 6 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5onA0d7X7>.

### ANEXO III. Sistema de puntuación de la escala FACIT-Fatigue (Versión 4)<sup>1</sup>

La escala FACIT-Fatigue es un cuestionario autoadministrado de 13 ítems, donde cada ítem puntúa de uno a cuatro. La puntuación final se encuentra en el rango de 0 a 52. Las puntuaciones mayores indican menor fatiga.

Question	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
I feel fatigued	0	1	2	3	4
I feel weak all over	0	1	2	3	4
I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
I feel tired	0	1	2	3	4
I have trouble starting things because I am tired	0	1	2	3	4
I have trouble finishing things because I am tired	0	1	2	3	4
I have energy	0	1	2	3	4
I am able to do my usual activities	0	1	2	3	4
I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
I am too tired to eat	0	1	2	3	4
I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
I have to limit my social activity because I am tired	0	1	2	3	4

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: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. 2008.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Morado M, Subirá D, López-Rubio M on behalf of Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo. Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. *Med Clin* 2010;134:369-74.
- <sup>2</sup> Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV, Hillmen P, *et al.* Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; **333**(19):1253-1258.
- <sup>3</sup> Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics* 2008;2(2):205-22.
- <sup>4</sup> Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Grupo de trabajo de HPN de la SEHH; 2010.
- <sup>5</sup> Parker Ch. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373:759-67.
- <sup>6</sup> Parker ChJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
- <sup>7</sup> Informe de evaluación de eculizumab (Soliris®) en la Hemoglobinuria paroxística nocturna. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Abril 2010.
- <sup>8</sup> Ficha técnica de eculizumab (Soliris®). [Consultada: 11-03-2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf)
- <sup>9</sup> Keating GM, Lyseng-Williamson KA, McKeage K. Eculizumab: A guide to its use in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *BioDrugs* 2012;26(2):125-30.
- <sup>10</sup> Soliris: EPAR-Scientific Discussion. 2007. [Consultado: 11/03/2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000791/WC500054212.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000791/WC500054212.pdf)
- <sup>11</sup> Soliris (Eculizumab) Injectable I.V. Company: Alexion Pharmaceuticals Application No.: 125166 Approval Date: 03/16/2007. [Consultado: 11/03/2012]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/125166s0000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125166s0000TOC.cfm)
- <sup>12</sup> Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP *et al.* Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-9.
- <sup>13</sup> Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, Mojcik CF, Rother RP. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(7):2559-65.
- <sup>14</sup> Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
- <sup>15</sup> Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, *et al.* Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
- <sup>16</sup> Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, *et al.* Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
- <sup>17</sup> Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, *et al.* Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010 ;85(8):553-9.
- <sup>18</sup> Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, *et al*; TRIUMPH Study Investigators. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-72.
- <sup>19</sup> Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, *et al.* Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
- <sup>20</sup> Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, *et al.* Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol*. 2011;93(1):36-46.
- <sup>21</sup> Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, *et al*; French Society of Hematology. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica*. 2010;95(4):574-81.

---

<sup>22</sup> López Rubio M, Morado M, Gaya A, Alonso Rosa D, Ojeda E et al. Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España. Med Clin 2011;137:8-13.

<sup>23</sup> Aldado JT, Luque R, Nuñez R, Sánchez B. Infección meningocócica probable en paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna y tratamiento con eculizumab. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(2):109-12.

<sup>24</sup> Australian Government Department of Health and Aging. Guidelines for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. December 2010. Disponible en: [www.health.gov.au/lstdp](http://www.health.gov.au/lstdp)

<sup>25</sup> Recomendaciones para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab (Soliris®) y su seguimiento. C.H La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real) Enero 2011.

<sup>26</sup> Eculizumab. Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation. February 19,2010,

<sup>27</sup> National Centre for Pharmaeconomics . St. Jame's Hospital Dublin 8. Ireland. March 2010. An Economic evaluation of eculizumab (Soliris®) for the treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in the Irish Healthcare setting.