

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Eculizumab (Soliris®)

Evaluación de la eficacia y seguridad
del medicamento y análisis económico
de su uso para el tratamiento de la
hemoglobinuria paroxística nocturna



CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Informe de evaluación de medicamentos

Eculizumab (Soliris[®])

**Evaluación de la eficacia y seguridad del
medicamento y análisis económico de su uso
para el tratamiento de la hemoglobinuria
paroxística nocturna**



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla-España (Spain)

Tlf.: 955 951 581 - Fax: 955 923 572

e-mail: aetsa.csalud@iuntadeandalucia.es

2011

INFORME_5

Eculizumab (Soliris®)

Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta

41007 Sevilla

España – Spain

Autores

Laila Abdel-Kader Martín. *Técnico de la AETSA*. María Auxiliadora Castillo Muñoz. *Técnico de la AETSA*. Emilio Jesús Alegre del Rey. *Farmacéutico Hospitalario. Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz)*. Nuria Muñoz Muñoz. *Farmacéutica Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)*. Juan Antonio Muñoz Muñoz. *Hematólogo. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)*., en nombre del grupo de trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto. Uno de los autores del informe ha recibido honorarios por su participación en conferencias organizadas por Alexion Pharma.

Informe finalizado en abril de 2010

Dirección: Sandra Flores Moreno. *Directora de la AETSA.*

Han participado en este estudio:

Coordinación del grupo de trabajo

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA.*

José María Recalde Manrique. *Director del CADIME.*

Grupo de trabajo

Belén Corbacho Martín. *Economista de la salud de la AETSA.*

Jaime Espín Balbino. *Economista. Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.*

Sergio Márquez Peláez. *Economista de la salud de la AETSA.*

Nieves Merino Kolly. *Farmacóloga. Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

Álvaro Urbano Ispizua. *Hematólogo. Hospitales Universitarios Clinic (Barcelona).*

Documentación

María Teresa Nieto Rodríguez. *Técnico del CADIME.*

Antonio Romero Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información. AETSA.*

Revisores externos

Ramiro Núñez Vázquez. *Hematólogo. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla).*

Nuria Paladio Durán. *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).*

José Luis Pinto Prades. *Economista. Universidad Pablo de Olavide.*

Bernardo Santos Ramos. *Farmacéutico Hospitalario. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla).*

Organismos participantes

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME)

<http://www.easp.es/web/cadime/index.asp?idSub=303&idSec=303&idCab=303>

Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV)

<http://www.cafv.es/>

Asociación Andaluza de Hematología

<http://www.aa-hh.org/fundacion.php>

Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital (SAFH)

<http://www.safh.org>

Índice

Abreviaturas usadas en el texto	8
Resumen ejecutivo	11
Introducción	17
Descripción de la hemoglobinuria paroxística nocturna	17
Descripción del medicamento eculizumab	18
Justificación.....	19
Objetivos	21
Metodología	23
Revisión de la literatura sobre eficacia y seguridad	23
Revisión de la literatura de evaluación económica.....	24
Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia, seguridad y económica	25
Resultados.....	27
Resultados de la búsqueda de referencias sobre eficacia y seguridad	27
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	28
Calidad de los estudios	29
1. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios	30
Principales diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes en los estudios.....	31
2. Intervención realizada en los estudios.....	31
3. Principales resultados de eficacia y seguridad	32
Supervivencia	32
Incidencia de eventos trombóticos.....	32
Calidad de vida.....	33
Transfusiones de concentrados de hematíes	33
Niveles de hemoglobina	34
Hemólisis	35
Reacciones adversas	35
Información de los estudios clínicos.....	35
Información de seguridad de fuentes secundarias.....	36
Otras situaciones clínicas.....	37
Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN de novo	37
Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en menores de 18 años con HPN	37
Reintroducción de tratamiento con eculizumab	37
Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab durante el embarazo	37
Resultados de la evaluación económica	47
A. Revisión de la literatura sobre aspectos económicos	47
Descripción.....	47
1. Coste por año de vida ganado con el tratamiento con eculizumab	47
2. Coste por año de vida ganado como consecuencia de eventos trombóticos evitados tras el tratamiento con eculizumab	48
3. Coste por estabilización de los niveles de hemoglobina y LDH con el tratamiento con eculizumab.....	48

B. Análisis crítico de la información aportada por la industria.....	49
C. Análisis económico de novo	50
Ratios coste eficacia	51
Coste por año de vida ganado.....	51
Coste para evitar eventos trombóticos	51
Coste para mejorar la calidad de vida	51
Coste por UCH evitada	52
Coste anual para que un paciente quede libre de transfusiones durante seis meses.....	53
Impacto presupuestario para el SSPA.....	53
Discusión.....	55
1. Discusión de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	55
Supervivencia	55
Eventos trombóticos	55
Calidad de vida	56
Necesidad de transfusiones.....	56
Seguridad.....	57
Reinicio de tratamiento con eculizumab	58
Eficacia y seguridad durante el embarazo.....	58
Eficacia y seguridad en menores de 18 años	58
Eficacia y seguridad en pacientes <i>de novo</i> (que no han recibido transfusiones previas)	58
Comparación de los resultados de esta revisión sistemática con otras revisiones sistemáticas	58
Limitaciones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	59
2. Discusión de la evaluación económica	59
Limitaciones del análisis económico.....	60
Conclusiones.....	63
Recomendaciones	65
Anexos	67
Anexo I: Estrategias de búsqueda	67
Anexo II. Estudios excluidos.....	71
Artículos excluidos por título y resumen	71
Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	71
Anexo III. Calidad de los estudios	72
Anexo IV. Sistema de puntuación de la escala FACIT-Fatigue (Versión).....	75
Anexo V. Escala EORTC-QLQ-C30 (Versión 3.0)	76
Referencias	77

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Resumen de las características del producto farmacéutico Eculizumab	19
Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios piloto (fase II), TRIUMPH y SHEPERD	30
Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes observados en los estudios.....	36
Tabla 4. Resumen de las características metodológicas de los estudios	38
Tabla 5a. Estudio en fase II, Hillmen <i>et al.</i> 2004 (14). Aspectos más relevantes del estudio.....	39
Tabla 5b. Estudio en fase II, Hillmen <i>et al.</i> 2004 (14). Variables medidas.....	39
Tabla 6a. Estudio de extensión del estudio en FASE II, Hill <i>et al.</i> 2005 (15). Aspectos más relevantes del estudio.	40
Tabla 6a. Estudio de extensión del estudio en FASE II, Hill <i>et al.</i> 2005 (15). Variables medidas	40
Tabla 7a. Ensayo clínico aleatorizado TRIUMPH (8;16). Aspectos más relevantes del ensayo.....	41
Tabla 7b. Ensayo clínico aleatorizado TRIUMPH (8;16). Variables medidas	42
Tabla 8a. Estudio SHEPHERD (17). Aspectos más relevantes del estudio	43
Tabla 8b. Estudio SHEPHERD (17). Variables medidas.....	43
Tabla 9a. Estudio de extensión de Hillmen <i>et al.</i> 2007 (18). Aspectos más relevantes del estudio.....	44
Tabla 9b. Estudio de extensión de Hillmen <i>et al.</i> 2007 (18). Variables medidas	45
Tabla 10. Coste por UCH evitada en el estudio TRIUMPH.....	52
Tabla 11. Coste por UCH evitada en el estudio SHEPHERED.....	53
Tabla 12. “Escenarios” de utilización de eculizumab.....	53
Tabla 13. Número de casos e impacto de cada “escenario”	54
Tabla 14. Ahorro anual en UCH para cada “escenario”	54
Figura 1. Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática	27
Figura 2. Esquema de los estudios realizados con eculizumab en pacientes con HPN.....	29

Abreviaturas usadas en el texto

AAH	Asociación Andaluza de Hematología
AATRM	<i>Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques</i> (Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica)
ADIS	AdisInsight
AERS	<i>Adverse Event Reporting System</i> (Sistema de notificación de efectos adversos)
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Año de vida ganados ajustados por calidad
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADIME	Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud)
CAFV	Centro Andaluz de Farmacovigilancia
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> (CASP), adaptadas por CASP España
CH	Concentrado de hematíes
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DE	Desviación estándar
EA	Efecto adverso
EAG	Efecto adverso grave
EAVG	Efectos adversos vasculares graves
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EECC	Ensayos clínicos
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea del Medicamento)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (informe de evaluación público europeo)
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEA	Facultativo Especialista de Área

GENESIS	Grupo de Evaluación de Novedades, EStandardización e Investigación en Selección de medicamentos
Hb	Hemoglobina
GPI	Glucosilfosfatidilinositol
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IDIS	<i>Iowa Drug Information Service</i>
IPA	<i>International Pharmaceutical Abstracts Database</i>
ITT	Intención de tratar
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior de la normalidad
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NNT	Número necesario de pacientes a tratar
PMN	Polimorfonucleares
PVL	Precio de venta del laboratorio
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (cuestionario de calidad de vida)
SAFH	Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SSPA	Sistema Sanitario Público de Andalucía
UCH	Unidades de concentrados de hemátíes
URM	Uso Racional del Medicamento

Resumen ejecutivo

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, adquirida, que afecta a las células hematopoyéticas pluripotenciales. La incidencia se estima en 0,13/100.000 habitantes. La supervivencia se estima en 10-15 años. La trombosis es la principal causa de mortalidad, seguida de complicaciones infecciosas y hemorragias.

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de ecilizumab en pacientes con HPN en términos de supervivencia, eventos trombóticos, calidad de vida, transfusiones de unidades de concentrados de hematíes (UCH), niveles de hemoglobina y hemólisis.
- Evaluar la seguridad de ecilizumab en pacientes con HPN.
- Realizar un análisis económico de ecilizumab en pacientes con HPN.

Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ecilizumab en pacientes con HPN *de novo*.
- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ecilizumab en pacientes menores de 18 años con HPN.
- En caso de suspensión del tratamiento con ecilizumab, evaluar la eficacia y seguridad de reiniciar el tratamiento.
- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ecilizumab en pacientes con HPN, durante el embarazo.

Metodología

Se constituyó un grupo multidisciplinar de trabajo para la realización del informe de evaluación de ecilizumab.

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales.

Los artículos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad fueron estudios realizados en pacientes con HPN en tratamiento con ecilizumab en los que se evaluó la supervivencia, eventos trombóticos, calidad de vida, transfusiones de UCH, hemoglobina, hemólisis y seguridad. Los diseños incluidos fueron metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos (EECC), informe de evaluación de la EMA, estudios de cohortes y series de casos con un número de pacientes mayor o igual a 10.

Los artículos incluidos en la revisión de la literatura económica fueron estudios e informes económicos de evaluación de tecnologías sanitarias.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas, EECC y evaluaciones económicas se realizó con los cuestionarios CASPe de lectura crítica de la literatura. Se ha utilizado un cuestionario específico realizado por los metodólogos del grupo de trabajo, para la evaluación crítica de los estudios de intervención no controlados.

Resultados de la evaluación de eficacia y seguridad

En la revisión sistemática se incluyeron los siguientes documentos: una revisión sistemática, el European Public Assessment Report (EPAR) de eculizumab de la EMA y cinco estudios clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en un total de 195 pacientes con HPN [un estudio piloto en fase II y su estudio de extensión, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y dos estudios de intervención no controlados]

A continuación se presentan los resultados de la revisión sistemática:

- No se encontró evidencia de que el tratamiento con eculizumab mejore la supervivencia en pacientes con HPN.
- En un estudio de intervención no controlado se evaluó la incidencia de eventos trombóticos en pacientes HPN en tratamiento con eculizumab. La incidencia de eventos trombóticos disminuyó de 7,37 a 1,07 eventos/ 100 pacientes-año ($p < 0,001$).
- La calidad de vida se evaluó en los estudios piloto, su extensión, el ECA TRIUMPH y el estudio SHEPHERD. Se valoró mediante las escalas *FACIT-Fatigue* y *EORTC QLQ-C30*. Sólo, en el estudio en fase II se indicó la puntuación basal en la escala *EORTC QLQ-C30*.
- En el ECA TRIUMPH, el 53,7% de los pacientes del grupo de eculizumab *versus* el 20,5% del grupo placebo presentó un cambio en la escala *FACIT-Fatigue* ≥ 4 puntos (mínima diferencia clínicamente relevante) ($p=0.0028$).
- En la mayoría de los ítems de la escala *EORTC QLQ-C30* existieron diferencias estadísticamente significativas tanto en el ECA TRIUMPH, como en el estudio SHEPHERD.
- La mediana de UCH fue de 0 en el grupo tratado con eculizumab *versus* 10 en el grupo placebo ($p < 0,001$), en el ECA TRIUMPH. Asimismo, en el estudio SHEPHERD, la mediana de UCH pretratamiento disminuyó de 8 a 0 UCH a los 12 meses de tratamiento ($p < 0,001$).
- Los pacientes del ECA TRIUMPH fueron aleatorizados en tres estratos (4-14, 15-25 y > 25 UCH), según las UCH transfundidas en el año previo. Tras 26 semanas de tratamiento, la diferencia en la mediana de UCH transfundidas entre el grupo de eculizumab y placebo fue de 6, 8 y 15 UCH ($p < 0,005$), respectivamente.
- En el estudio SHEPHERD, los pacientes fueron estratificados según el nivel basal de LDH (537-1.379, 1.380-2.050, 2.051-2.866 y 2.867- 5.245 U/L). Las

diferencias entre las UCH antes y después de ecuzumab fueron de 8 ($p=0,143$), 6,5 ($p=0,033$), 9 ($p<0,001$) y 6,5 UCH ($p=0,006$), respectivamente.

- El 51% de los pacientes que recibieron ecuzumab frente al 0% del grupo placebo, en el ECA TRIUMPH, no precisó transfusiones durante las 26 semanas de tratamiento ($p<0,001$).
- La reducción de la hemólisis se evaluó a través de los niveles de LDH. Estos niveles se redujeron de forma significativa tras el inicio del tratamiento y se mantuvieron constantes durante el seguimiento ($p<0,001$).
- En relación a la seguridad de ecuzumab, el efecto adverso más grave observado asociado al tratamiento fue el desarrollo de infección meningocócica, que ocurrió en el 0,3% de los pacientes tratados.
- En el ECA TRIUMPH, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento. En el estudio SHEPHERD, el porcentaje de pacientes con efectos adversos graves fue del 7,2%.

Resultados de la evaluación económica

Se han incluido tres informes, dos realizados para el sistema sanitario británico y otro para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). En todos los casos se concluye que no existen datos para realizar estimaciones de los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) y que cuando se diseñan modelos para su cálculo, el resultado del coste por AVAC es muy superior a lo que habitualmente es considerado coste eficaz por los sistemas sanitarios públicos.

En el análisis económico realizado se han calculado las ratio coste-efectividad de las variables de eficacia, asumiendo diferentes supuestos. Las ratio coste-efectividad obtenidas son: un coste anual para mejorar la calidad vida de un paciente a los seis meses, medida por la escala *FACIT-Fatigue*, de 1.500.000€/año; un coste anual para evitar un evento trombótico en un año, en el mejor de los casos, superior a 6.000.000€ y un coste por UCH evitado que varía entre 13.125 y 19.669€, dependiendo de las UCH que previamente requiriera cada paciente.

Se ha realizado una estimación del coste anual del tratamiento con ecuzumab para el SSPA, en función del número de pacientes a tratar con el medicamento, oscilando entre 2.263.092 y 17.350.372€, con un ahorro estimado de 7.978,79-67.967,44€, como consecuencia del menor consumo de UCH.

Conclusiones

- No existe evidencia de que el tratamiento con ecuzumab aumente la supervivencia de los pacientes con HPN.
- La evidencia en relación a la eficacia de ecuzumab en la reducción de eventos trombóticos no es de suficiente calidad. Por ello, no se puede concluir sin incertidumbre que ecuzumab 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.

- 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).
- El tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN 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).
- El tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN 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.
- El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado.
- Los pacientes en tratamiento con eculizumab presentan una incidencia de N. meningitidis más elevada que la de la población general. Por ello, se recomienda la vacunación de los pacientes en tratamiento con eculizumab. Sin embargo, la vacuna no cubre el serogrupo B de N. meningitidis, siendo éste el serogrupo más prevalente en España y el que más infecciones produce.
- No existe evidencia de seguridad de eculizumab en pacientes con HPN a largo plazo.
- No existe evidencia en relación a la eficacia y seguridad del reinicio del tratamiento con eculizumab, tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HPN.
- No existe evidencia de suficiente calidad que permita hacer recomendaciones del uso de eculizumab en pacientes con HPN durante el embarazo.
- No existe evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN menores de 18 años.
- No se ha encontrado evidencia del uso de eculizumab en pacientes con HPN *de novo* (pacientes sin transfusiones previas).
- La carencia de información relativa a efectividad del medicamento no permite por el momento realizar una evaluación económica completa en términos de coste-efectividad y/o coste-utilidad.
- El impacto presupuestario para el SSPA varía en función de los diferentes escenarios de casos susceptibles de ser tratados, oscilando entre el 0,07% y el 0,5% del gasto hospitalario total.
- Al no existir evidencia científica de una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados, sino tan solo mejoras en variables subrogadas, no es posible calcular un coste por AVAC. Realizando un ejercicio teórico basado en importantes asunciones, se calcula un coste por año de vida ganado que superaría entre dos y seis veces los umbrales más altos propuestos por el

NICE para los medicamentos ultra-huérfanos.

- Las ratios coste-eficacia calculadas para las variables subrogadas de mayor relevancia clínica muestran unos valores muy elevados (superando ampliamente los umbrales establecidos por el NICE para este tipo de medicamento en términos de coste incremental por AVAC, que pueden tomarse como referencia).

Recomendaciones

1. El uso de ecilizumab en pacientes con HPN en situaciones donde no existe evidencia debería considerarse como experimental. Estas situaciones actualmente comprenden: pacientes sin transfusiones previas, menores de 18 años, pacientes embarazadas y reinicio del tratamiento tras la suspensión de ecilizumab.
2. Dado que sólo existe evidencia sólida de la eficacia de ecilizumab para las variables subrogadas *concentrados de hematíes transfundidos* y *niveles de LDH*, estas variables deben guiar los criterios de selección de los pacientes a tratar. Existe evidencia sólida de que los pacientes con más transfusiones en el año previo y mayores niveles de LDH basales presentan mayor beneficio clínico y mejor relación de coste-efectividad. Por tanto, éstos deberían ser los criterios para seleccionar los subgrupos que más se beneficien del tratamiento. En el resto de pacientes se recomienda la continuación del tratamiento de soporte y monitorización.
3. En áreas donde existe incertidumbre de la eficacia del ecilizumab medida ésta en resultados en salud (pe. eficacia en la reducción de la incidencia de eventos trombóticos) se recomienda que se establezca un acuerdo de riesgos compartidos con el laboratorio fabricante.
4. Deberá asegurarse que todos aquellos pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ecilizumab cumplan estrictamente con el Plan de gestión de riesgos diseñado por la EMA para este medicamento.
5. Se recomienda que se realice una evaluación de la eficacia y seguridad a los 3 meses de inicio del tratamiento. En esta primera evaluación, los niveles de LDH permitirán valorar la eficacia de ecilizumab. En aquellos pacientes en los que ecilizumab no es eficaz y/o seguro, se recomienda suspender el tratamiento.
6. En los pacientes en los que el tratamiento es eficaz tras los tres primeros meses se recomienda continuar realizando monitorizaciones periódicas del tratamiento de manera semestral. Se registrarán los siguientes parámetros: eventos trombóticos (tipo y localización), número de UCH transfundidas, parámetros bioquímicos (LDH y creatinina), hemograma, infecciones (tipo y localización), evolución de la enfermedad hacia otras patologías hematológicas (anemia aplásica, leucemia o síndrome mielodisplásico), efectos adversos y remisión espontánea de la enfermedad. En aquellos pacientes en los que ecilizumab no es eficaz y/o seguro, se recomienda suspender el tratamiento.
7. Se recomienda que el SSPA cree un grupo para la autorización centralizada de este tratamiento, que aplique la resolución establecida por la gerencia del SAS,

de forma individual, a cada caso susceptible. Igualmente el grupo será responsable de gestionar el seguimiento de los pacientes.

8. Así mismo, se recomienda la creación de un registro de pacientes con HPN en Andalucía.

Introducción

Descripción de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Epidemiología de la HPN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, adquirida, que afecta a las células hematopoyéticas pluripotenciales. La incidencia se estima en 0,13/100.000 habitantes (1). La HPN es una enfermedad crónica, que aparece, principalmente, en adultos jóvenes afectando por igual a ambos sexos (2).

En Andalucía, la prevalencia real de esta enfermedad se desconoce. No obstante, según la información proporcionada por asesores clínicos, actualmente existen 32 pacientes diagnosticados de HPN. De estos pacientes, 25 presentan un clon de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) de HPN superior al 30%.

Etiopatogenia de la HPN

El desarrollo de la enfermedad se produce como consecuencia de(2):

- a) la mutación somática en el gen glucosilfosfatidilinositol de clase A (PIG-A), de la célula madre hematopoyética. Debido a la mutación, las células afectadas no expresan la proteína glucosilfosfatidilinositol (GPI) [molécula esencial para el anclaje de una gran variedad de proteínas a la membrana citoplásmica], como resultado, los hematíes son muy sensibles a la lisis por el complejo de ataque a la membrana.
- b) la insuficiencia en la médula ósea, que permite la ventaja proliferativa del clon mutado respecto a las células normales.

Diagnóstico y clínica de la HPN

En pacientes con HPN se pueden detectar tres tipos de hematíes o PMN: normales (Tipo I), parcialmente deficientes en proteínas GPI (Tipo II) y completamente deficientes en proteínas GPI (Tipo III) (1).

La cuantificación del clon de eritrocitos deficientes en proteínas GPI puede verse alterada por transfusiones o hemólisis. Por ello, la cuantificación del clon de PMN de HPN proporciona mayor información que el análisis del clon de eritrocitos de HPN. Actualmente, la citometría de flujo es el método diagnóstico de elección de la HPN (2;3).

Desde el punto de vista clínico, el *International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Interest Group* ha establecido tres subgrupos de HPN (2;3):

1. HPN clásica. Se caracteriza por la presencia de hemólisis intravascular florida (hemoglobinuria macroscópica frecuente o persistente), con más de un 50% de PMN deficientes en GPI y una población mayoritaria de hematíes tipo III. Los pacientes no presentan enfermedad medular asociada.

2. HPN asociada a otras hemopatías, como pueden ser anemia aplásica o síndrome mielodisplásico. La tasa de hemólisis es moderada-leve

(hemoglobinuria macroscópica intermitente o ausente). El porcentaje de PMN deficientes en GPI en estos pacientes es variable, sin embargo, normalmente es inferior al 30%.

3. HPN subclínica. No hay evidencia clínica o bioquímica de hemólisis, pero pueden detectarse pequeños clones de células hematopoyéticas deficientes en GPI. El porcentaje de PMN de HPN detectado mediante citometría de flujo es inferior al 1%.

Se ha descrito remisión espontánea de la HPN en aproximadamente un 15-25% de los pacientes con la enfermedad (1). La remisión espontánea no está relacionada con la gravedad, ni con las complicaciones de la enfermedad (se produce incluso en pacientes altamente dependientes de transfusiones y que han sufrido eventos trombóticos). La remisión espontánea suele ocurrir transcurridos de 10 a 20 años desde el diagnóstico. Una posible explicación para la remisión espontánea podría ser que los clones afectados tienen una vida limitada, como las células somáticas. La recuperación puede depender de la presencia de células normales capaces de repoblar la médula ósea (4).

La HPN clásica se caracteriza por la tríada de hemólisis corpuscular adquirida, trombosis (afecta a un 12-40% de los pacientes) y fracaso de la médula ósea (5). La mediana de la supervivencia de la HPN desde el diagnóstico se estima en 10-15 años (1). La trombosis es la principal causa de mortalidad, seguida de complicaciones infecciosas y hemorragias. La transformación a leucemia aguda es poco frecuente (inferior al 5% de los casos) (2;6).

Si el porcentaje de hematíes de HPN de tipo III es superior al 20%, los pacientes suelen mostrar signos de hemólisis intravascular. La presencia de un clon de granulocitos de HPN de tipo II o tipo III superior al 50% se asocia a un mayor riesgo de trombosis (7).

Además, la HPN se caracteriza por la presencia de anemia, astenia, espasmos esofágicos, disfunción eréctil, dolor abdominal recurrente, hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica y disminución de la calidad de vida de los pacientes (1).

Tratamiento de la HPN

En la HPN, la única opción curativa es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de la HPN es principalmente de soporte, dirigido a controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento consiste en transfusiones de concentrados de hematíes (CH), en los pacientes con hemólisis grave, administración de glucocorticoides y anticoagulación profiláctica.

Descripción del medicamento eculizumab

Eculizumab (Soliris[®]) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunomoduladores, código ATC: L04AA25. Eculizumab es un medicamento huérfano y de uso hospitalario.

Inicialmente, el tratamiento con eculizumab se investigó en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis, lupus sistémico eritematoso, dermatomiositis y glomerulonefritis

membranosa idiopática (6;8).

Mecanismo de acción

Eculizumab se une específicamente a la proteína C5 del complemento con gran afinidad, inhibiendo su escisión. Por tanto, impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab bloquea la lisis de los hematíes en pacientes con HPN, de manera dosis-dependiente. Preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos (8).

Indicación clínica aprobada por la EMA

Está indicado en el tratamiento de pacientes con HPN. La evidencia de eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones de CH (8).

Condiciones especiales de uso según ficha técnica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta la susceptibilidad de los pacientes a una infección por *Neisseria meningitidis*. No obstante, en los pacientes existe el riesgo de enfermedad por serogrupos poco prevalentes (en concreto, Y, W135 y X), aunque puede producirse meningitis debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*, todos los pacientes deben vacunarse al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab (9). Ver también Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las características del producto farmacéutico Eculizumab (9)	
Presentación	Concentrado para solución para perfusión vial de 30 ml que contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).
Posología	<ul style="list-style-type: none"> • Fase inicial: las primeras 4 semanas se administran 600 mg semanales. En la quinta semana, la dosis es de 900 mg. • Fase de mantenimiento: 900 mg cada 14 ± 2 días
Administración	Perfusión intravenosa
Precio unitario (PVL+IVA)	4.628€ (10)

Justificación

Este informe de evaluación de eculizumab fue solicitado por la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud (SAS), en base a lo establecido en la Resolución SC 0369/09 de 7 de agosto de Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del SAS.

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN en términos de mejora de la supervivencia, disminución de eventos trombóticos, mejora de la calidad de vida, disminución de necesidad de transfusiones (concentrados de hematíes), aumento de los niveles de hemoglobina y disminución de la hemólisis.
- Evaluar la seguridad de eculizumab en pacientes con HPN.
- Realizar un análisis económico de eculizumab en pacientes con HPN.

Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN de novo (que no han recibido transfusiones previas).
- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes menores de 18 años con HPN.
- En caso de suspensión del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN, evaluar la eficacia y seguridad de reiniciar el tratamiento.
- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN, durante el embarazo

Metodología

Para la realización del informe se constituyó un grupo multidisciplinar coordinado y dirigido por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA). El grupo de trabajo estuvo constituido por cuatro metodólogos y dos técnicos expertos en documentación e información de medicamentos, dos hematólogos, un farmacólogo clínico, dos farmacéuticos de hospital y cuatro economistas de la salud.

La revisión externa se realizó por un hematólogo, un farmacéutico de hospital, un economista experto en política farmacéutica y por la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña (AATRM).

Revisión de la literatura sobre eficacia y seguridad

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 12 de febrero de 2010.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *the Cochrane Library*, bases de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *ECRI* y *Hayes Inc.* Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (*Web of Knowledge*) y en diversas páginas Web de agencias de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias (lista en el Anexo I).

Asimismo se buscó en la base de datos *International Pharmaceutical Abstracts Database (IPA)*, *AdisInsight (ADIS)*, *Iowa Drug Information Service (IDIS)* y *Adverse Event Reporting System (AERS)* de la *Food and Drug Administration (FDA)*.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda en las principales bases de datos. En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se han aplicado restricciones por idioma.

Se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Las búsquedas bibliográficas de eficacia y seguridad fueron efectuadas por dos técnicos expertos en documentación e información de medicamentos de la AETSA y CADIME, de manera independiente, en bases de datos complementarias, con el objetivo de localizar el máximo de información disponible relacionada con el tema.

Criterios de selección de estudios sobre eficacia y seguridad

Criterios de inclusión

- Población: pacientes con HPN.
- Intervención: tratamiento con eculizumab.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: supervivencia, eventos trombóticos, calidad de vida, necesidad de transfusiones (concentrados de hematíes), niveles de hemoglobina, hemólisis o efectos adversos.
- Diseño: metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos (EECC), informe de evaluación de la EMA, estudios de cohortes y series de casos con un número de pacientes mayor o igual a 10.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados con los siguientes diseños: revisiones narrativas, series de casos con menos de 10 pacientes, casos clínicos y editoriales.

Revisión de la literatura de evaluación económica

Para responder a los objetivos económicos, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 12 de febrero de 2010.

Las bases de datos consultadas para la revisión de literatura de evaluación económica fueron *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *EMBASE*, *MEDLINE* y *EuronHEED*. Además se realizaron búsquedas en diversas páginas Web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en la base de datos del grupo de evaluación de novedades, estandarización e investigación en selección de medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (lista en el Anexo I).

En el Anexo I se especifica la estrategia de búsqueda económica en *MEDLINE*. El resto de las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados.

La búsqueda bibliográfica económica fue efectuada por el Servicio de Documentación de la AETSA.

Criterios de selección de estudios sobre economía

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes con HPN.
- Intervención: tratamiento con eculizumab.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: información económica

- Diseño: estudios económicos e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia, seguridad y económica

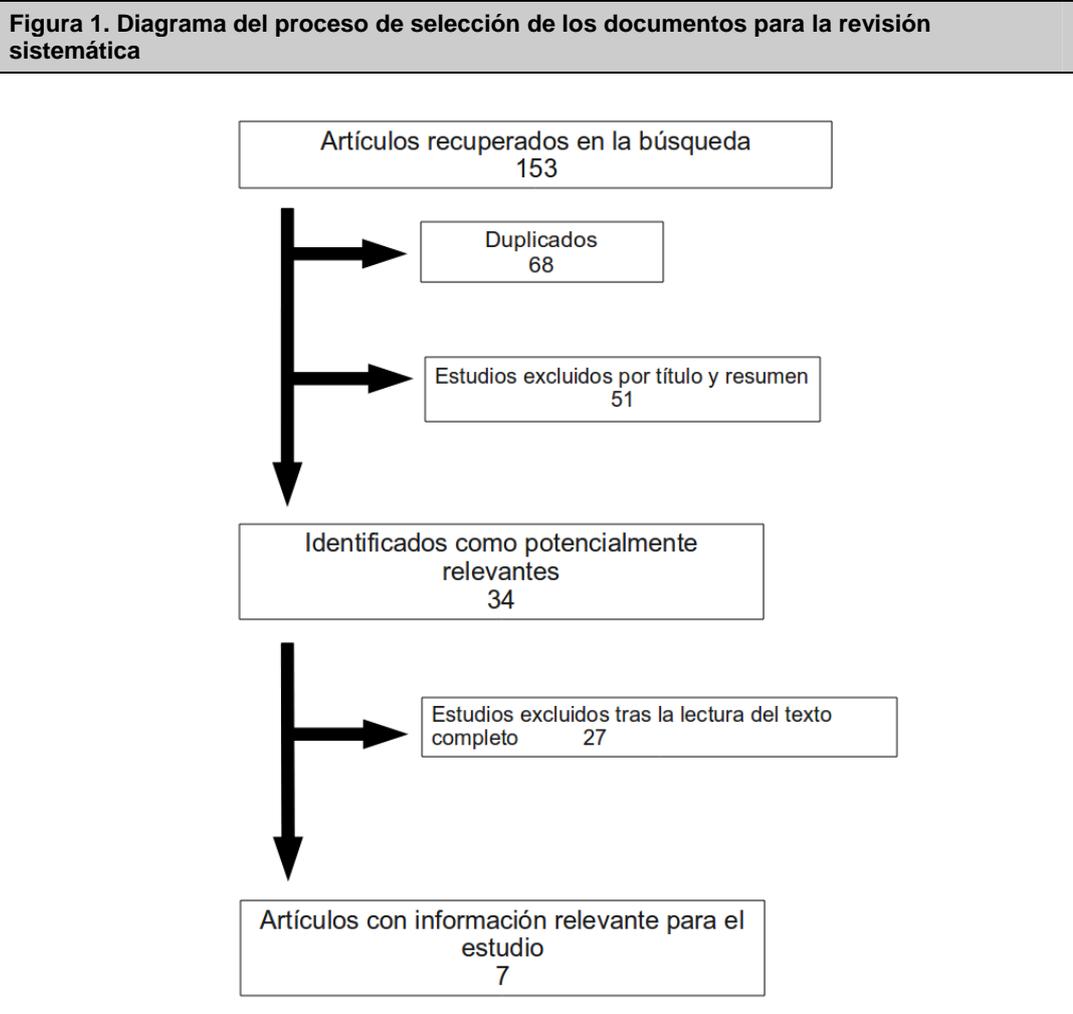
- Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.
- La evaluación de la calidad de EECC, revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas se efectuó utilizando las escalas específicas de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*, adaptadas por *CASP España (CASPe)* (11-13). Se ha utilizado un cuestionario específico elaborado por los metodólogos del grupo de trabajo para la evaluación crítica de la calidad de los estudios de intervención no controlados
- Tanto la selección, como la lectura crítica y la síntesis cualitativa de los estudios evaluados se realizó por dos pares de investigadores (dos metodólogos y dos farmacéuticos de hospital), de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron en cada par mediante discusión.
- La evaluación de la seguridad fue efectuada por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) y sintetizada por los metodólogos.
- Dos clínicos expertos en la HPN asesoraron a los metodólogos durante la elaboración del informe.
- La evaluación económica y el estudio de impacto presupuestario en los distintos escenarios fue realizado por los economistas.
- El informe de evaluación preliminar fue revisado por todos los componentes del grupo de trabajo.

Resultados

Resultados de la búsqueda de referencias sobre eficacia y seguridad

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN se localizó un total de 153 documentos en las diferentes bases de datos (70 en MEDLINE, 30 en EMBASE, 11 en la *Cochrane Library* y 42 en las restantes bases de datos). En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de 34 documentos, de los cuales, siete cumplieron finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.



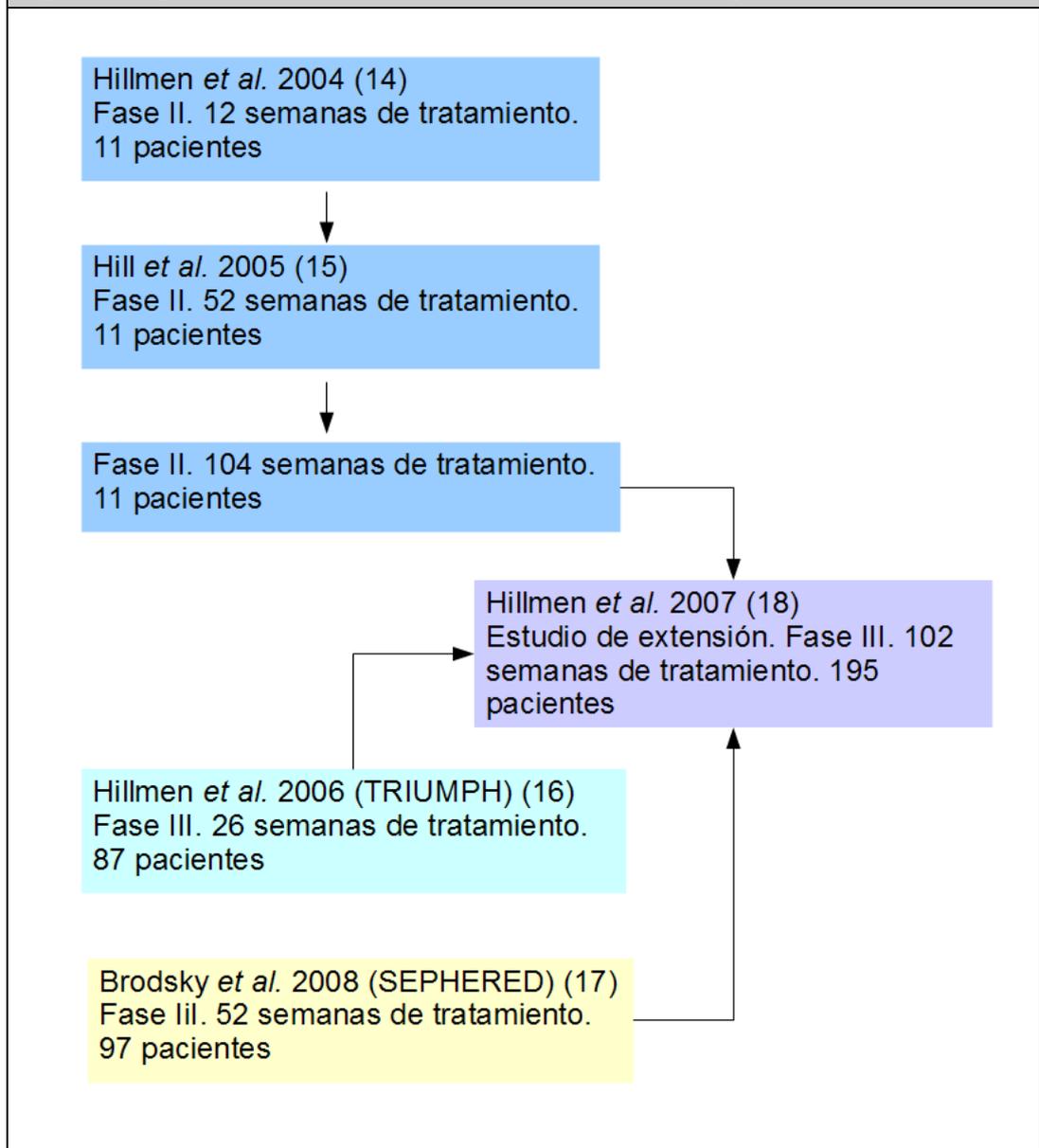
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se incluyeron una revisión sistemática (1), el European Public Assessment Report (EPAR) de eculizumab de la EMA (8) y cinco estudios clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN: un estudio piloto en fase II (14), un estudio de extensión del estudio en fase II (15), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (estudio pivotal TRIUMPH) (16), dos estudios de intervención no controlados [estudio SHEPHERD (17), el estudio de extensión con todos los pacientes (18)].

Estudios realizados con eculizumab en pacientes con HPN (Figura 2):

- Estudios en fase II:
 - Estudio piloto descriptivo (C02-001) de 11 pacientes, evaluados a 12 semanas del inicio del tratamiento con eculizumab (14).
 - Estudio descriptivo de extensión del estudio anterior. Los pacientes fueron evaluados a las 64 semanas del inicio del tratamiento con eculizumab (E02-001) (15). Además, se realizó una extensión del estudio piloto a 104 semanas (X03-001). Este último estudio no se ha publicado y tampoco se incluyen sus resultados en el EPAR de eculizumab de la EMA.
- Estudios en fase III:
 - TRIUMPH: ECA pivotal de eculizumab frente a placebo (C04-001) (16). El estudio se realizó en 87 pacientes con HPN. El seguimiento fue de 26 semanas.
 - SHEPHERD: estudio de intervención no controlado (C04-002) (17). El estudio se realizó en 97 pacientes con HPN que recibieron eculizumab durante 52 semanas. En el estudio se analizaron los resultados antes y después del tratamiento con eculizumab.
 - Estudio de extensión: estudio de intervención no controlado (E05-001), que incluye los 195 pacientes de los estudios anteriormente realizados (fase II, TRIUMPH y SHEPHERD) (18). El estudio continuó en marcha tras la publicación de los datos.

Figura 2. Esquema de los estudios realizados con eculizumab en pacientes con HPN



Calidad de los estudios

El ECA TRIUMPH (16) presentó una calidad baja. De las 9 preguntas de la escala CASPe (11), 5 respuestas fueron negativas (3 correspondientes a validez interna y 2 a validez externa). Además, las variables principales del ECA fueron variables subrogadas.

La calidad de la revisión sistemática fue buena según la escala CASPe (12). De las 8 preguntas de la escala, una respuesta relacionada con la validez externa fue negativa.

Los estudios de intervención no controlados [estudio en fase II (14) y su extensión (15), el estudio SHEPHERD (17) y el estudio de extensión de Hillmen et al.

(18)] no son diseños adecuados para evaluar la eficacia de un medicamento, debido a los posibles sesgos que conllevan este tipo de diseños. No obstante, considerando esto, en los estudios se describió adecuadamente la población, las características basales de los pacientes, los criterios de inclusión y las pérdidas durante el seguimiento.

Los resultados de la evaluación de la calidad del ECA y de la revisión sistemática, según la escala CASPe se indican en el Anexo III.

1. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios

Las principales características basales de los pacientes incluidos en los estudios se describen en la Tabla 2.

Principales características basales de los pacientes	FASE II (14)	TRIUMPH (16)		SHEPHERD(17)
	Eculizumab n= 11	Eculizumab n= 43	Placebo n= 44	Eculizumab n= 97
Incidencia de eventos trombóticos pretratamiento (%)	27%	21%	18%	43%
UCH transfundidas en los 12 meses previos (mediana, rango)	- (12-55)	18	17	8 (0-66)
Niveles de LDH (mediana) (U/L)	3.111 (media)	2.032	2.234	2.051 (537-5.245)
Porcentaje de granulocitos de HPN (mediana, rango)	97,0 (47,8-99,8)	95,3 (82,6-99,5) [†]		96,0 (1,1-99,9) [‡]
Edad (años) (mediana/media, rango)	48 (mediana) (21-67)	41 (media) (20-85)	35 (media) (18-78)	41 (mediana) (18-78)
Tiempo desde el diagnóstico (años) (mediana, rango):	8,7 (1,7-37,9)	4,3 (0,9- 29,8)	9,2 (0,5-38,5)	4,9 (0,1-31,4)
Pacientes con historia de anemia aplásica o síndrome mielodisplásico (%)	73%	18,7%	27,3%	32% ^{&}
Pacientes en tratamiento con anticoagulantes (%)	55%	55,8% [*]	45,5% [*]	61% ^{&}
		49% [#]	25 % [#]	
Pacientes en tratamiento con eritropoyetina (%)	-	7%	0%	-

[†] Datos de 31 pacientes con determinaciones basales (18)
[‡] Datos de 94 pacientes con determinaciones basales (18)
[&] Datos publicados por Hillmen et al. 2007 (18)
^{*} Datos del EPAR de eculizumab de la EMA (8)
[#] Datos publicados por Hillmen et al. 2006 (16)

En relación a las características basales de los pacientes:

- La incidencia de eventos trombóticos pretratamiento, en los pacientes del estudio SHEPHERD (17) fue más del doble que en los pacientes del estudio TRIUMPH (16).
- En los 12 meses previos al inicio del tratamiento con eculizumab, los pacientes incluidos en el ECA TRIUMPH (16) habían recibido más del doble de UCH que los pacientes incluidos en el estudio SHEPHERD (17).
- En todos los estudios (14;16;17), los niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH) fueron superiores a casi nueve veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- La edad de los pacientes al inicio de los distintos estudios fue similar.

En el ECA TRIUMPH (16) no hubo diferencias en las características basales de los dos grupos de tratamiento excepto en la duración de la enfermedad, historia de anemia aplásica, pacientes en tratamiento con anticoagulantes o con eritropoyetina. Hillmen *et al.* (16) comentaron que estas diferencias no alcanzaron significación estadística, sin embargo, no se indicaron los valores de significación de las diferencias de las características basales.

Principales diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes en los estudios

Las principales diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes en los estudios fueron el número de transfusiones de CH previas al inicio del tratamiento con eculizumab y los niveles basales de plaquetas.

Los pacientes incluidos en el estudio SHEPHERD (17) recibieron menos CH antes del inicio del tratamiento [≥ 1 UCH en los 24 meses anteriores vs. ≥ 4 UCH en los 12 meses previos al inicio del estudio en fase II (14) y en el ECA TRIUMPH (16)].

En el ECA TRIUMPH (16), los pacientes incluidos presentaron un recuento plaquetario basal superior a $100.000/\text{mm}^3$ vs. superior a $30.000/\text{mm}^3$ en el estudio SHEPHERD (17).

2. Intervención realizada en los estudios

En todos los estudios (14-18), en la fase de inducción, eculizumab se administró a los pacientes con HPN, a una dosis de 600 mg semanales durante cuatro semanas, seguido de una dosis de 900 mg en la quinta semana y posteriormente, en la fase de mantenimiento, 900 mg cada dos semanas.

En dos pacientes del estudio de extensión del estudio en fase II (15), un paciente del ECA TRIUMPH (16) y en ocho pacientes del estudio SHEPHERD (17) fue preciso modificar la frecuencia de administración durante la fase de mantenimiento, debido a un aumento en la hemólisis en los dos últimos días del intervalo posológico. En estos pacientes, eculizumab se administró cada 12 días. Se consiguió la reducción de la hemólisis en los dos pacientes del estudio de extensión (15) y en seis de los pacientes del SHEPHERD en los que se ajustó la pauta de administración (17).

3. Principales resultados de eficacia y seguridad

Los resultados de la revisión sistemática se presentan siguiendo el orden de relevancia clínica de las variables evaluadas (supervivencia, eventos trombóticos, calidad de vida, necesidad de transfusiones de CH, niveles de hemoglobina y hemólisis).

Supervivencia

No se localizaron estudios que evaluaran la supervivencia en pacientes con HPN en tratamiento con eculizumab. El estudio de extensión que incluyó 195 pacientes fue el estudio con un periodo de seguimiento más largo (102 semanas) (18).

Incidencia de eventos trombóticos

El único estudio en el que se evaluó la incidencia de eventos trombóticos en pacientes con HPN en tratamiento con eculizumab fue el estudio de extensión de Hillmen *et al.* (1;18). En este estudio se incluyeron los pacientes de los estudios piloto, TRIUMPH y SHEPHERD.

La variable principal del estudio de extensión fue la tasa de efectos adversos vasculares graves (EAVG) o eventos trombóticos. Los efectos adversos vasculares graves pretratamiento se evaluaron mediante un análisis retrospectivo de las historias de los pacientes. Del total de EAVG pretratamiento considerados en el estudio, tan sólo el 73% de ellos tuvo confirmación diagnóstica.

Los EAVG incluyeron tromboflebitis, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, amputación, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina inestable, trombosis venosa renal, trombosis mesentérica, trombosis portal, gangrena, oclusión vascular periférica aguda, muerte súbita y otros eventos.

La incidencia de eventos trombóticos en pacientes con HPN disminuyó de 7,37 eventos/ 100 pacientes-año (124 eventos) antes del tratamiento con eculizumab a 1,07 eventos/ 100 pacientes-año (3 eventos) tras el tratamiento ($p < 0,001$).

En el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento antitrombótico antes del inicio del estudio, la tasa de eventos trombóticos descendió de 10,61 eventos/ 100 pacientes-año antes del tratamiento con eculizumab a 0,62 eventos/ 100 pacientes-año tras el tratamiento ($p < 0,001$).

En el estudio, además se compararon periodos de tiempo similares antes y después de eculizumab. Cuando se consideró el mismo periodo de tiempo pretratamiento y post-tratamiento con eculizumab, el número de eventos trombóticos fue de 39 y 3, respectivamente ($p < 0,001$).

En el artículo del estudio de extensión (18) se mostraron también los resultados de eventos trombóticos a las 26 semanas, en el ECA TRIUMPH. Un paciente del grupo placebo desarrolló un evento trombótico vs. 0 en el grupo de eculizumab. La proporción de pacientes anticoagulados en el ECA fue de 45,5% en el grupo placebo vs. 55,8% en el grupo de eculizumab, según el EPAR (8). Mientras que, según el artículo de Hillmen *et al.* (16), la proporción de pacientes anticoagulados en el ECA fue de 25% en el grupo

placebo vs. 49% en el grupo de eculizumab.

Calidad de vida

La calidad de vida se evaluó como variable secundaria en los estudios piloto (14) y su extensión (15), TRIUMPH (16) y SHEPHERD (1;17). Se valoró mediante las escalas *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-Fatigue)* y *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)*. En los Anexos IV y V se encuentran ambas escalas y una breve descripción de las mismas.

La puntuación basal de la calidad de vida los pacientes obtenida con ambas escalas no se indicó en los estudios TRIUMPH, ni SHEPHERD. Sólo se indicó la puntuación basal obtenida en la escala *EORTC QLQ-C30* en el estudio en fase II.

En los pacientes del estudio SHEPHERD, la calidad de vida medida mediante ambas escalas antes y después del tratamiento con eculizumab experimentó una mejora superior a la ocurrida en los pacientes que recibieron placebo en el ECA TRIUMPH. Hay que tener en cuenta que en el ECA, los pacientes recibieron una transfusión previa a la evaluación de la calidad de vida, pero en estudio SHEPHERD, no.

Escala FACIT-Fatigue

En el ECA TRIUMPH (16), en los pacientes tratados con eculizumab, la puntuación media en la escala *FACIT-Fatigue* aumentó $6,4 \pm 1,2$ puntos, mientras que en los pacientes que recibieron placebo, la puntuación media descendió $4,0 \pm 1,7$ puntos ($p < 0,001$). El 53,7% de los pacientes del grupo de eculizumab presentó un cambio en la escala *FACIT-Fatigue* ≥ 4 puntos (mínima diferencia clínicamente relevante) frente a un 20,5% de los pacientes del grupo placebo ($p=0,0028$) (ver Tabla 7b) (8).

En el estudio SHEPHERD (17) la puntuación media en la escala *FACIT-Fatigue* en los pacientes con HPN aumentó 12,2 puntos ($p < 0,001$).

Escala EORTC QLQ-C30

Al inicio del estudio piloto, la puntuación media del estado global de salud, en los once pacientes que recibieron eculizumab fue de 56,1. Se observó un cambio de 13,7 puntos, tras 12 semanas de tratamiento ($p=0,02$) y de 13,8 puntos tras 64 semanas con eculizumab ($p < 0,009$) (14;15) (ver Tablas 5 y 6).

En el ECA TRIUMPH (16), existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en todos los ítems de la escala *EORTC QLQ-C30*, a excepción de náuseas y vómitos, dificultades financieras, estreñimiento y diarrea. Asimismo, en el estudio SHEPHERD (17) se observaron diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento con eculizumab, en los mismos ítems de la escala *EORTC QLQ-C30* (ver Tablas 7 y 8).

Transfusiones de concentrados de hematíes

El número de UCH transfundidas a cada paciente fue evaluado como variable principal de eficacia en los estudios TRIUMPH (16) y SHEPHERD (17). Además, esta

variable también se evaluó en el estudio en fase II (14) y en su extensión (15). En el ECA TRIUMPH (16) se evaluó el número de UCH transfundidas por paciente en el grupo de eculizumab vs. el grupo placebo. En los dos estudios en fase II (14;15) y en el estudio SHEPHERD (17) se evaluó el número de CH transfundidos por paciente, antes y después del tratamiento con eculizumab. Además, en el ECA TRIUMPH y en el estudio SHEPHERD se evaluó la proporción de pacientes que quedó libre de transfusiones de CH durante el tratamiento con eculizumab (1;16;17).

En el ECA TRIUMPH (16), la mediana de UCH transfundidas fue de 10 (rango 2-21) en el grupo placebo *versus* 0 (rango 0-16) en el grupo tratado con eculizumab ($p < 0,001$). Asimismo, en el estudio SHEPHERD (17) la mediana de UCH transfundidas en los 12 meses pretratamiento fue de 8 *versus* 0 ($p < 0,001$) en los 12 meses posteriores.

Los pacientes del ECA TRIUMPH fueron aleatorizados en tres estratos, según el número de UCH que recibieron durante los 12 meses previos al inicio del estudio (4-14, 15-25 y > 25 UCH). Cuando se analizan los datos por estrato, la diferencia en la mediana de UCH requeridos fue de 6 ($p < 0,005$), 8 ($p < 0,005$) y 15 ($p < 0,005$), respectivamente (8) (ver Tabla 7).

En el estudio SHEPHERD (17), los pacientes fueron estratificados en cuatro grupos, según el nivel basal de LDH: 537-1.379, 1.380-2.050, 2.051-2.866 y 2.867-5.245 U/L. En los pacientes con una LDH basal entre 537 y 1.379 U/L, la reducción que se produjo en el número de UCH transfundidas antes y después del tratamiento con eculizumab no fue estadísticamente significativa. En cambio, en los pacientes con niveles de LDH basales superiores a 1.380 U/L, se observaron reducciones estadísticamente significativas en el número de UCH transfundidas antes y después del tratamiento.

Las diferencias antes y después de la mediana observadas en estos estratos fueron de 8 UCH ($p = 0,143$), 6,5 UCH ($p = 0,033$), 9 UCH ($p < 0,001$) y 6,5 ($p = 0,006$), respectivamente (ver Tabla 8).

Por otra parte, en el estudio en fase II (14) y en el estudio de extensión del estudio en fase II (15), la mediana de UCH transfundidas por paciente/mes descendió de 1,8 a 0 ($p = 0,003$) y a 0,3, tras 12 semanas y 64 semanas de tratamiento con eculizumab (ver Tablas 5 y 6).

El 51% de los pacientes que recibió eculizumab, en el ECA TRIUMPH, no requirió transfusiones en las 26 semanas de tratamiento, mientras que ningún paciente en el grupo placebo evitó ser transfundido ($p < 0,001$) (16). El mismo porcentaje de pacientes en el estudio SHEPHERD (51%) no requirió transfusiones en las 52 semanas de tratamiento con eculizumab ($p = 0,001$) (17).

Niveles de hemoglobina

El porcentaje de pacientes con niveles de hemoglobina estables se evaluó sólo en el ECA TRIUMPH (variable principal de eficacia) (1;16). En el 48,8% de los pacientes con eculizumab se estabilizaron los niveles de hemoglobina vs. el 0% de los pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$) (16).

Al considerar la estratificación, según el número de CH que habían recibido los pacientes durante los 12 meses previos al inicio del estudio (4-14, 15-25 y > 25 UCH), se observó en el grupo de pacientes tratados con eculizumab, que los niveles de

hemoglobina se estabilizaron en el 80% ($p < 0,001$), 29,4% ($p = 0,02$) y 36,4% ($p = 0,09$) de los pacientes, respectivamente (8).

Hemólisis

La hemólisis se evaluó a través de los niveles de LDH, el área bajo la curva (AUC) de LDH y el porcentaje de hematíes de HPN tipo III (1).

En el ECA TRIUMPH (16), tras 26 semanas de tratamiento, los niveles de la LDH se redujeron de $2.199,7 \pm 157,7$ a $327,3 \pm 67,6$ U/L en los pacientes tratados con eculizumab. En los pacientes que recibieron placebo, los niveles de LDH permanecieron elevados, con valores de $2.258,0 \pm 154,8$ a $2.418,9 \pm 140,3$ U/L ($p < 0,001$).

Tanto en los pacientes en tratamiento con eculizumab del ECA TRIUMPH (16), como en los pacientes del estudio SHEPHERD (17), los niveles de LDH se redujeron de forma significativa hasta niveles próximos al rango de normalidad (103-223 U/L) al mes del inicio del tratamiento y se mantuvieron próximos al rango de normalidad durante el seguimiento ($p < 0,001$).

En el ECA TRIUMPH (16), en los pacientes del grupo placebo, el porcentaje de hematíes de HPN tipo III permaneció constante ($35,7 \pm 2,8\%$ antes del inicio del ECA y $35,5 \pm 2,8\%$ tras 26 semanas). La reducción de la hemólisis intravascular en el grupo de pacientes con eculizumab produjo un aumento de hematíes de HPN tipo III (de $28,1\% \pm 2,0\%$ a $56,9\% \pm 3,6\%$) ($p < 0,001$). De forma similar en el estudio SHEPHERD (17), se produjo un incremento de hematíes de HPN tipo III de $38,7 \pm 2,17\%$ a $55,4 \pm 2,85\%$, tras 52 semanas de tratamiento con eculizumab.

Reacciones adversas

Eculizumab es un medicamento de reciente comercialización, por lo que no existe evidencia de su seguridad a largo plazo.

Información de los estudios clínicos

La seguridad se evaluó en el estudio piloto en fase II (14), el estudio de extensión del estudio en fase II (15), el ECA TRIUMPH (16) y en el estudio de intervención no controlado SHEPHERD (17).

El efecto adverso (EA) más grave observado asociado al tratamiento con eculizumab fue el desarrollo de infección meningocócica. En un total de 195 pacientes con HPN y 716 pacientes con otras patologías tratados con eculizumab se produjeron 3 casos de meningitis (uno en un paciente sin HPN no vacunado y dos en pacientes con HPN vacunados). Por tanto, el 0,3% de los pacientes tratados con eculizumab desarrolló infección meningocócica (8).

En el ECA TRIUMPH (16), no hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con eculizumab y el grupo placebo. En el estudio SHEPHERD (17), el porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (EAG) durante 52 semanas de tratamiento fue del 7,2%.

El 91,8% de los pacientes incluidos en el estudio SHEPHERD experimentó una o

varias infecciones (una infección: 15,5% de los pacientes, dos infecciones: 33,0% de los pacientes, tres o más infecciones: 43,3% de los pacientes). El 74,7% de las infecciones fueron de intensidad leve y el 24,2% de intensidad moderada y el 1,1% grave. El 29,9% de los pacientes en tratamiento con eculizumab presentó una infección del tracto respiratorio superior y el 13,4 % una infección urinaria (17).

Los EA más frecuentes se describen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes observados en los estudios				
EA más frecuentes (> 10% en algunos de los grupos)	TRIUMPH (16)		SHEPHERD (17)	Datos combinados TRIUMPH/SHEPHERD (8)
	26 semanas		52 semanas	26 semanas
	Eculizumab n= 43	Placebo n= 44	Eculizumab n= 97	Eculizumab n=140
Cefalea	44%	27%	53%	50%
Nasofaringitis	23%	18%	32%	25%
Infección de las vías respiratorias superiores	14%	23%	30%	-
Náuseas	16%	11%	21%	17%
Pirexia	-	5%	20%	14%
Dolor de espalda	19%	9%	15%	-
Mialgia	-	-	10%	8%
Fatiga	12%	2%	-	8%

Un paciente de cada grupo de tratamiento del ECA TRIUMPH (16) presentó niveles bajos de anticuerpos frente eculizumab. En el paciente al que se le administró eculizumab, los anticuerpos no afectaron a la inhibición del complemento. En el estudio SHEPHERD (17), el 2,1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente eculizumab a lo largo de las 52 semanas de tratamiento con eculizumab.

Información de seguridad de fuentes secundarias

En la base de datos *Adverse Event Reporting System* (19) (AERS) de la FDA, se han registrado 31 notificaciones que contienen un total de 91 reacciones adversas asociadas al tratamiento con eculizumab. El 18,7% de estas reacciones estuvo relacionada con alteraciones en el lugar de administración y trastornos generales y el 12,1%, con infecciones.

La EMA (8;20) estableció un plan de gestión de riesgos, en el que se especifican las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, en relación a los siguientes aspectos de seguridad:

- Infección meningocócica (riesgo identificado).
- Infecciones generales (riesgo potencial).
- Hemólisis grave tras la suspensión del tratamiento (riesgo potencial).
- Cefalea (riesgo identificado).
- Reacciones adversas relacionadas con la infusión (riesgo potencial).

- Immunogenicidad (riesgo potencial).
- Alteraciones hematológicas malignas (riesgo potencial).
- Embarazo y lactancia (no existe información).
- Administración en niños (no existe información).
- Insuficiencia renal (no existe información).
- Insuficiencia hepática (no existe información).

Otras situaciones clínicas

Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN de novo

No se localizaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión de la revisión sistemática y que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes *de novo*.

En el estudio SHEPHERD (17), se incluyeron pacientes que en los 12 meses previos al inicio del tratamiento no habían recibido ninguna transfusión de CH. Sin embargo, no fueron pacientes *de novo*, ya que había recibido al menos una transfusión de CH en los 24 meses previos al inicio del estudio.

Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en menores de 18 años con HPN

No se localizaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes menores de 18 años con HPN.

Reintroducción de tratamiento con eculizumab

No se localizaron estudios que evaluaran eficacia y seguridad de la reintroducción de eculizumab, tras suspensión del tratamiento en pacientes con HPN.

Eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab durante el embarazo

No se localizaron estudios que cumplieran los criterios de inclusión de la revisión sistemática y que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab durante el embarazo, en pacientes con HPN.

A continuación se muestran en las Tablas 4-9, los resultados detallados de eficacia y seguridad, de cada uno de los estudios analizados.

Tabla 4. Resumen de las características metodológicas de los estudios								
Estudio Referencia	Tipo de Estudio	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Análisis de las variables primarias	Tiempo de tratamiento
FASE II	descriptivo	11	Eculizumab	-	UCH transfundidas/ paciente/ mes Niveles de Hb Niveles de LDH Hemoglobinuria (días/paciente/mes) Calidad de vida		ITT	12 semanas
extensión FASE II	descriptivo	11	Eculizumab	-			ITT	12 + 52 semanas
extensión FASE II	descriptivo	11	Eculizumab	-			ITT	104 semanas
TRIUMPH	ECA Doble ciego	87	Eculizumab	Placebo	% de pacientes con estabilización de los niveles de Hb UCH transfundidos/ paciente	% de pacientes en los que se evitan transfusiones AUC y niveles de LDH Calidad de vida	ITT	26 semanas
SHEPHERD	descriptivo	97	Eculizumab	-	% de pacientes con reacciones adversas graves UCH transfundidos/ paciente	% de pacientes en los que se evitan transfusiones Calidad de vida	ITT	52 semanas
EXTENSIÓN	descriptivo	195	Eculizumab	-	Tasa de eventos trombóticos (nº por 100 pacientes-año)		ITT	102 semanas

Tabla 5a. Estudio en fase II, Hillmen <i>et al.</i> 2004 (14). Aspectos más relevantes del estudio	
TAMAÑO MUESTRAL	11 pacientes con HPN.
PÉRDIDAS	0 pacientes.
DISEÑO	Fase II, estudio piloto descriptivo, realizado en dos hospitales del Reino Unido.
TRATAMIENTO	Eculizumab 600 mg i.v. semanal (4 dosis), seguido de una dosis de 900 mg en la 5ª semana. Posteriormente, 900 mg cada 2 semanas.
OTROS DATOS DE INTERÉS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO Y AL ESTUDIO	Se permitió la administración concomitante de inmunosupresores (p.e. ciclosporina), warfarina y suplementos de hierro. Dos de los once pacientes tenían historia de trombosis. Seis de los 11 pacientes estuvieron en tratamiento con warfarina antes y durante el tratamiento. Ocho de los 11 pacientes tenían historia de anemia aplásica.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pacientes \geq 18 años. Diagnosticados de HPN por citometría de flujo, al menos 6 meses antes del inicio del estudio. \geq 4 transfusiones en los 12 meses previos al inicio del estudio. Cultivo de garganta negativo para <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> .
TIPO DE ANÁLISIS	ITT, el laboratorio Alexion Pharmaceuticals revisó el manuscrito y realizó comentarios sobre el mismo.

Tabla 5b. Estudio en fase II, Hillmen <i>et al.</i> 2004 (14). Variables medidas			
VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Antes del tratamiento con eculizumab (n= 11)	Tras 12 semanas de tratamiento con eculizumab (n= 11)	P
UCH/paciente/mes (media)	2,1	0,6	0,003
UCH/paciente/mes (mediana)	1,8	0,0	0,003
LDH (media \pm DE) IU/L	3.111 \pm 598	594 \pm 32	0,002
Incidencia de hemoglobinuria (media) (días/paciente/mes)	2,9	0,12	0,001
Calidad de vida con EORTC QLQ-C30	Puntuación basal media	Cambio en la puntuación	
Salud global	56,1	13,7	0,02
Estado físico	70,9	13,0	<0,001
Estado emocional	70,5	12,7	<0,001
Estado cognitivo	77,3	11,8	0,002
Fatiga	47,5	-15,3	<0,001
Disnea	39,4	-12,4	0,002
Insomnio	30,3	-10,8	0,049
LDH (rango de normalidad): 150-480 U/L			

Tabla 6a. Estudio de extensión del estudio en FASE II, Hill <i>et al.</i> 2005 (15). Aspectos más relevantes del estudio.	
TAMAÑO MUESTRAL	11 pacientes con HPN.
PÉRDIDAS DE PACIENTES	0 pacientes.
DISEÑO	Estudio descriptivo.
TRATAMIENTO	Eculizumab en mantenimiento durante 52 semanas a 900mg cada dos semanas.
TIPO DE ANÁLISIS	ITT, el laboratorio Alexion Pharmaceuticals revisó el manuscrito y realizó comentarios sobre el mismo.

Tabla 6b. Estudio de extensión del estudio en FASE II, Hill <i>et al.</i> 2005 (15). Variables medidas			
VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Antes del tratamiento con eculizumab (n= 11)	Tras 64 semanas de tratamiento con eculizumab (n= 11)	p
UCH/paciente/mes (media)	2,1	0,5	---
UCH/paciente/mes (mediana)	1,8	0,3	0,001
LDH (media ± DE) IU/L	3.111 ± 598	622,4 ± 41,1	0,002
Hemoglobina (g/dL)	10, 0 ± 0,4	10,4 ± 0,4	NS
Plaquetas x 10 ⁹ /L	183,0 ± 35,3	180,8 ± 35,8	NS
Hematíes HPN tipo III (%)	36,7 ± 5,9	58,4 ± 8,5	0,005
Incidencia de hemoglobinuria (media) (días/paciente/mes)	2,9	0,2	0,001
<i>Calidad de vida con EORTC QLQ-C30</i>	<i>Puntuación basal media</i>	<i>Cambio en la puntuación</i>	
Salud global	56,1	13,8	0,009
Estado físico	70,9	14,3	<0,001
Estado emocional	70,5	12,5	<0,001
Estado psicológico	66,7	14,5	0,003
Estado cognitivo	77,3	10,3	0,001
Fatiga	47,5	-17,8	<0,001
Disnea	39,4	-16,6	<0,001
Insomnio	30,3	-8,2	0,031
Dolor	21,2	-8,2	0,023
Estreñimiento	3,0	4,1	<0,001

Los niveles de haptoglobina, bilirrubina y reticulocitos no cambian de manera significativa cuando los pacientes son tratados con eculizumab.
Rango de normalidad de plaquetas: 150-400 x 10⁹/L.

Tabla 7a. Ensayo clínico aleatorizado TRIUMPH (8;16). Aspectos más relevantes del ensayo.	
TAMAÑO MUESTRAL	87 pacientes con HPN.
PÉRDIDAS DE PACIENTES	85 pacientes completaron el periodo de tratamiento del estudio. 2 pacientes del grupo de tratamiento con eculizumab no completaron el ECA, uno debido a problemas para el desplazamiento al centro de estudio y otra debido a un embarazo. 10 pacientes del grupo placebo suspendieron las infusiones. Sin embargo, se continuó la monitorización hasta finalizar del estudio.
DISEÑO	Fase III, ECA, doble ciego y multicéntrico (34 centros de EEUU, Canadá, Europa y Australia). Aleatorización estratificada según el número de UCH recibidas en los 12 meses previos al inicio del estudio. Tres estratos: entre 4 y 14 unidades de CH. entre 15 y 25 unidades de CH. > de 25 unidades de CH. 2 semanas de cribado + 3 meses de observación + 26 semanas de tratamiento.
TRATAMIENTO	Grupo activo: Eculizumab 600 mg i.v. semanal (4 dosis), seguido de 1 dosis de 900mg en la 5ª semana y posteriormente, 900mg cada 2 semanas. Grupo control: Placebo i.v. semanal (5 dosis) y posteriormente, cada 2 semanas.
OTROS DATOS DE INTERÉS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO	Se permitió la administración concomitante de eritropoyetina, inmunosupresores, anticoagulantes, suplementos de hierro y ácido fólico. Administración concomitante, a dosis estables, desde 26 semanas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pacientes ≥ 18 años. Porcentaje de eritrocitos HPN tipo III $\geq 10\%$, confirmación mediante citometría de flujo. ≥ 4 transfusiones en los 12 meses anteriores al inicio del estudio y al menos una transfusión, durante el periodo de observación de 13 semanas. Recuento plaquetario $> 100.000/\text{mm}^3$. LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$. Recuento de neutrófilos $\leq 500/\mu\text{L}$.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Pacientes con déficit del complemento hereditario, infección activa o historia de enfermedad meningocócica o pacientes que se han sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
TIPO DE ANÁLISIS	Sólo en las variables principales se realizó el análisis por ITT. Los datos fueron analizados por el laboratorio Alexion.

Tabla 7b. Ensayo clínico aleatorizado TRIUMPH (8;16). Variables medidas					
VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Eculizumab n= 43	Placebo n= 44	RAR (IC 95%)	p	NNT
Resultados de las variables principales					
Pacientes en los que se estabilizan los niveles de Hb	48,8 %	0,0%	48,8 % (33,9-63,8%)	< 0,001	3 (2-3)
Pacientes en los que se estabilizan los niveles de Hb (%), al final del estudio. Datos estratificados por el número de transfusiones recibidas en los 12 meses anteriores al estudio					
4 -14 UCH (n _e =15, n _p =15)	80,0%	0,0%	80,0% (59,8-100,2%)	< 0,001	2 (1-2)
15 y 25 UCH (n _e =17, n _p =18)	29,4%	0,0%	29,4% (7,8-51,1%)	0,02	4 (2-13)
> 25 UCH (n _e =11, n _p =11)	36,4%	0,0%	36,4% (7,9-64,8%)	0,09	3 (2-13)
UCH transfundidos / paciente (mediana, rango)	0 (0-16)	10 (2-21)	-	< 0,001	-
UCH trasfundidos por paciente. Datos estratificados por el número de transfusiones recibidas en los 12 meses anteriores al estudio.					
4 -14 UCH (n _e =15, n _p =15)	0 (0-4)	6 (2-12)	-	< 0,001	-
15-25 UCH (n _e =17, n _p =18)	2 (0-15)	10 (2-21)	-	< 0,001	-
> 25 UCH (n _e =11, n _p =11)	3 (0-16)	18 (10-20)	-	< 0,001	-
Resultados de las variables secundarias					
Pacientes libres de transfusiones	51,0%	0%	51,0% (36,1-65,9%)	< 0,001	2 (2-3)
Niveles de LDH al final del estudio (mediana, U/L)	239	2.167	-	< 0,001	-
Media del cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatigue)	6,4 ± 1,2	- 4,0 ± 1,7	-	< 0,001	-
Pacientes con cambio en escala de calidad de vida FACIT-Fatigue ≥ a 4 (mínima diferencia relevante)	53,7%	20,5%	33,1% (13,3-53,0%)	0,002	4 (2-8)
Calidad de vida con EORTC QLQ-C30					
Salud global	10,9	-8,5	-	<0,001	-
Capacidad laboral	17,9	-6,9	-	<0,001	-
Habilidades sociales	16,7	2,0	-	0,003	-
Estado cognitivo	7,9	-6,1	-	0,002	-
Estado físico	9,4	-3,5	-	<0,001	-
Estado emocional	7,5	-3,7	-	0,008	-
Fatiga	-16,9	10,0	-	<0,001	-
Dolor	-12,3	5,3	-	0,002	-
Nauseas y vómitos	-0,4	2,8	-	0,06	-
Disnea	-7,9	8,9	-	<0,001	-
Pérdida de apetito	-10,3	3,3	-	<0,001	-
Insomnio	-7,9	4,9	-	0,01	-
Dificultades económicas	-10,3	0,0	-	0,19	-
Estreñimiento	-6,3	0,0	-	0,20	-
Diarrea	4,8	5,7	-	0,15	-
Resultados de seguridad					
Efectos adversos graves	9,3 %	20,5 %	11,2% (-3,6-25,9%)	-	9 (4-28)

Tabla 8a. Estudio SHEPHERD (17). Aspectos más relevantes del estudio	
TAMAÑO MUESTRAL	97 pacientes con HPN.
PÉRDIDAS DE PACIENTES	96 pacientes completaron las 52 semanas del estudio. Un paciente no terminó el periodo de estudio debido a un EA que no se consideró relacionado con el medicamento en estudio.
DISEÑO	Fase III, estudio descriptivo multicéntrico (EEUU, Canadá, Europa y Australia). 2 semanas de screening + 52 semanas de tratamiento.
TRATAMIENTO	Eculizumab 600 mg i.v. semanal (4 dosis), seguido de 1 dosis de 900mg en la 5ª semana y posteriormente, 900mg cada 2 semanas.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pacientes ≥ 18 años. Porcentaje de hemáties tipo III $\geq 10\%$ confirmado mediante citometría de flujo. ≥ 1 transfusión en los 24 meses anteriores al inicio del estudio. Recuento plaquetario $> 30 \times 10^9/L$. LDH $\geq 1,5 \times$ LSN.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Recuento de neutrófilos $\leq 500/\mu L$ ($= 0,5 \times 10^9/L$). Pacientes con déficit del complemento hereditario, infección activa o historia de enfermedad meningocócica o pacientes que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos previo.
TIPO DE ANÁLISIS	ITT

Tabla 8b. Estudio SHEPHERD (17). Variables medidas			
VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Antes del tratamiento con eculizumab n= 97	Tras 52 semanas de tratamiento con eculizumab n= 97	p
Resultados de seguridad			
% pacientes con reacciones adversas graves *	-	7,2	
% pacientes que han experimentado una o varias infecciones **	-	91,8	
% pacientes que desarrollan anticuerpos	-	2,1	
Resultados de eficacia			
Hemáties PNH tipo III (%) (mediana)	33,5	55,7	$< 0,001$
Hemáties PNH tipo III (%) (media \pm DE)	38,7 \pm 2,17	55,4 \pm 2,85	
% pacientes en los que se evita la transfusión	-	51	$< 0,001$
Resultados de la estratificación, en cuatro grupos, según el valor basal de LDH, en relación al porcentaje de pacientes que consiguen independencia de las transfusiones (%).			
LDH entre 537-1.379 U/L (n=25)	-	60	$< 0,001$
LDH entre 1.380-2.050 U/L (n=24)	-	50	0,021
LDH entre 2.051-2.866 U/L (n=24)	-	50	$< 0,001$
LDH entre 2.867- 5.245 U/L (n=24)	-	42	0,021
Nº de CH transfundidos / paciente [mediana (media \pm DE)]	8,0 (12,3 \pm 1,25) en los 12 mese previos	0,0 (5,9 \pm 1,06) en los 12 meses posteriores	$< 0,001$
Resultados de la estratificación, en cuatro grupos, según el valor basal de LDH, en relación al número de CH transfundidos / paciente [mediana (media \pm DE)].			
LDH entre 537-1.379 U/L (n=25)	8,0 (11,3 \pm 2,21)	0,0 (7,6 \pm 2,41)	0,143
LDH entre 1.380-2.050 U/L (n=24)	7,5 (11,3 \pm 2,38)	1,0 (7,9 \pm 2,77)	0,033

Tabla 8b. Estudio SHEPHERD (17). Variables medidas			
VARIABLE EVALUADA EN EL ESTUDIO	Antes del tratamiento con eculizumab n= 97	Tras 52 semanas de tratamiento con eculizumab n= 97	p
LDH entre 2.051-2.866 U/L (n=24)	9,5 (14,3 ± 3,15)	0,5 (2,6 ± 0,91)	< 0,001
LDH entre 2.867-5.245 U/L (n=24)	8,5 (12,3 ± 2,27)	2,0 (5,4 ± 1,82)	0,006
Cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatigue) [media ± DE] (n=95)	-	12,2 ± 1,1	<0,001
Cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatigue) [mediana] (n=95)	-	10,0	
Resultados de la estratificación, en cuatro grupos, según el valor basal de LDH, en relación al cambio en la calidad de vida (FACIT-Fatigue) [mediana]			
LDH entre 537-1.379 U/L (n=23)	-	8,0	
LDH entre 1.380-2.050 U/L (n=24)	-	9,0	
LDH entre 2.051-2.866 U/L (n=24)	-	10,5	
LDH entre 2.867- 5.245 U/L (n=24)	-	15,5	
<i>Calidad de vida con EORTC QLQ-C30 (media de cambio tras 52 semanas de tratamiento ± DE).</i>			
Salud global	-	19,7 (2,05)	< 0,001
Estado psicológico	-	20,4 (2,67)	< 0,001
Habilidades sociales	-	17,4 (2,84)	< 0,001
Estado cognitivo	-	8,6 (2,26)	< 0,001
Estado físico	-	14,8 (1,63)	< 0,001
Estado emocional	-	15,6 (2,26)	< 0,001
Fatiga	-	27,5 (2,32)	< 0,001
Dolor	-	8,1 (2,61)	<0,001
Nauseas y vómitos	-	2,5 (1,54)	0,002
Disnea	-	7,9 (2,11)	< 0,001
Pérdida de apetito	-	11,6 (2,77)	< 0,001
Insomnio	-	1,8 (1,96)	< 0,001
Dificultades económicas	-	0,7 (2,78)	0,768
Estreñimiento	-	0,4 (2,03)	0,4 (2,03)
* Las reacciones adversas graves fueron pirexia (2,1%), dolor de cabeza (1%), distensión abdominal (1%), infección viral (1%), ansiedad (1%) e insuficiencia renal (1%)			
**El 74,7% de las infecciones fueron de intensidad leve y el 24,2% de intensidad moderada			

Tabla 9a. Estudio de extensión de Hillmen <i>et al.</i> 2007 (18). Aspectos más relevantes del estudio	
TAMAÑO MUESTRAL	195 pacientes con HPN.
DISEÑO	Estudio de intervención antes-después descriptivo multicéntrico.
TRATAMIENTO	Los pacientes anteriormente tratados con eculizumab, continuaron recibiendo eculizumab 900mg cada 2 semanas durante 102 semanas. Los pacientes que habían sido asignados a placebo en el estudio TRIUMPH recibieron inicialmente eculizumab 600 mg i.v. semanal (4 dosis), seguido de 1 dosis de 900mg en la 5ª semana y posteriormente, 900 mg cada 2 semanas.
OTROS DATOS DE INTERÉS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO	Se permitió la administración concomitante de inmunosupresores, anticoagulantes y suplementos de hierro. Las dosis podían ser modificadas por el clínico.
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Pacientes que han completado todos los estudios anteriores (fase II y sus extensiones, estudio TRIUMPH y SHEPHERD). Pacientes incluidos en el estudio TRIUMPH que habían interrumpido la administración de eculizumab antes de la última visita del estudio debido a falta de eficacia o exacerbación de los síntomas de la HPN y que completaron todos las evaluaciones de seguridad y eficacia mensuales.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Pacientes que finalizaron de forma temprana los estudios de extensión del estudio en fase II, SHEPHERD y TRIUMPH debido a efectos adversos.
TIPO DE ANÁLISIS	ITT

Tabla 9b. Estudio de extensión de Hillmen <i>et al.</i> 2007 (18). Variables medidas			
VARIABLES EVALUADAS EN EL ESTUDIO	Antes del tratamiento con eculizumab n= 195	Tras tratamiento con eculizumab n= 195	p
Eventos trombóticos (n)	124	3	
Tasa de eventos trombóticos (nº por 100 pacientes-año) *	7,37	1,07	< 0,001
Eventos trombóticos (n) comparando el mismo periodo de tiempo antes y después de eculizumab	39	3	< 0,001
Eventos trombóticos en pacientes que recibieron tratamiento antitrombótico (n=103)	40	1	< 0,001
Tasa de eventos trombóticos en pacientes que recibieron tratamiento antitrombótico (nº por 100 pacientes-año)	10,61	0,62	< 0,001

Resultados de la evaluación económica

En este apartado se incluye:

- A. Una revisión de la literatura sobre aspectos económicos.
- B. Un análisis crítico de la información aportada por la industria.
- C. Un análisis económico *de novo*.

A. Revisión de la literatura sobre aspectos económicos

Se recuperaron cuatro documentos que incluían información económica relacionada con el tratamiento de pacientes con HPN con eculizumab. Uno de ellos fue excluido por ser una carta al director. Los otros tres estudios incluidos fueron: dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias (1;21) y un informe de evaluación de medicamentos de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (22). Los dos primeros referidos al Sistema Sanitario del Reino Unido y el tercero al del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los resultados de la evaluación de la calidad de los informes de evaluación económica, según la escala CASPe se indican en el Anexo III.

Descripción

El informe de *The West Midlands Health Technology Assessment Collaboration* (WMHTAC) revisó la evidencia sobre, historia natural, prevalencia y pronóstico de la HPN, así como la efectividad clínica y coste-efectividad del tratamiento con eculizumab (1). Además, se realizaron tres análisis económicos con el objetivo de calcular la ratio coste-efectividad incremental.

El informe realizado por el *All Wales Medicines Strategy Group* revisó y analizó críticamente las evaluaciones del informe de la *WMHTAG* y las alegaciones de la industria a las mismas (21). Por tal motivo, se ha realizado un análisis conjunto de ambos informes.

A continuación se describen los tres análisis efectuados:

1. Coste por año de vida ganado con el tratamiento con eculizumab

Los estudios de cohortes europeos que evaluaron la historia natural de la HPN mostraron que los pacientes con más de 25 años de enfermedad, disminuyeron su esperanza de vida entre 4,5 y 10,2 años en relación a la población general. Aunque no existe evidencia sobre el impacto del medicamento en términos de mortalidad, los autores asumieron que la supervivencia tras el tratamiento con eculizumab se igualó a la supervivencia de la población general, debido a la reducción de la tasa de eventos trombóticos que se consigue con el tratamiento. En este caso, para un horizonte temporal de 25 años, el coste del tratamiento por año de vida ganado osciló entre los 0,6

y 1 millón de libras, con una tasa de descuento del 3,5%. Se realizó el mismo análisis teniendo en cuenta el ahorro como consecuencia del tratamiento con eculizumab. Al no disponer de datos reales, los autores estimaron el coste anual del tratamiento de soporte entre 1.000 y 100.000 £. El tratamiento con eculizumab ahorraría entre el 50% y el 90% del coste del tratamiento de soporte. Con estas asunciones, el coste incremental por año de vida ganado osciló entre 0,5 y 1,4 millones de libras (1;21).

Las alegaciones del laboratorio señalaron que el coste incremental de 1,4 millones de libras parte de una estimación excesivamente baja de los años de vida ganados con el tratamiento (4,5 años). La alegación no fue tomada en cuenta y los autores indicaron que en cualquier caso, aún suponiendo las circunstancias más favorables para el fármaco, las ratios coste-efectividad eran muy elevadas (la ratio más baja era de 0,6 millones) (1;21).

2. Coste por año de vida ganado como consecuencia de eventos trombóticos evitados tras el tratamiento con eculizumab

Se estimó el coste por año de vida ganado como consecuencia de los eventos trombóticos evitados tras el tratamiento. No se consideró el coste sanitario de un evento trombótico, debido a la ausencia de datos. Con base en los datos de supervivencia media en pacientes con HPN, se utilizó un horizonte temporal de 10 a 15 años y una tasa de descuento del 3,5%. Las tasas de eventos trombóticos antes-después del tratamiento con eculizumab fueron de 7,37-1,07 eventos/100 pacientes-año. Se utilizó una tasa de mortalidad del 52% para pacientes con eventos trombóticos y del 15% para pacientes sin eventos. Bajo estas premisas, el coste-efectividad incremental fue de 1,2 a 1,4 millones de libras por año de vida ganado, para una supervivencia estimada de 15 a 10 años, respectivamente (1;21).

Se incluyó un análisis de sensibilidad variando la tasa de eventos trombóticos a 4,22 eventos/100 pacientes-año en pacientes con HPN sin tratamiento con eculizumab. Se consideró que tras el tratamiento, la tasa de eventos trombóticos se redujo a 0,61 eventos/100 pacientes-año. El coste-efectividad incremental en este caso fue de 2,8 a 3,2 millones de libras por año de vida ganado, asumiendo una mediana de supervivencia de 15 y 10 años, respectivamente (1;21).

3. Coste por estabilización de los niveles de hemoglobina y LDH con el tratamiento con eculizumab

En este análisis se calcularon las ratios de coste-efectividad basándose en los datos de eficacia del ECA TRIUMPH. Se estimó el coste del primer año de tratamiento en 252.000 £ y por tanto, el coste de las 26 semanas que duró el ECA fue de 126.000 £. La ratio coste-efectividad incremental calculada para estabilizar los niveles de hemoglobina mediante el tratamiento con eculizumab fue de 257.142 £ y el coste de estabilizar los niveles de LDH fue de 340.541 £ (1;21).

Cuando se consideró el coste de reducir los niveles de LDH hasta un nivel que proporcione beneficios clínicos al paciente, la ratio coste-efectividad incremental disminuyó hasta 132.492 £ (1;21).

El laboratorio alegó que estas cifras podrían ser modificadas a la baja si se

incluyesen los costes que se ahorrarían en la práctica clínica como consecuencia de los beneficios clínicos del tratamiento con eculizumab. La respuesta fue que se desconocen dichos costes (1;21).

Igualmente realizaron una revisión crítica del impacto presupuestario presentado por la industria. Consideraron que para determinar el importe neto que supondría la financiación del medicamento, se deberían considerar también los costes ahorrados al sistema como consecuencia de los beneficios clínicos del tratamiento con eculizumab. El coste de la práctica clínica habitual que supone el tratamiento de la HPN incluye intervenciones muy variadas, desde transfusiones de CH hasta analgésicos o anticoagulantes y el estudio no aportó información sobre la estimación y valoración de dichos costes. Ésta fue precisamente la mayor limitación de su análisis. Como alternativa consideraron un rango de ahorro que osciló entre 1.000 y 200.000 £, rango demasiado amplio y poco realista, ya que existe una diferencia en libras de hasta doscientas veces entre los dos extremos (1;21).

Los autores concluyeron que:

- la evidencia económica existente es muy limitada y
- una limitación del informe fue que el coste-efectividad se calculó en base a medidas de resultado inadecuadas y estimaciones de costes incompletos.

En último lugar, el informe de evaluación de eculizumab, realizado para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (22) estimó el coste-eficacia incremental para la variable principal del ECA TRIUMPH. El coste para tener un paciente libre de transfusiones de CH durante un año fue de 698.900 €. En el cálculo de este coste se consideró el ahorro por la reducción en el número de UCH. El coste de una UCH utilizado para el cálculo fue de 750 €. Este coste es muy superior al proporcionado por la Orden de 14 de octubre de 2005 (BOJA 210, del 27 de octubre de 2005), por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía, que lo establece en 68,09 €.

Este informe estimó también el coste incremental del tratamiento con eculizumab respecto al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Basándose en una estimación del coste del trasplante facilitada por Alexion Pharma, el coste incremental fue de 316.141,22 €. Se debe tener en cuenta que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la alternativa menos frecuente en pacientes con HPN (22).

B. Análisis crítico de la información aportada por la industria

La información económica facilitada por el laboratorio no aportó una evaluación farmacoeconómica del tratamiento con eculizumab ni el impacto presupuestario detallado para la Comunidad Autónoma. La información proporcionada incluyó:

- Cálculo del coste anual del tratamiento en términos de PVP, entendiéndose que el coste a considerar debería ser el PVL + IVA. Se afirmó que el impacto presupuestario representaría el 0,51% respecto al gasto hospitalario total, si bien este dato no se justificó. Igualmente, se mencionó la existencia de ahorros potenciales, tanto en costes directos como indirectos, derivados del

uso del medicamento, aunque no se cuantificaron.

- Análisis de supervivencia. Para este análisis se establecieron dos supuestos, ya que no existe evidencia que demuestre la mejora de la supervivencia. El primero de ellos asumiendo una mediana de supervivencia desde el diagnóstico que osciló entre 10 y 22 años. En el segundo caso, la mediana de supervivencia se estimó entre 22 y 30 años. En ambos casos, además se asumió una tasa de mortalidad constante a lo largo del tiempo. A partir de estos datos, el laboratorio estableció 4 escenarios distintos (mejor y peor escenario para eculizumab y placebo de forma combinada) en los cuales la mejora de la supervivencia a los 20 años osciló entre un 0% y un 50%. Desde un punto de vista metodológico, el análisis de supervivencia realizado, si bien resulta interesante, adolece de limitaciones derivadas de las asunciones realizadas que restan validez a los resultados. En primer lugar, la supervivencia mediana desde el diagnóstico de 10-22 años, es excesivamente optimista teniendo en cuenta que la bibliografía disponible de mejor calidad la sitúa entre 10-14,6 años (1). La tasa de mortalidad tampoco se mantiene constante a lo largo del tiempo, sino que en los primeros diez años de vida tras el diagnóstico la tasa es significativamente mayor (4).
- Análisis del número necesario de pacientes a tratar (NNT) para obtener los diferentes resultados clínicos. Para la reducción de eventos trombóticos, el laboratorio concluyó que el NNT fue de 2 (reducción del riesgo absoluto del 62%). Sin embargo, se debe tener en cuenta que los datos se basaron en un estudio de intervención no controlado en el que los pacientes se incorporaron a lo largo de diferentes periodos de tiempo. En los diferentes estudios, el periodo de tiempo desde el diagnóstico de la HPN hasta el inicio del tratamiento osciló entre una mediana de 4,9 y 8,7 años. Mientras que el periodo medio tras el inicio de tratamiento fue de sólo 1,4 años. Es decir, se compararon número de eventos trombóticos entre periodos temporales muy desiguales. Por tanto, para el cálculo del NNT se debería utilizar la tasa eventos trombóticos en lugar del número de eventos trombóticos.

En el caso de la ausencia de requerimientos de transfusiones de CH, la información proporcionada (NNT=3) no fue correcta, ya que el riesgo se redujo en un 51 % (NNT=2).

Para conseguir la estabilización de los niveles de hemoglobina, el NNT proporcionado por el laboratorio fue inferior al real (2 vs. 3).

En el caso del NNT para lograr diferencias relevantes en la calidad de vida medida mediante la escala *FACIT-Fatigue*, el NNT fue de 4, que coincide con el calculado posteriormente en este informe.

C. Análisis económico de novo

Se han realizado diversas estimaciones de ratios coste-eficacia para las variables clínicamente relevantes evaluadas en los estudios y utilizando los resultados de la revisión sistemática de la eficacia y seguridad.

Igualmente se han efectuado estimaciones del impacto presupuestario para el SSPA según el número de pacientes con HPN que serían tratados con eculizumab en

distintos escenarios.

Información de base

- Población de Andalucía: 8.389.271 habitantes (23).
- Prevalencia de la HPN: 0,55 casos/ 100.000 habitantes (24)
- Coste del tratamiento con eculizumab (PVL + IVA) (10):
 - Primer año: 377.182,00 €
 - Segundo año y siguientes: 360.984,00 €
- Coste de cada concentrado de hematíes: Tarifa SAS: 73,88€ (25). Cifra actualizada a febrero de 2010 (Tasa variación IPC general 8,5%) .

Ratios coste eficacia

Coste por año de vida ganado

No existe evidencia de que el tratamiento con eculizumab aumente la supervivencia en pacientes con HPN. Por tanto, no ha sido posible estimar los años de vida ganados con el tratamiento.

Coste para evitar eventos trombóticos

Los resultados de eficacia en términos de reducción de la tasa de eventos trombóticos proceden de un estudio de baja calidad, con lo cual no se puede concluir la magnitud real de esta disminución. Si se consideran los datos del estudio de extensión, a pesar de su baja calidad, la disminución de los eventos trombóticos sería de 7,37/100 pacientes/año a 1,07/100 pacientes/año, lo que supondría una reducción absoluta de 6,30 eventos por 100 pacientes/año. Es decir, habría que tratar a 16 pacientes durante un año para evitar un evento trombótico durante ese año.

Coste anual para evitar un evento trombótico en un año:

$$16 \times 377.182,00\text{€} = 6.034.912,00 \text{€}$$

Se ha utilizado el coste anual correspondiente al primer año de tratamiento.

Coste para mejorar la calidad de vida

En el ECA TRIUMPH, el 53,7% de los pacientes del grupo de eculizumab presentó un cambio en la escala FACIT-Fatigue ≥ 4 puntos (mínima diferencia clínicamente relevante) frente a un 20,5% de los pacientes del grupo placebo ($p=0.0028$) (8). Esto supone un NNT de 4 (IC 95%: 2-8). Por tanto, es preciso tratar a 4 pacientes para lograr que en uno de ellos la mejora de calidad de vida medida con la escala FACIT-Fatigue sea clínicamente relevante.

Coste para mejorar la calidad de vida de un paciente a los seis meses:

$$1.508.728 \text{€} (754.364 - 3.017.456 \text{€}).$$

Se debe tener en cuenta que los datos de puntuación basal de los pacientes en la escala no se indicaron y que el análisis de esta variable no fue por intención de tratar.

Coste por UCH evitada

Las UCH evitadas por el tratamiento con eculizumab se obtuvieron a partir de los estudios TRIUMPH y SHEPHERD. Se utilizaron las medianas de UCH al no seguir esta variable una distribución normal.

ECA TRIUMPH

La mediana de UCH transfundidas en el grupo placebo fue de 10 vs. 0 en el grupo con eculizumab, a los 6 meses.

Coste por cada UCH evitada a 6 meses = 19.669,00 €

Hay que tener en cuenta que éste es el coste para que un paciente reciba 9 UCH en lugar de 10 UCH a lo largo de 6 meses (1,7 vs.1,5 transfusiones de UCH/mes).

Considerando la estratificación de los pacientes en función del número de UCH transfundidas en los 12 meses previos al tratamiento, se calcularon las diferencias de las medianas de UCH entre los grupos placebo y eculizumab a los 6 meses de tratamiento.

Tabla 10. Coste por UCH evitada en el estudio TRIUMPH				
UCH previas al tratamiento	Mediana UCH transfundidas a los 6 meses ECULIZUMAB	Mediana UCH transfundidas a los 6 meses PLACEBO	Diferencia	coste por cada UCH evitada los 6 meses
4 - 14	0	6	6	32.781,67 €
15 - 25	2	10	8	24.586,25 €
> 25	3	18	15	13.112,67 €

ESTUDIO SHEPHERD

Según los resultados aportados por este estudio, la mediana de UCH transfundidas se redujo de 8 a 0 en 52 semanas tras el tratamiento con eculizumab. Los pacientes de este estudio requirieron un menor número de transfusiones de UCH previas que los incluidos en el ECA TRIUMPH.

Coste por cada UCH evitada a 1 año = 47.147,75 €

Considerando la estratificación de los pacientes en función del nivel de LDH al inicio de tratamiento con eculizumab, se calcularon las diferencias de las medianas de UCH a los 12 meses de tratamiento.

Tabla 11. Coste por UCH evitada en el estudio SHEPHERD				
Niveles previos LDH (U/L)	UCH transfundidas previas al tratamiento (mediana)	UCH transfundidas tras tratamiento (mediana)	Reducción	Coste por cada UCH evitada
537 - 1379	8,00	0,00	8,00	47.147,75 €
1380 - 2050	7,50	1,00	6,50	58.028,00 €
2051-2866	9,50	0,50	9,00	41.909,11 €
2867 - 5245	8,50	2,00	6,50	58.028,00 €

Coste anual para que un paciente quede libre de transfusiones durante seis meses

En el ECA TRIUMPH, el 51% de los pacientes en el grupo eculizumab estuvo libre de transfusiones durante 6 meses frente al 0% en el grupo placebo. Por tanto, el NNT es 2 (IC 95%: 2-3), es decir, es preciso tratar a dos pacientes para que uno de ellos quede libre de transfusiones.

Coste anual para que un paciente quede libre de transfusiones durante seis meses = 754.364,00€ (754.364,00€ - 1.131.546,00€)

Se ha utilizado el coste anual correspondiente al primer año de tratamiento.

Impacto presupuestario para el SSPA

Se ha limitado la estimación del impacto presupuestario en un horizonte temporal de un año, al no disponer de datos de eficacia del tratamiento con eculizumab de periodos de tiempo superiores.

Se han considerado diferentes escenarios según las distintas estimaciones de los casos que serían tratados.

Tabla 12. "Escenarios" de utilización de eculizumab	
Escenario	Descripción
A	Se tratarían todos los pacientes que cumplieran los criterios de indicación aprobados en ficha técnica. Para el cálculo del número de casos se consideran una prevalencia de 0,55 casos/100.000 habitantes (24)
B y C	Se tratarían, según la opinión de expertos internacionales, entre el 16% y el 33% de los pacientes con HPN (1). Para el cálculo del número de casos se consideran una prevalencia de 0,55 casos/100.000 habitantes (24)
D	Según la opinión de expertos regionales, en Andalucía, 25 pacientes con HPN podrían ser candidatos a tratamiento con eculizumab.
E	Pacientes en los que es más coste-efectivo el tratamiento.

Tabla 13. Número de casos e impacto de cada “escenario”		
Escenarios	Casos/año	Coste anual
A. Ficha técnica	46	17.350.372,00 €
B. 16% pacientes con HPN	7	2.640.274,00 €
C. 33% pacientes con HPN	15	5.657.730,00 €
D. Opinión expertos clínicos	25	9.429.550,00 €
E. Según ECA TRIUMPH	25	
E.1 4-14 CH requeridos	9	3.394.638,00 €
E.2 15-25 CH requeridos	10	3.771.820,00 €
E.3 >25 CH requeridos	6	2.263.092,00 €

El gasto hospitalario recogido en la Memoria 2006 del SAS (26) ascendió a 2.976.446.295,52 € (3.134.197.949€, actualizando a febrero de 2010, tasa de variación IPC general del 5,3%). A partir del dato puede calcularse el impacto en el gasto hospitalario, que se situaría entre el 0,07% y el 0,55%, en función de los escenarios con menor y mayor número de pacientes tratados respectivamente.

En el ECA TRIUMPH, la mediana de UCH transfundidas en el grupo placebo fue de 10 vs. 0 en el grupo con eculizumab, a los 6 meses. Se calculó el coste anual evitado por la reducción del número de UCH transfundidas según los diferentes escenarios considerados en función de los casos susceptibles de ser tratados. Para ello, se asumió que las diferencias de medianas de reducción de UCH transfundidas se mantienen estables durante un año,

Tabla 14. Ahorro anual en UCH para cada “escenario”	
Escenario según casos susceptibles de ser tratados en Andalucía	Ahorro anual por disminución UCH transfundidas
A. Ficha técnica	67.967,44 €
B. 16% pacientes con HPN	10.342,87 €
C. 33% pacientes con HPN	22.163,30 €
D. Opinión expertos clínicos	36.938,83 €
E. Según ECA TRIUMPH	
E.1 4-14 CH requeridos	7.978,79€
E.2 15-25 CH requeridos	11.820,42€
E.3 >25 CH requeridos	13.297,98€

Discusión

1. Discusión de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

La evidencia disponible sobre eculizumab es aún muy limitada, tanto en términos de variables clínicas medidas en los ensayos, como en duración del seguimiento y número de pacientes en los cuales ha sido evaluado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la reciente comercialización del medicamento, así como el hecho de tratarse del tratamiento de una enfermedad ultra-rara justifica estas limitaciones.

Supervivencia

Hasta la fecha de finalización de esta revisión sistemática no se ha encontrado evidencia de que el tratamiento con eculizumab, aumente la supervivencia en los pacientes con HPN.

Eventos trombóticos

La prevención de eventos trombóticos es, tras la mejora de la supervivencia, una de las variables clínicas de mayor relevancia en estos pacientes, ya que los eventos trombóticos son la principal causa de mortalidad. En el estudio de extensión de Hillmen *et al.* (18), la tasa de incidencia de eventos trombóticos previos al tratamiento con eculizumab fue casi el doble de la tasa de incidencia publicada en la revisión sistemática de la historia natural de la HPN de Connock *et al.*, en pacientes que no habían recibido tratamiento con eculizumab (1). Esta diferencia entre las tasas de incidencia de eventos trombóticos pudo deberse en parte al hecho de que sólo en el 73% de los eventos trombóticos, en el estudio de Hillmen *et al.*, pudo ser confirmado el diagnóstico con certeza. Sugiriendo que esta tasa pudo estar sobrevalorada.

En este mismo estudio (18), cuando se evalúa la tasa de incidencia de eventos trombóticos en pacientes con tratamiento profiláctico, ésta aumenta notablemente. Este hecho, seguramente sea debido a que se encontraran en tratamiento profiláctico los pacientes más graves y con mayor riesgo basal de sufrir este tipo de eventos.

La principal limitación del estudio Hillmen *et al.* radica en la ausencia de grupo control, lo que impide asegurar que el efecto sobre la reducción de eventos trombóticos sea debido al tratamiento con eculizumab, pudiendo deberse a otras intervenciones como el tratamiento anticoagulante concomitante o factores no controlados. En este sentido, los datos del estudio de Hall *et al.* (27) sugieren que el tratamiento profiláctico antitrombótico es eficaz en la prevención de eventos en pacientes con HPN. La tasa de incidencia acumulada de eventos trombóticos fue de 0 eventos/100 pacientes-año en los pacientes en profilaxis con antitrombóticos vs. 3,7 eventos/100 pacientes-año en los pacientes sin profilaxis.

El periodo de seguimiento del ECA TRIUMPH (26 semanas), es insuficiente para obtener conclusiones acerca de la eficacia de eculizumab en la prevención de eventos trombóticos.

En resumen, no existe evidencia concluyente de que eculizumab reduzca el número de eventos trombóticos. Es necesario que se lleven a cabo estudios de buena calidad que evalúen la eficacia de eculizumab en la incidencia de eventos trombóticos, con un tiempo de seguimiento adecuado, que aporten una evidencia sólida al respecto.

Calidad de vida

La mejora de la calidad de vida es un parámetro fundamental en la evaluación de los tratamientos para enfermedades incapacitantes como la HPN. Sin embargo, la ganancia en calidad de vida es una variable subjetiva que además depende de la escala utilizada. Igualmente, teniendo en cuenta que la calidad de vida se encuentra muy relacionada con otros parámetros como la administración de CH, anemia, etc, que sí que pueden ser evaluados objetivamente, podría ser discutible que variable es clínicamente más relevante.

En el ECA TRIUMPH (16), en los pacientes con eculizumab, el cambio medio en la puntuación en la escala *FACIT-Fatigue* de calidad de vida fue mayor en los pacientes del grupo tratamiento. Sin embargo, entre las reacciones adversas más frecuentes de los pacientes del ECA TRIUMPH, se describió que un 12% de los pacientes tratados con eculizumab presentaron fatiga frente a un 2% de los pacientes del grupo placebo. En el estudio SHEPHERD (17), la puntuación media de la escala *FACIT-Fatigue* mejoró también de forma significativa después del tratamiento con eculizumab. No obstante, al desconocer la puntuación basal en los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes, en los estudios TRIUMPH y SHEPHERD, no es posible comparar la mejoría en calidad de vida que produce el tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN en relación a la población general [(la puntuación media de la escala *FACIT-Fatigue* en la población general es de $40,1 \pm 10,4$ (28)].

En relación al estado general de salud, en los diferentes estudios, se observaron mejoras en el cambio de la puntuación en la mayoría de los ítems evaluados. Sin embargo, sólo se dispone de las puntuaciones basales del *EORTC QLQ-C30* en el estudio piloto (14;15). Donde la puntuación basal media fue de 56,1 y el cambio producido tras 64 semanas de tratamiento fue de 13,8 puntos, ($p=0,009$)(15). Es decir, los pacientes con HPN mejoran en la puntuación del estado global de salud, pero no logran alcanzar las puntuaciones medias de la población general [aproximadamente 76 (29;30)].

En relación a la fatiga, los pacientes en la extensión del estudio piloto presentaron una puntuación basal media de 47,5 y el cambio tras el tratamiento con eculizumab fue de -17,8 ($p<0,001$) (15) (mejores resultados implican una baja puntuación, por tanto, cuanto más cerca esté la puntuación de 0 indica menor grado de fatiga). Por tanto, los pacientes con HPN logran mejoras en las puntuaciones de fatiga, pero tampoco en este caso logran alcanzar las puntuaciones medias de la población general [16 (Suecia) (29) y 20 (Alemania) (30)].

Necesidad de transfusiones

El ECA TRIUMPH aporta la mejor evidencia en relación a la reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes con HPN, siendo los resultados obtenidos muy similares a los del estudio SHEPHERD. Sin embargo, a pesar de que las

reducciones en la mediana del número de CH transfundidos son estadísticamente significativas, casi la mitad de los pacientes (49%) en tratamiento con eculizumab continuaron precisando transfusiones, tanto en el ECA TRIUMPH, como en el SHEPHERD (16;17). Además, en el estudio SHEPHERD (17), el porcentaje de pacientes libres de transfusiones de CH pudo estar sobrevalorado debido a que hubo pacientes que en los doce meses previos al inicio del estudio no recibieron transfusiones (ver Tabla 2).

En el análisis estratificado del ECA TRIUMPH, se observó que los pacientes en tratamiento con eculizumab *versus* placebo lograron reducciones de UCH estadísticamente significativas (8). Sin embargo, en los pacientes en los estratos con mayores requerimientos transfusionales antes del estudio consiguieron mayores reducciones de los requerimientos de UCH.

En el análisis estratificado del estudio SHEPHERD (17) según los niveles basales de LDH, sólo los pacientes con niveles de LDH superiores a 1.380 U/L redujeron significativamente el número de UCH transfundidas.

En resumen, el tratamiento con eculizumab reduce los requerimientos transfusionales de UCH en comparación con placebo, siendo los pacientes más graves o moderadamente graves (en base a los requerimientos transfusionales y la hemólisis) los que obtienen mayores beneficios.

Seguridad

El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado por los pacientes con HPN.

La incidencia de meningitis es más elevada en los pacientes en tratamiento con eculizumab que en la población general. Es importante señalar que, aunque se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento con eculizumab, el serogrupo de *N. meningitidis* más prevalente en España es el B, para el cual no existe vacuna. En España, la incidencia de *N. meningitidis* B, en la población general fue de 1,19 casos/ 100.000 habitantes en el periodo 2004-2005 (31), mientras que, la incidencia estimada de meningitis en pacientes en tratamiento con eculizumab es de 500 casos/ 100.000 pacientes (32).

En relación al riesgo de crisis hemolítica tras interrumpir el tratamiento, tanto en el ECA TRIUMPH como en el estudio SHERPHED, en los pacientes con eculizumab se observa un aumento de eritrocitos de HPN tipo III (16;17). Estos resultados indican una reducción de la hemólisis en pacientes tratados con eculizumab y aportan una plausibilidad biológica para considerar el riesgo potencial de una crisis hemolítica grave si se interrumpiese el tratamiento con eculizumab. No obstante, los datos publicados indican que 16 pacientes suspendieron el tratamiento durante los estudios realizados (3;8;33). Estos pacientes fueron monitorizados durante un mínimo de ocho semanas tras la interrupción del tratamiento con eculizumab, sin que se observaran crisis hemolíticas (3;33).

En cualquier caso, eculizumab es un medicamento de reciente comercialización, por lo que no existe evidencia de la seguridad de su administración a largo plazo.

Reinicio de tratamiento con eculizumab

No existe evidencia sobre la eficacia y seguridad de la reintroducción de eculizumab, tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HPN.

Eficacia y seguridad durante el embarazo

En general, las IgG pueden atravesar la placenta, aunque las IgG₂ son las que por su estructura presentan más problemas para atravesarla. Eculizumab presenta una fracción de IgG₂, por lo que, su paso a través de la placenta teóricamente es poco probable. Sin embargo, en estudios realizados en animales se ha observado que eculizumab puede atravesar la placenta. Debido a la ausencia de estudios de calidad en mujeres embarazadas con HPN eculizumab ha sido clasificado como categoría C (34).

La evidencia publicada en mujeres embarazadas se limita a una serie de casos de seis pacientes. De ellas, una paciente realizó un aborto electivo, una paciente recibió eculizumab durante todo el embarazo, una mujer comenzó el tratamiento en la semana 27 del embarazo y tres pacientes recibieron eculizumab desde el inicio del embarazo hasta un intervalo que osciló entre 4 y 16 semanas de gestación. En estas tres pacientes, el tratamiento se interrumpió al ser el embarazo un criterio de exclusión del estudio en que participaron.

Ninguna de las mujeres embarazadas presentó efectos adversos, aunque una de ellas requirió un ajuste del intervalo posológico de 14 a 12 días, debido a un aumento de la hemoglobinuria y dolor abdominal. Todos los niños nacieron sanos (34-36).

En resumen, la evidencia del uso de eculizumab en mujeres con HPN durante el embarazo es de escasa calidad.

Eficacia y seguridad en menores de 18 años

No se encontró evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en menores de 18 años.

Eficacia y seguridad en pacientes *de novo* (que no han recibido transfusiones previas)

No se encontró evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab pacientes *de novo*.

Comparación de los resultados de esta revisión sistemática con otras revisiones sistemáticas

Los resultados de esta revisión sistemática están en concordancia con los publicados por Connock *et al.* (1). Estos autores indicaron que, de forma global, el tratamiento con eculizumab redujo la hemólisis, los requerimientos de CH y la anemia y que la calidad de vida mejoró tras el tratamiento con eculizumab, principalmente en relación con la fatiga.

Connock *et al.* (1) concluyeron también que el tratamiento con eculizumab redujo la tasa de eventos trombóticos en pacientes con HPN. En cambio, los autores de esta revisión sistemática, tras la evaluación de la literatura y de su calidad consideran que la evidencia existente en relación a la eficacia de eculizumab en la reducción de eventos trombóticos, no es de suficiente calidad como para concluir que eculizumab reduce la tasa de eventos trombóticos en pacientes con HPN.

Limitaciones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se ha realizado una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de eculizumab en la HPN, en base a la mejor evidencia disponible. Si bien, sólo se ha encontrado en la literatura un ECA que valore la eficacia y seguridad de eculizumab en pacientes con HPN.

2. Discusión de la evaluación económica

Algunos organismos internacionales establecen umbrales a partir de los cuales consideran que una tecnología sanitaria no es coste efectiva. En nuestro país este límite se encuentra entre los 30.000€ y 50.000€ por año de vida ganado ajustados por calidad (AVAC) (37). Por encima de este umbral se considera que la tecnología difícilmente puede ser financiada por el sistema sanitario público. En el caso de los medicamentos ultra-huérfanos, que superan estos umbrales ampliamente, se ha propuesto una ponderación de los AVACs que permita obtener un coste final por AVAC en línea con los umbrales de coste efectividad habitualmente utilizados. El *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (38) ha propuesto que la decisión sobre la incorporación al sistema de salud de los medicamentos ultra-huérfanos estén basadas en las ratios coste-efectividad de aquellos medicamentos ultra-huérfanos que ya están comercializados y, en este sentido, señala que el rango se encontraría entre 200.000£ y 300.000£ por AVAC.

Hasta el momento, sin embargo, la evidencia científica sobre eculizumab no muestra una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados, tan solo mejoras en variables subrogadas, por lo que no resulta de aplicación lo anteriormente discutido, al no ser posible calcular un coste por AVAC. Incluso si tomásemos esos umbrales como aplicables a las ratios coste-eficacia calculadas para dichas variables subrogadas, estos resultan ser muy superiores. Así, el coste anual de mejorar la calidad vida de un paciente a los seis meses, medida por la escala *FACIT-Fatigue*, es aproximadamente de 1.500.000€/año. En el caso de la disminución de los eventos trombóticos, variable subrogada de mayor relevancia clínica, el coste anual para evitar un evento en un año, en el mejor de los casos, supera los 6.000.000€ (120 veces el umbral máximo para considerar coste-efectiva una tecnología, en términos de coste anual para aumentar un año la esperanza de vida ajustada por calidad de un paciente, y 20 veces el umbral máximo señalado por el NICE para los medicamentos ultra-huérfanos).

Realizando un ejercicio teórico que considerase el mejor escenario posible para el medicamento en el que se asume:

- Que eculizumab logra que los pacientes tratados recuperen la supervivencia de la población general.
- Que padecer 25 años de HPN reduce la esperanza de vida entre 10,2 y 4,5

años.

- Que todos los pacientes tratados son jóvenes.
- Y que todos los pacientes responden al medicamento.

El coste por año de vida ganado se encontraría entre 884.000€ y 2.000.467€, lo que supone superar entre dos y seis veces los umbrales más altos propuestos por el NICE para los medicamentos ultra-huérfanos. La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) calcula un coste incremental por AVAC de 2,4 millones de dólares que, considerando los beneficios a largo plazo, podría reducirse, pero no por debajo de los 500.000\$, lo que la lleva a recomendar que eculizumab no sea incluido en su sistema sanitario (39).

Cabe destacar que el coste eficacia incremental mínimo que se ha obtenido para este medicamento es de 19.669€, que es el coste en que se incurriría para evitar la transfusión de una UCH a los seis meses (es decir, el coste para que un paciente reciba 9 UCH en lugar de 10 UCH a lo largo de 6 meses). Esta ratio mejora cuanto mayor sea el número de UCH transfundidas en los 12 meses anteriores al tratamiento, disminuyendo hasta 13.112€ por UCH evitada en aquellos pacientes cuyos requerimientos transfusionales previos superaban las 25 UCH.

En el caso de los eventos trombóticos, partiendo de la información proporcionada por la industria que señala que la mitad de los pacientes fallecen como consecuencia de estos eventos y asumiendo que uno de cada dos eventos trombóticos fuese mortal (el peor escenario), el coste anual por evitar una muerte por trombosis en un año ascendería a más de 13.000.000€.

No se ha realizado una estimación del impacto presupuestario en un horizonte temporal superior a un año, al no disponer de datos de eficacia de eculizumab de periodos de tiempo superiores.

Se ha estimado el coste anual del tratamiento con eculizumab para el SSPA en varios escenarios basados en distintas estimaciones del número de casos que serían tratados con el medicamento. Dichos costes varían desde 2.263.092€ en el escenario con menor número de casos, hasta los 17.350.372€ en el escenario con el mayor número. Los ahorros correspondientes al coste evitado por la reducción de las UCH transfundidas irían desde 13.298€ a 67.967€, respectivamente.

Desde esta perspectiva, el impacto presupuestario del tratamiento con eculizumab oscilaría entre el 0,55% y el 0,07% del gasto hospitalario total del SSPA según se tratasen todos los pacientes (0,000006% de la población andaluza) o sólo en aquellos en los que el medicamento es más coste-efectivo (0,000003% de la población).

Limitaciones del análisis económico

Entre las principales limitaciones del análisis económico efectuado se señalan las siguientes:

- Necesidad de utilizar variables subrogadas.
- La no disponibilidad de datos exactos en nuestra comunidad sobre el número de casos que podrían tratarse con eculizumab, al no existir un registro apropiado. Se han realizado estimaciones con base en los datos

publicados en la literatura científica y se han considerado las realizadas por expertos clínicos para Andalucía, que resultan concordantes con las estimaciones de prevalencia de la enfermedad a nivel nacional.

- Asunción de que la eficacia del medicamento se mantiene constante a lo largo del tiempo (el ECA TRIUMPH proporciona resultados a 26 semanas, habiéndose extrapolado los mejores resultados a 52 semanas).
- No se han considerado los posibles beneficios socio-sanitarios derivados de la disminución eventos trombóticos.

Conclusiones

1. No existe evidencia de que el tratamiento con ecuzumab aumente la supervivencia de los pacientes con HPN.
2. La evidencia en relación a la eficacia de ecuzumab en la reducción de eventos trombóticos no es de suficiente calidad. Por ello, no se puede concluir sin incertidumbre que ecuzumab 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.
3. La mitad de los pacientes con HPN que reciben tratamiento con ecuzumab 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).
4. El tratamiento con ecuzumab en pacientes con HPN 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).
5. El tratamiento con ecuzumab en pacientes con HPN 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 ecuzumab y se mantienen constantes durante el periodo de tratamiento.
6. El tratamiento con ecuzumab es generalmente bien tolerado.
7. Los pacientes en tratamiento con ecuzumab presentan una incidencia de *N. meningitidis* más elevada que la de la población general. Por ello, se recomienda la vacunación de los pacientes en tratamiento con ecuzumab. Sin embargo, la vacuna no cubre el serogrupo B de *N. meningitidis*, siendo éste el serogrupo más prevalente en España y el que más infecciones produce.
8. No existe evidencia de seguridad de ecuzumab en pacientes con HPN a largo plazo.
9. No existe evidencia en relación a la eficacia y seguridad del reinicio del tratamiento con ecuzumab, tras la suspensión del tratamiento en pacientes con HPN.
10. No existe evidencia de suficiente calidad que permita hacer recomendaciones del uso de ecuzumab en pacientes con HPN durante el embarazo.
11. No existe evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento con ecuzumab en pacientes con HPN menores de 18 años.
12. No se ha encontrado evidencia del uso de ecuzumab en pacientes con HPN de novo (pacientes sin transfusiones previas).
13. La carencia de información relativa a efectividad del medicamento no permite por el momento realizar una evaluación económica completa en términos de coste-efectividad y/o coste-utilidad.
14. El impacto presupuestario para el SSPA varía en función de los diferentes

escenarios de casos susceptibles de ser tratados, oscilando entre el 0,07% y el 0,5% del gasto hospitalario total.

15. Al no existir evidencia científica de una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados, sino tan solo mejoras en variables subrogadas, no es posible calcular un coste por AVAC. Realizando un ejercicio teórico basado en importantes asunciones, se calcula un coste por año de vida ganado que superaría entre dos y seis veces los umbrales más altos propuestos por el NICE para los medicamentos ultra-huérfanos.
16. Las ratios coste-eficacia calculadas para las variables subrogadas de mayor relevancia clínica muestran unos valores muy elevados (superando ampliamente los umbrales establecidos por el NICE para este tipo de medicamento en términos de coste incremental por AVAC, que pueden tomarse como referencia).

Recomendaciones

1. El uso de eculizumab en pacientes con HPN en situaciones donde no existe evidencia debería considerarse como experimental. Estas situaciones actualmente comprenden: pacientes sin transfusiones previas, menores de 18 años, pacientes embarazadas y reinicio del tratamiento tras la suspensión de eculizumab.
2. Dado que sólo existe evidencia sólida de la eficacia de eculizumab para las variables subrogadas concentrados de hemáties transfundidos y niveles de LDH, estas variables deben guiar los criterios de selección de los pacientes a tratar. Existe evidencia sólida de que los pacientes con más transfusiones en el año previo y mayores niveles de LDH basales presentan mayor beneficio clínico y mejor relación de coste-efectividad. Por tanto, éstos deberían ser los criterios para seleccionar los subgrupos que más se beneficien del tratamiento. En el resto de pacientes se recomienda la continuación del tratamiento de soporte y monitorización.
3. En áreas donde existe incertidumbre de la eficacia del eculizumab medida ésta en resultados en salud (p.e. eficacia en la reducción de la incidencia de eventos trombóticos) se recomienda que se establezca un acuerdo de riesgos compartidos con el laboratorio fabricante.
4. Deberá asegurarse que todos aquellos pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab cumplan estrictamente con el Plan de gestión de riesgos diseñado por la EMA para este medicamento.
5. Se recomienda que se realice una evaluación de la eficacia y seguridad a los 3 meses de inicio del tratamiento. En esta primera evaluación, los niveles de LDH permitirán valorar la eficacia de eculizumab. En aquellos pacientes en los que eculizumab no es eficaz y/o seguro, se recomienda suspender el tratamiento.
6. En los pacientes en los que el tratamiento es eficaz tras los tres primeros meses se recomienda continuar realizando monitorizaciones periódicas del tratamiento de manera semestral. Se registrarán los siguientes parámetros: eventos trombóticos (tipo y localización), número de UCH transfundidas, parámetros bioquímicos (LDH y creatinina), hemograma, infecciones (tipo y localización), evolución de la enfermedad hacia otras patologías hematológicas (anemia aplásica, leucemia o síndrome mielodisplásico), efectos adversos y remisión espontánea de la enfermedad. En aquellos pacientes en los que eculizumab no es eficaz y/o seguro, se recomienda suspender el tratamiento.
7. Se recomienda que el SSPA cree un grupo para la autorización centralizada de este tratamiento, que aplique la resolución establecida por la gerencia del SAS, de forma individual, a cada caso susceptible. Igualmente el grupo será responsable de gestionar el seguimiento de los pacientes.
8. Así mismo, se recomienda la creación de un registro de pacientes con HPN en Andalucía.

Anexos

Anexo I: Estrategias de búsqueda

MEDLINE CALIDAD

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1996 to January Week 4 2010>

- #1 Antibodies, Monoclonal/ (68451)
- #2 hemoglobinuria, paroxysmal/ (762)
- #3 hemoglobinuria, paroxysmal/mo (7)
- #4 hemoglobinuria, paroxysmal/mo, co (213)
- #5 1 and 4 (13)
- #6 Thromboembolism/pc (3122)
- #7 Anemia, Hemolytic, Congenital/pc or Anemia, Hemolytic/pc or Anemia/pc (720)
- #8 6 or 7 (3841)
- #9 1 and 8 (17)
- #10 5 or 9 (28)
- #11 "Quality of Life"/ (65122)
- #12 Patient Satisfaction/ (36915)
- #13 (1 or ecuzumab.ti.) and 2 and (11 or 12) (6)
- #14 10 or 13 (34)
- #15 from 14 keep 1-34 (34)

MEDLINE EFECTOS ADVERSOS

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1996 to January Week 4 2010>

- #1 Antibodies, Monoclonal/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (6104)
- #2 Hemoglobinuria, Paroxysmal/dt [Drug Therapy] (97)
- #3 1 and 2 (17)
- #4 from 3 keep 1-17 (17)

MEDLINE ENSAYOS CLÍNICOS

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1996 to January Week 4 2010>

- #1 (ecuzumab or soliris or alexion).m_titl. (41)
- #2 (paroxysmal nocturnal h?emoglobinuria or "pnh").m_titl. (563)
- #3 1 and 2 (27)
- #4 *Antibodies, Monoclonal/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use] (14114)
- #5 *Hemoglobinuria, Paroxysmal/dt [Drug Therapy] (52)
- #6 4 and 5 (27)
- #7 3 or 6 (32)
- #8 limit 7 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or evaluation studies or meta analysis or randomized controlled trial or "review") (8)
- #9 exp clinical trial/ or exp comparative study/ or exp evaluation studies/ or exp multicenter study/ (1110492)
- #10 control groups/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind

- method/ (101716)
- #11 7 and (9 or 10) (7)
- #12 8 or 11 (9)
- #13 from 12 keep 1-9 (9)

MEDLINE ECONOMICS

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1996 to January Week 4 2010>

- #1 Antibodies, Monoclonal/ (68451)
- #2 hemoglobinuria, paroxysmal/ (762)
- #3 exp "Costs and Cost Analysis"/ (86664)
- #4 "cost of illness"/ (11262)
- #5 1 and 2 (81)
- #6 3 or 4 (86664)
- #7 5 and 6 (1)
- #8 Antibodies, Monoclonal/ec (638)
- #9 hemoglobinuria, paroxysmal/ec (0)
- #10 1 and 9 (0)
- #11 2 and 8 (1)
- #12 7 or 11 (1)
- #13 from 12 keep 1 (1)

MEDLINE REVISIONES

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) <1996 to January Week 4 2010>

- #1 (eculizumab or soliris or alexion).m_titl. (41)
- #2 (paroxysmal nocturnal h?emoglobinuria or "pnh").m_titl. (563)
- #3 1 and 2 (27)
- #4 *Antibodies, Monoclonal/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use] (14114)
- #5 *Hemoglobinuria, Paroxysmal/dt [Drug Therapy] (52)
- #6 4 and 5 (27)
- #7 3 or 6 (32)
- #8 clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or nontherapeutic human experimentation/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or drug toxicity/ or randomized controlled trials as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ (132252)
- #9 limit 7 to (meta analysis and ("prognosis (sensitivity)" or "reviews (sensitivity)")) (0)
- #10 8 or 9 (132252)
- #11 7 and 10 (7)
- #12 from 11 keep 1-7 (7)

PRE-MEDLINE

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 08, 2010>

- #1 (eculizumab or soliris or alexion).m_titl. (4)
- #2 (paroxysmal nocturnal h?emoglobinuria or "pnh").m_titl. (20)
- #3 1 and 2 (3)
- #4 from 3 keep 1-3 (3)

EMBASE

- | | | |
|----|---|-------|
| #1 | #3 AND [embase]/lim AND [1996-2010]/py | 30 |
| #2 | #1 AND #2 | 44 |
| #3 | 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti | 1,223 |
| #4 | eculizumab:ti OR soliris:ti OR alexion:ti | 89 |

COCHRANE LIBRARY

Eculizumab AND Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria 11

Otras fuentes consultadas

Web of knowledge (periodo 2009 - 2010)

ECRI

Hayes

ADIS

IPA

Iowa Drug Information Service (IDIS) Cd Rom

Base de Datos de GENESIS de la S.E.F.H. (<http://genesis.sefh.es/>).

European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/index/indexh1.htm>).

Agencias de evaluación de tecnologías, a través del **CRD** y en las páginas *Webs*, que se indican a continuación:

[AATRM L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques \(Cataluña\)](#)

[AETMIS Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Interventions en Santé \(Québec, Canadá\)](#)

[AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III](#)

[AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality \(EE.UU.\)](#)

[Haute Autorité de Santé \(Francia\)](#)

[ASERNIPS Australian Safety & Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical](#)

AVALIA-T - Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CEDIT Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (Francia)

CMS Centers for Medicare & Medicaid Services EE.UU.

CMT - Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (Suecia)

CVZ College voor Zorgverzekeringen/Health Care Insurance Board (Holanda)

DACEHTA Danish Institute for Health Technology Assessment

DAHTA - DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Alemania)

DSI Institut for sundhedsvæsen - Danish Institute for Health Services Research and Development

FinOHTA Finnish Office for Health Care Technology Assessment

GR Health Council of the Netherlands - Gezondheidsraad

HunHTA Hungarian Office for Health Technology Assessment

IECS Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

IHE Institute of Health Economics (Canadá)

IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social

ITA HTA Unit of the Institute of Technology Assessment (Austria)

KCE Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (Bélgica)

MSAC Medical Services Advisory Committee (Australia)

MAS Medical Advisory Secretariat (Canadá)

MTU-FSIOS Medical Technology Unit - Federal Social Insurance Office (Suiza)

MW-NWO The Medical and Health Research Council of the Netherlands

NCCHTA National Coordinating Centre for HTA (Reino Unido)

NHSC National Horizon Scanning Center (Reino Unido)

NHSCRD Centre for Reviews and Dissemination University of York (Reino Unido)

NHS QIS NHS Quality Improvement Scotland.

NICE National Institute for Clinical Excellence (Reino Unido)

NOKC Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

NZHTA New Zealand Health Technology Assessment

OSTEBA Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País Vasco)

SBU Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

TA/ SWISS Swiss Science Council/Technology Assessment

TNO Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek

(Holanda)

UETS - Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Pedro Laín Entralgo - Comunidad de Madrid

VATAP Veterans Administration Technology Assessment Program (EE.UU.)

VSMTA Veselibas statistikas un medicinas tehnologiju agentura (Lituania)

West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

ZonMW ZorgOnderzoek Nederland en Medische Wetenschappen van NWO (Holanda)

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).

The Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (TAU)

Alberta Innovates Health Solutions

University of Michigan. Department of Pediatrics. Evidence-Based Pediatrics Web Site.

Anexo II. Estudios excluidos

Artículos excluidos por título y resumen

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE	COCHRANE	Otras bases
Otros diseños	17	0	9
No relacionado con el tema	15	0	1
No coincide con los objetivos de la revisión sistemática	7	0	2
Se consideran otros diseños revisiones narrativas, editoriales, series de casos, estudios de cohortes y casos y controles (todos los anteriores con menos de 10 pacientes). Otras bases consultadas: se especifican en el anexo I.			

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE	COCHRANE*	Otras bases
Otros diseños	21	0	6
No coincide con los objetivos de la revisión sistemática	0	0	0
Se consideran otros diseños revisiones narrativas, editoriales, series de casos, estudios de cohortes y casos y controles (todos los anteriores con menos de 10 pacientes). Otras bases consultadas: se especifican en el anexo I. * Todos los artículos localizados en la Cochrane son duplicad			

Anexo III. Calidad de los estudios

Guía CASPe para evaluar revisiones sistemáticas	Connock et al. 2008 (1)
A: ¿Son los resultados del estudio válidos?	
Preguntas de eliminación	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
Preguntas de detalle	
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	-
B. ¿Cuáles son los resultados?	
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuán precisos son los resultados?	-
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	TRIUMPH (16)
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	Sí
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	No
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	No
B. ¿Cuáles son los resultados?	
7.- ¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?	Variables principales subrogadas
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	-
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Sí
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	No

Guía CASPe para evaluaciones económicas	Connock et al. 2008 (1)	AWMGS (21)	Santos 2008 (22)
A: ¿Es válida esta evaluación económica?			
Preguntas de eliminación			
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ
¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?			
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	NO
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	NO	NO	NO
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	SÍ	SÍ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Análisis incremental medidas de resultados intermedias	Análisis incremental medidas de resultados intermedias	Análisis incremental medidas de resultados intermedias
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	NO	NO	NO
C. ¿Ayudarán estos resultados?			
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	SÍ	SÍ	SÍ
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ

Anexo IV. Sistema de puntuación de la escala FACIT-Fatigue (Versión 4)

La escala FACIT-Fatigue (1) 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

Anexo V. Escala EORTC-QLQ-C30 (Versión 3.0)

La escala *EORTC QLQ-C30* (40) 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			
Durante la semana pasada							
¿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

Referencias

- (1) 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.
- (2) Hernandez-Campo PM, Almeida J, Orfao A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(16):617-30.
- (3) Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009;373(9665):759-67.
- (4) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8.
- (5) Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol*. 2009;46(1 Suppl 1):S1-S16.
- (6) 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.
- (7) Richards SJ, Barnett D. The role of flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical laboratory. *Clin Lab Med*. 2007;27(3):577-90.
- (8) Scientific Discussion Soliris[®]. European Public Assessment Report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2007. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/H-791-en6.pdf>. [citado 24 Mar 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5oSpsvOSe>.
- (9) Ficha técnica Soliris[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2010. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/emea-combined-h791-es.pdf>. [citado 24 Mar 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5oSq3Q3Dy>.
- (10) Nuevos principios activos autorizados en 2007 (con acuerdo de precio en Enero-Diciembre 2007). Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/pdf/ppiosActivos2007.pdf>. [citado 29 Abr 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5pLpCBQ1R>.
- (11) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. 2009. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>.
- (12) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de revisiones sistemáticas. 2009. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf>. [citado 28 Oct 2008]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5buE1UJMZ>.

- (13) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para evaluaciones económicas. 2009. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. [citado 29 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en http://www.webcitation.org/5pLpTA8Gg_
- (14) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, *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.
- (15) Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, *et al.* Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(7):2559-65.
- (16) Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
- (17) Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, *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.
- (18) Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, *et al.* Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8.
- (19) Adverse Event Reporting System. Food and Drug Administration. 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>. [citado 18 Mar 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5oJw3fWPE>.
- (20) Anexo IV. Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento a implementar por los estados miembros. Conditions imposed on member states for safe and effective use. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2009. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/H-791-Annex-es.pdf>. [citado 24 Mar 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5oSqk9H2W>.
- (21) All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Eculizumab (Soliris®). 2009. Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Eculizumab%20%20%28Soliris%29%20FAR%20website.pdf>. [citado 29 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5pLq0Va1O>.
- (22) Santos B, Muñoz C, Muñoz N. Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2008. Disponible en: <http://www.sas.junta-andalucia.es/contenidos/publicaciones/datos/102/html/Eculizumab%20en%20hemoglobinuria%20parox%C3%ADstica%20nocturna.pdf>. [citado 30 Abr 2010].
- (23) Instituto de Estadística de Andalucía. Proyección de la población 2006-2070. Disponible en: <http://www.iea.junta-andalucia.es/proyecc/tablas/index.htm>. [citado 8 Abr 2010].
- (24) Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. 2009. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf. [citado 8 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5opXaUPPO>,

- (25) Orden de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. boletín Oficial de la Junta de Andalucía. 2005. Disponible en: <http://juntadeandalucia.es/boja/boletines/2005/210/d/updf/d28.pdf>. [citado 8 Abr 2010].
- (26) Memoria 2006. Servicio Andaluz de Salud. 2007. Disponible en: http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/286/pdf/MemoSalud2006_mod_pag9.pdf. [citado 8 Abr 2010].
- (27) Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102(10):3587-91.
- (28) Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
- (29) Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30-reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol*. 2000;39(4):477-84.
- (30) Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001;37(11):1345-51.
- (31) Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente a meningitis C. 2005. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/rvn/docs/MenC_MARZO_2006.pdf. [citado 30 Abr 2010].
- (32) Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;116-23.
- (33) Davis J. Eculizumab. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1609-15.
- (34) Danilov AV, Brodsky RA, Craigo S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res*. 2010;34(5):566-71.
- (35) Kelly R., Arnold L.M., Richards S.J., Hill C., Bomken C., Hanley J. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Haematologica*. 2009; 94 (Suppl. 2): 452 abs. 1114a.
- (36) Danilov AV, Smith H, Craigo S, Feeney DM, Relias V, Miller KB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res*. 2009;33(6):e4-e5.
- (37) De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de literatura. *Pharmacoeconomics. Span Res Artic*. 2007; 4(3): 97-107.
- (38) Appraising Orphan Drugs. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>. [citado 8 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5opvydg4J>.
- (39) Eculizumab. Indication: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2010. Disponible

en:http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf. [citado 9 Abr 2010]. Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5orH1fOI2>.

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

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 921 581 / Fax +34 955 923 572

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

