



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ECUZUMAB PARA EL
TRATAMIENTO DE CASOS DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA
NOCTURNA Y HEMOLISIS QUE REQUIEREN TRANSFUSIONES, NO
CANDIDATO A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Diciembre, 2018

 **EsSalud**

IETSI INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN
EsSalud



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 049-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE Eculizumab PARA EL TRATAMIENTO DE CASOS DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y
HEMOLISIS QUE REQUIEREN TRANSFUSIONES, NO CANDIDATO A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES
HEMATOPÓYETICOS

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de eculizumab para el tratamiento de casos de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemolisis que requieren transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.



LISTA DE ABREVIATURAS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
EA	Eventos adversos
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
Hb	Hemoglobina
HPN	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MAVE	Major vascular adverse events
MTS	Mejor terapia de soporte
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PMN	Polimorfonucleares
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SMC	Scottish Medicines Consortium
TE	Tromboembólicos





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: ECULIZUMAB.....	11
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	16
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	19
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	21
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES	34
VII. RECOMENDACIONES	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37





I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida causada por la mutación del gen PIG-A que impide la síntesis de una proteína de anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI) en la membrana celular. La ausencia de esta proteína evita la unión de las proteínas responsables de la activación del complemento (CD55 y CD59) que conduce a una activación descontrolada del complemento causante de la hemólisis y otras manifestaciones de la HPN.
- La presentación y curso clínico de la HPN es muy heterogénea y dependen del tamaño del clon, el porcentaje de células deficientes de GPI y enfermedad medular asociada. Así, se distinguen en tres tipos clínicos de HPN: la clásica, con una alta proporción de hematíes y polimorfonucleares deficientes de GPI; la asociada a otras hemopatías como la anemia aplásica o síndrome mielodisplásico; y la subclínica, con presencia de pequeños clones y porcentaje de células deficientes inferior al 1 %.
- La HPN con actividad hemolítica se caracteriza por hemólisis, anemia, astenia, espasmos esofágicos, disfunción eréctil, dolor abdominal recurrente, hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica y disminución de la calidad de vida de los pacientes. La mediana de la supervivencia de la HPN desde el diagnóstico se estima en 10 -15 años. La trombosis es la principal causa de mortalidad, seguida de complicaciones infecciosas y hemorragias.
- El trasplante alogénico de médula ósea es la única opción curativa, pero solo puede ser ofrecida a un grupo selecto de pacientes. Los pacientes reciben transfusiones sanguíneas para tratar la hemólisis sintomática y anticoagulantes para las complicaciones tromboembólicas. El eculizumab es un anticuerpo IgG monoclonal cuyo mecanismo de acción propuesto es la unión al factor humano C5, evitando así la activación de la vía del complemento y consecuentemente la hemólisis intravascular. Se debe destacar que ese producto farmacéutico no cuenta con registro sanitario en el Perú.
- Debido a que el uso de eculizumab incrementa el riesgo de infección por *Neisseria Meningitidis*, los pacientes deben ser vacunados contra la infección meningocócica. Sin embargo, la vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección y por ello todos los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos precoces de infección.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia disponible respecto a eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria



paroxística nocturna (HPN) y hemólisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La búsqueda de la literatura médica científica no identificó alguna guía de práctica clínica para el manejo de la HPN. En su lugar se identificaron una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) realizada por el consorcio Escoces, una revisión sistemática (RS) de Cochrane, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y dos estudios observacionales no controlados y a etiqueta abierta.

- Existe evidencia de moderada calidad de que, comparado con placebo, el uso de eculizumab reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas en pacientes con HPN y hemólisis activa, esta información proviene del único ECA (estudio TRIUMPH) realizado en pacientes con HPN. Este ECA incluyó una muestra pequeña de pacientes principalmente con HPN clásica y el tiempo de tratamiento fue de 6 meses para una enfermedad crónica de curso clínico heterogéneo.
- Aunque la calidad de vida fue evaluada en el estudio TRIUMPH, esta solo puede ser considerada de manera exploratoria, debido a que tal como lo describen los autores de este estudio, no se implementó un ajuste por múltiples comparaciones y por tanto tiene un elevado riesgo de error tipo I.
- El resto de estudios se trataron de estudios observacionales no controlados y realizados a etiqueta abierta y sin grupo de control. Aunque estos estudios reportaron desenlaces a mayor plazo como la incidencia de tromboembolismo, de insuficiencia renal y de sobrevida global (SG), su baja calidad metodológica reduce la confianza en sus resultados. A pesar de que los autores utilizaron controles históricos para hacer las comparaciones para comparar los eventos tromboembólicos (TE) y la sobrevida, estos presentan limitaciones.
- La labilidad de la evidencia en la cuantificación de los beneficios clínicos se reveló en el análisis económico presentado por el fabricante al comité de la *Scottish Medicines Consortium* (SMC), quien consideró que no era suficientemente robusto para la toma de decisiones y señalaron varias limitaciones e incertidumbres. Las probabilidades de cambio de estado de salud se derivaron de los estudios de baja calidad o de modelos. Los resultados de la razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) (que no fueron presentados debido a un acuerdo de confidencialidad con el fabricante) variaban demasiado según el supuesto asumido de la mortalidad asociada con HPN. Se debe destacar que los resultados no favorecieron al uso de eculizumab a pesar de las modificaciones implementadas, que incluyeron la exclusión de los costos por administración de eculizumab del 80 % de los pacientes y los del monitoreo de estos pacientes.

- No existe información apropiada para inferir cual es el daño relativo del uso de eculizumab respecto a placebo, sobre todo en los eventos adversos (EA) serios. El ECA reportó pocos EA serios, pero ese estudio solo duró seis meses. Las series observadas por mayor tiempo reportaron mayores proporciones de pacientes afectados por algún EA serio, alrededor del 45 % de los pacientes. Así, al no existir datos comparativos es difícil saber si eculizumab puede reducir la incidencia de EA serios como efecto directo de menores transfusiones sanguíneas o es igual o peor que placebo.
- En resumen, existe evidencia de moderada calidad que el uso de eculizumab disminuye el requerimiento de transfusiones sanguíneas en los pacientes con HPN y necesidad de ellas. Pero es incierto si este efecto se traduce en mejora de la calidad de vida de los pacientes o si reduce los eventos embólicos, principal causa de muerte de los pacientes. No hay información respecto a cambios en el uso de tratamiento concomitante, incluyendo anticoagulantes o corticoides, lo que impide saber si la menor frecuencia de transfusiones se refleja en cambios en el manejo clínico a corto plazo. El menor uso de transfusiones sanguíneas tampoco se tradujo en menor riesgo de sufrir de EA serios; incluso los estudios observacionales de mayor tiempo de duración reportaron tasas mayores de afectados por un EA serio. Las sugerencias de que el uso de eculizumab disminuía los eventos embólicos se basaron en comparaciones "pre-post" usando controles históricos y rodeados de múltiples limitaciones.
- Así, el balance riesgo beneficio de eculizumab en el tratamiento de la HPN no se puede establecer de manera consistente con la evidencia científica disponible al momento, ya que la ganancia clínica es mínima y presenta una frecuencia de eventos adversos serios incierta. La magnitud de los beneficios clínicos mostrados de reducción del requerimiento de transfusiones sanguíneas sin cambios claros en la calidad de vida y reducción de complicaciones o de daños, de esta enfermedad crónica y altamente heterogénea, no garantiza importantes beneficios en la salud de la población asegurada. En consecuencia, la ganancia en beneficio de eculizumab no justifica la alta inversión que supone la implementación de su uso en EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de eculizumab en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y hemolisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y hemolisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Hugo Ríos Díaz, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de eculizumab según la siguiente pregunta PICO:

P	Pacientes adulto con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemolisis y anemia severa requirente de transfusiones
I	Eculizumab
C	Placebo o mejor terapia de soporte
O	Lograr independencia de transfusiones Mejorar calidad de vida Mejorar sobrevida global

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes adulto con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemolisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
I	Eculizumab
C	Mejor terapia de soporte ¹ o placebo
O	Numero de transfusiones Calidad de vida Eventos adversos

¹ Transfusiones sanguíneas, suplemento con ácido fólico o hierro, inmunosupresores.



B. ASPECTOS GENERALES

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal² adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas. Es causada por una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X y que codifica una proteína de anclaje en la membrana celular: glicosilfosfatidilinositol (GPI). Consecuentemente, se produce una proteína de anclaje GPI defectuosa, a la cual dos proteínas esenciales de la vía del complemento no pueden fijarse a ella: CD55 y CD59. Esto conduce a una activación descontrolada del complemento causante de la hemólisis y otras manifestaciones de la HPN.



La HPN es una enfermedad de frecuencia rara. La incidencia de enfermedad clínicamente importante reportada está en el rango de 1 a 10 casos por un millón de personas, aunque esta podría estar subestimada ya que muchos casos no son diagnosticados (Borowitz 2010). La HPN afecta principalmente a los adultos, aunque se han reportado casos en la infancia (Curran 2012). La edad mediana de presentación es 30 años (Schrezenmeier 2014). Tanto mujeres como hombres son afectados por igual ya que la mutación se adquiere en células somáticas y no germinales, como las células hematopoyéticas, las cuales solo usan un cromosoma X (Dacie 1972).



La HPN está asociada con un amplio espectro de manifestaciones clínicas (Brodsky 2014). En general, la gravedad de la clínica se cree está correlacionada con el tamaño del clon en pacientes no tratados, aunque algunos pacientes pueden ser asintomáticos a pesar de tener un clon grande (Moyo 2004). La presentación clínica inicial con frecuencia es una anemia hemolítica no explicada y asociada a múltiples síntomas, incluyendo fatiga, ictericia y orina oscura (roja/rosada/negra). En algunos pacientes, la función disminuida de la médula ósea puede exacerbar la anemia y causar otras citopenias. Otra presentación de la HPN es la trombosis en una localización atípica como las venas abdominales o cerebrales.

La trombosis es la causa principal de muerte en los pacientes con HPN, llegando a representar aproximadamente el 40 a 67 % de las muertes cuya causa se conoce. A pesar de no ser un síntoma frecuente de presentación de la enfermedad (5 % de la incidencia en un estudio) (Dacie 1972), eventualmente puede darse hasta en el 40 % de los pacientes (Pu 2011). La trombosis usualmente compromete el sistema venoso en vez del arterial, pero ambos tipos se han reportado (venoso y arterial) (Pu 2011). Se ha reportado que en los casos de un clon grande (más del 50 % de los granulocitos de la HPN) están asociados con un riesgo incrementado de trombosis. La trombosis venosa ocurre con frecuencia en las venas hepáticas, portales, mesentéricas, de la dermis y cerebrales (Hill 2013 y Zhao 2013). La revisión de los casos reportados de trombosis ocurrió principalmente en la zona abdominal (aproximadamente las dos terceras partes

² "Un clon es un grupo de células idénticas con un ancestro común inmediato. Es decir, todas las células provienen de una única célula".



de los pacientes con trombosis), seguido por las cerebrales (10 al 20 %) y otras localizaciones (eg, piel y extremidades inferiores) (Araten 2005 y Moyo 2004).

El diagnóstico se basa en la citometría de flujo de los glóbulos rojos y polimorfonucleares (PMN). Mediante esta técnica se cuantifican las poblaciones deficientes de GPI, con el cual se puede estimar el tamaño del clon. También se realiza un examen de la médula ósea. En pacientes con HPN se pueden detectar tres tipos de hematies o PMN. 1) Tipo I (normales), 2) Tipo II presenta deficiencia parcial de proteínas GPI y 3) Tipo III que es completamente deficiente en proteínas GPI. La cuantificación del clon deficiente de proteínas puede verse alterada por transfusiones o hemólisis. Por ello se prefiere la cuantificación del clon de PMN ya que proporciona mayor información que el análisis del clon de eritrocitos de HPN. Desde el punto de vista clínico se ha establecido tres subgrupos de HPN:

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 hematies tipo III (deficiencia completa de GPI). 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 %.

En algunos casos de HPN, se puede conseguir la cura con el trasplante de médula ósea alogénica, aunque este procedimiento no está exento de morbimortalidad (Peiffault 2012 y Saso 1999) y no es apropiado para todos los pacientes. El manejo tradicional de la HPN se limita al uso de medidas de soporte como las transfusiones sanguíneas y la terapia anticoagulante. Los pacientes asintomáticos con un clon de HPN pequeño, actualmente no son considerados elegibles para tratamiento. Los pacientes con anemia sintomática son generalmente tratados con transfusiones sanguíneas repetidas. Los pacientes también reciben suplementos de hierro y ácido fólico. Los pacientes que reciben múltiples transfusiones pueden recibir deferoxamina para evitar daño hepático debido a sobrecarga de hierro. También se utiliza eritropoyetina como una alternativa de las transfusiones. Se ha propuesto también el uso de corticoides y/o andrógenos en episodios agudos de hemólisis. Para evitar la incidencia de trombosis se usan anticoagulantes como la warfarina y heparina de bajo peso molecular.

El eculizumab es un agente cuyo mecanismo de acción es la prevención de la activación del sistema de complemento, evitando así la hemólisis intravascular. El presente



dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y hemólisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: Eculizumab

Eculizumab (Soliris® Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT, USA), es un anticuerpo humanizado monoclonal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 previniendo que se divida en C5a y C5b, y de esta manera impide la formación del complejo de ataque de la membrana (Schrezenmeier 2012; Weitz 2012).



En 2007 tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el uso de eculizumab para el tratamiento de pacientes con HPN (FDA y EMA 2007). El régimen recomendado consiste en la infusión de 600 mg una vez por semana por 4 semanas, seguido de 900 mg en la quinta semana. Después, se administran dosis de mantenimiento con 900 mg cada dos semanas.

Los EA más frecuentemente reportados con eculizumab fueron fiebre, cefalea, dolor de espalda, nasofaringitis, infecciones urinarias, infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales, náuseas, fatiga, síncope, hipertensión maligna, reacciones a la infusión del medicamento y rash descamativo con riesgo inminente de muerte (Dmytrijuk 2008; Knoll 2008).



Eculizumab bloquea la activación terminal del complemento, por lo que los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones, especialmente por bacterias encapsuladas (FDA 2007). Así, el uso de eculizumab incrementa el riesgo de infecciones serias por meningococo (septicemia, meningitis). Se han reportado casos de infecciones meningocócicas fatales o con riesgo inminente de muerte, en pacientes tratados con eculizumab. Por ello, se recomienda administrar la vacuna polivalente meningocócica dos semanas antes de recibir la primera dosis con eculizumab. No obstante, a pesar de que la vacunación reduce el riesgo de infecciones meningocócicas, este no se elimina por completo. En los estudios clínicos se observó que dos de 196 pacientes con HPN desarrollaron infecciones meningocócicas serias mientras recibían tratamiento con eculizumab. Ambos pacientes habían sido vacunados (FDA 2007).

En el Perú, eculizumab no cuenta con registro sanitario según última revisión en la página web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) - Perú y tampoco se ha encontrado algún precio registrado para este medicamento. Por ello, se tomarán los costos reportados en las evaluaciones de ETS identificados y considerando el régimen recomendado.

Costo estimado por el SMC

Medicamento	Régimen	Costo por año en libras (£)		Equivalente en Soles (S)	
		Primer año:	Siguiente año:	Primer año:	Siguiente año:
Eculizumab	600 mg IV ^a una vez por semana durante 4 semanas seguido por 900 mg IV en la semana 5 y luego 900 mg IV cada 2 semanas	252,000		1'073,455	
			245,700		1'046,618

^aIV: intravenoso

Fuente: Scottish Medicines Consortium, Eculizumab 300 mg/30mL via concentrate for solution for infusion (Soliris) SMC NO 1130/16. March 2016



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de eculizumab para el tratamiento de casos de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemolisis que requieren transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Esta búsqueda se realizó utilizando los metabuscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.



C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Eulizumab:** eculizumab, soliris, alexion, Antibodies, Monoclonal.
- **Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemoglobinuria, paroxysmal.

² Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de eculizumab para el tratamiento de casos de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemolisis que requieren transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Guías de práctica clínica

No se identificaron GPC para esta enfermedad

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2016. Eculizumab 300 mg/30mL via concentrate for solution for infusión (Soliris) SMC N0 1130/16.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Marti-Carvajal et al., 2014 - Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Estudios primarios

Ensayos clínicos aleatorizados

- Hillmen et al., 2006 - The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (estudio TRIUMPH).

Estudios observacionales de extensión no controlados

- Brodsky et al., 2008 - Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (estudio SHEPHERD).
- Hillmen et al., 2007 - Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
- Hillmen et al., 2013 - Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Scottish Medicines Consortium - 2016. Eculizumab 300mg/30mL via concentrate for solution for infusión (Soliris) SMC N0 1130/16

En esta ETS no se recomendó el uso de eculizumab para el tratamiento de HPN en adultos y niños. Después de considerar toda la evidencia y los relatos de pacientes y médicos tratantes, el comité del SMC (consorcio Escocés de medicamentos) no aceptó el uso de eculizumab en el sistema sanitario de Escocia. A pesar de que el SMC aceptaba un cierto grado de incertidumbre en la eficacia clínica, concluyó que el análisis económico no era suficientemente robusto y eculizumab no era costo efectivo para ser implementado en su sistema de salud.

Eficacia clínica

La evidencia respecto a la eficacia clínica de eculizumab en pacientes con HPN provino del único ECA controlado con placebo (estudio TRIUMPH) y de 26 semanas de duración, un ensayo abierto, sin grupo de comparación y de 52 semanas de duración (estudio SHEPHERD) y un estudio de extensión a etiqueta abierta, no controlado, en los pacientes de estos dos estudios descritos y de uno de fase II pequeño (n=11) (estudio E05-001). Estos estudios serán descritos en mayor detalle en la sección de estudios primarios.

Luego de la evaluación respecto a la eficacia clínica, el comité del SMC consideró que existía evidencia de que eculizumab ofrece un beneficio en pacientes con hemólisis y síntomas indicadores de actividad de enfermedad. En el estudio TRIUMPH se observó que eculizumab, comparado con placebo, redujo la tasa de hemólisis y el requerimiento de las transfusiones sanguíneas en los pacientes dependientes de transfusiones. No existen datos de ensayos aleatorizados sobre el efecto de eculizumab en la sobrevida global (SG) o en la tasa de trombosis, una de las complicaciones serias de la HPN y la principal causa de muerte de los pacientes. La información procedente de los estudios no controlados sugería que eculizumab podría reducir la incidencia de trombosis y daño renal en pacientes con HPN.

Análisis costo-efectividad

El fabricante brindó un análisis de costo-efectividad comparando eculizumab con mejor terapia de soporte (MTS). En la evaluación económica la MTS se limitó a las transfusiones sanguíneas, otras terapias descritas y requeridas no fueron costeadas e incluyen a corticoides, terapias inmunosupresoras, tratamientos para la enfermedad renal crónica, la hipertensión pulmonar, daño gastrointestinal y dolor. En el modelo de Markov implementado, los pacientes entraban en uno de dos estados: HPN sin trombosis (68 %) o HPN con trombosis previa (32 %). Los pacientes podían progresar





a cinco estados de salud: HPN y trombosis inicial, HPN y trombosis subsecuente, HPN e insuficiencia renal terminal, HPN, trombosis y e insuficiencia renal terminal y muerte.

Las informaciones para las probabilidades de progresión entre estos estados de salud fueron tomadas de estudios de baja calidad con diseños de pre-post y con datos históricos. Se asumió que eculizumab reducía la incidencia de trombosis de 11 eventos por 100 pacientes-años a 2, una reducción relativa del 82 %. Una vez que un paciente con MTS tenía un evento tromboembólico (TE), se asumía que el riesgo era 5 veces mayor de tener una trombosis comparado con no haber tenido. Se asumió que el daño renal terminal mejoraba en un 25 % usando eculizumab y que este provenía del ensayo TRIUMPH, (esto constituye un error porque este desenlace no fue evaluado en este ECA). El modelo no incluyó otras complicaciones de la HPN como la hipertensión pulmonar, el dolor gastrointestinal y otros. Se explicó que las omisiones se debieron a falta de información de las probabilidades y costos para estas condiciones.



Las tasas de mortalidad fueron estimadas como una función derivada de la mortalidad de la población general ajustada por edad, la mortalidad por exceso relacionado con insuficiencia renal terminal y el exceso de mortalidad por HPN. El exceso de mortalidad por trombosis o relacionado por insuficiencia renal provino de estudios realizados en poblaciones que tenían otra enfermedad y no HPN, por lo que no reflejarían la tasa de mortalidad de las poblaciones con HPN. Las tasas de mortalidad de MTS fueron justadas usando un factor de exceso de mortalidad por HPN para predecir una expectativa de vida de 12.5 años, en base a tres estudios que reportaron una sobrevida estimada entre 10 y 15 años. Las utilidades se calcularon a partir de datos de las puntuaciones del EORTC QLQ-C30 recogidos a las 26 semanas del ECA. Estos fueron transformados en puntuaciones EQ-5D usando un modelo de regresión. Se asumió una diferencia de 0.233 entre eculizumab y MTS.



Respecto a los costos, solo se incluyeron los costos de adquisición de 26 inyecciones al año de eculizumab, pero no los de administración, debido a que el fabricante asumió que el 80 % de los pacientes sería reclutado por el programa de cuidados domiciliarios auspiciado por ellos mismo y que cubriría los costos de administración. Se incluyeron los costos adicionales de la vacuna, pero no los relacionados con el monitoreo de los pacientes en el grupo de eculizumab. Debido a un acuerdo de con el fabricante no se publicaron los resultados de los ICER. En este documento solo se informó que usando el régimen de 600 mg por infusión intravenosa (IV) una vez por semana por las primeras cuatro semanas seguido de 900 mg por infusión IV en la quinta semana y luego 900 mg cada 2 semanas, el costo solo del medicamento era de £ 252.000 en el primer año y £ 245.700 por cada siguiente año. Estos costos equivaldrían a S/. 1,083.600 en el primer año y 1,056,510 por cada año de tratamiento adicional de tratamiento.

Decisión final de SMC

Según el comité del SMC el fabricante no presentó un análisis económico suficientemente robusto, además que las justificaciones de los costos del tratamiento en

relación a los beneficios en salud no fueron suficientes para ser aceptados por el SMC. El comité del SMC señaló varias limitaciones e incertidumbres en la evaluación económica que realizó el fabricante de eculizumab.

Primero, que existía incertidumbre en el supuesto de que la mortalidad adicional asociada con HPN reducía la expectativa de vida a 12.5 años, siendo este un factor clave en la predicción de los beneficios, significando que cualquier variación de la expectativa de vida modificaba substancialmente los resultados de los costos incrementales por años de vida ganados. Los autores no presentaron estos valores por tener un acuerdo de confidencialidad y comercial con el fabricante.

Segundo, los eventos clínicos usados en el brazo de mejor tratamiento de soporte no procedían del estudio de extensión a mayor plazo, sino que fueron informados a partir de estudios observacionales. Los datos modelados a partir de esta información eran más pesimistas comparados con los datos del estudio de extensión. Así, el modelo predecía que la mortalidad y los eventos TE a los 5.5 eran superiores a los del estudio de extensión. En el estudio de extensión, el 96.4 % de los pacientes no habían sufrido de un evento de TE comparado con el 90.4 % del modelo y el 2.4 % había muerto comparado con el 3.1 % en el modelo.

Tercero, el único recurso del mejor tratamiento de soporte que el tratamiento con eculizumab redujo fueron las transfusiones sanguíneas. No se asumió ningún beneficio de las pocas complicaciones relacionados con hipertensión pulmonar, dolor abdominal y problemas gastrointestinales. El SMC considero que estos supuestos eran conservadores y que esta postura no captó otros posibles impactos del tratamiento como la hipertensión pulmonar o daño gastrointestinal.

Aunque el SMC estaba consciente de la gran incertidumbre del análisis de costo efectividad para una enfermedad rara sin otras opciones, concluyó que los costos del tratamiento en relación a los beneficios en salud no estaban justificados, motivo por el cual no se aceptó el uso de eculizumab en el sistema de salud de Escocia.

Llama la atención que incluso con supuestos incluidos en el análisis económico que favorecerían a eculizumab, los resultados no lo fueron. En este análisis se excluyeron varios costos en el grupo de eculizumab como los costos asociados a la administración del medicamento ya que el fabricante auspiciaba un programa de administración domiciliaria, tampoco se incluyeron los costos derivados de las evaluaciones de monitoreo de los pacientes. Aun así, con estas modificaciones y con supuestos de beneficios clínicos derivados de estudios de baja calidad metodológica, los realizadores de esta ETS consideraron que los ICER no representaban una inversión costo efectiva de los recursos y por ello no se aceptó el uso de eculizumab en pacientes con HPN.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Marti-Carvajal et al., 2014 - Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Esta RS Cochrane tuvo como objetivo evaluar los beneficios clínicos y daños de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN.

Solo se incluyeron ECA en pacientes con diagnóstico confirmado de HPN que hubieran comparado eculizumab versus placebo o con otro tratamiento, incluyendo mejor terapia de soporte. El desenlace primario evaluado en esta RS fue la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, medida en la población por intención a tratar. Los desenlaces secundarios fueron muerte por cualquier causa, calidad de vida, eventos tromboembólicos fatales y no fatales, transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide, y eventos adversos (serios y no serios). Se define como EA serio a cualquier evento que ocurre a cualquier dosis y resulta en muerte, amenaza de muerte, requiere hospitalización o prolongación de la misma, discapacidad significativa o persistente.

De los 14 estudios identificados solo uno era un ECA (estudio TRIMPH), el resto eran reportes de casos. El estudio TRIUMPH que fue auspiciado por la compañía fabricante del medicamento no midió la supervivencia global y varios desenlaces de interés en esta RS. No hubo información respecto a la transformación al síndrome de mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, y desarrollo y recurrencia de anemia aplásica.

El estudio TRIUMPH 2006 será descrito en mayor detalle en la sección de estudios primarios. Brevemente, este estudio comparó eculizumab (infusiones de 600 mg cada semana por 4 semanas, seguido de una semana después de 900 mg y luego dosis de mantenimiento de 900 mg cada 2 semanas) con placebo. Se incluyeron 87 pacientes con una edad promedio de 41 años (rango: 20-85). Más de la mitad (59%) de los pacientes eran mujeres. El estudio se realizó desde octubre 2004 hasta junio 2005 y el tiempo de seguimiento fue hasta las 26 semanas.

Resultados

Mortalidad por cualquier causa: ningún paciente murió durante el desarrollo del estudio. La muestra pequeña no permitió hacer alguna inferencia acerca de la calidad de la evidencia.

Calidad de vida: medida con (EORTC QLQ-C30) cuya escala va de 0 a 100 (una puntuación mayor significa mejor desenlace), el cambio promedio del puntaje respecto al basal en el grupo de control fue de -0.85 y en el de intervención fue 14.9 más (8.25-30.55). Los revisores calificaron este desenlace como de baja calidad debido a limitaciones en el diseño y realización del estudio. La evaluación del desenlace se hizo de manera abierta (desenlace subjetivo) y hubo atrición (pérdida de pacientes en los grupos comparados). Además, hubo imprecisión en los estimados debido al pequeño



tamaño de la muestra (87 pacientes), que resulta en intervalos de confianza amplios, sugiriendo cambios moderados a importantes en la calidad de vida.

Eventos adversos serios: riesgo relativo (RR) 0.45 (0.15 – 1.37) baja calidad debido a imprecisión, baja tasa de eventos adversos (13 en total) resultando en intervalos de confianza amplios; la calidad se bajó dos niveles debido a imprecisión muy seria.

Independencia de transfusiones: RR con la intervención 46.02 (2.88 – 735.53) este desenlace fue evaluado como de calidad moderada. Se asumió que el riesgo de independencia de transfusiones en el grupo control era de 20 por 1000 (riesgo de 2 %). Se bajó un punto debido a imprecisión (valores muy amplios).

Abandonos por cualquier razón: RR 0.20 (0.05-0.88) calidad moderada, bajó un nivel por imprecisión y baja tasa de eventos (12 en total) resultado en intervalos amplios.



Los autores de esta RS señalaron los siguientes riesgos de sesgos del ECA TRIUMPH. Aunque se reportó que el estudio TRIUMPH 2006 era doble ciego, no se describió el método de cegamiento que asegurara un enmascaramiento apropiado de pacientes y evaluadores, por lo que los revisores Cochrane señalaron que el riesgo de sesgo por falta de cegamiento era incierto, afectando principalmente a los desenlaces subjetivos como la calidad de vida y la fatiga, por lo que la evidencia bajó un nivel para estos desenlaces. Hubo datos incompletos, por lo que el riesgo de atrición fue considerado alto. En el estudio TRIUMPH se perdió el 14 % de los participantes y hubo un desbalance del 18 % entre los grupos. En el grupo de eculizumab se perdió el 5 % (2 de 43 pacientes) debido a embarazo y el centro de investigación siguió a estos pacientes desde sus casas. Pero, en el grupo placebo se perdió al 23 % (10 de 44 pacientes) debido a que ellos percibieron falta de eficacia. Por último, se consideró que existe un alto riesgo selectivo debido a que el estudio TRIUMPH 2006 no evaluó varios desenlaces clínicos considerados relevantes para los revisores y probablemente si se haya recolectado información respecto a ellos. El estudio no reportó información respecto a transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, así como tampoco el desarrollo o recurrencia de anemia aplásica.



Los autores de esta RS concluyeron que el uso de eculizumab se asoció con una mayor proporción de pacientes con independencia de transfusiones y reducción de la fatiga con pocos abandonos y sin aumento de eventos adversos (serios y no serios). Sin embargo, el ensayo no evaluó la supervivencia global, incluyó solo a pacientes con HPN clásico en menos de 100 pacientes y tuvo un riesgo alto a incierto en varios dominios. De estas limitaciones se desprenden tres problemas: primero, la validez externa se restringe solo a pacientes con HPN clásica; segundo, el bajo número de participantes trae consigo un riesgo de error aleatorio (debido al azar) esto también es conocido como error tipo I (error alfa) y error tipo II; tercero, el estudio TRIUMPH tuvo un alto riesgo de errores sistemáticos (es decir una sobrestimación de los beneficios – resultados de falsos positivos - y una infraestimación de los daños – falsos negativos). Por todo ello, la exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia es pobre debido a los hallazgos espurios.



La calidad de la evidencia respecto a eculizumab en pacientes con HPN es de moderada a baja debido a limitaciones en el diseño y desarrollo del estudio, así como la imprecisión de algunos de sus estimados de efectos. El cegamiento incierto de la evaluación de los desenlaces y la alta atrición debido a la percepción de falta de eficacia en los pacientes del grupo placebo del estudio TRIUMPH 2006 puede haber sesgado las diferencias observadas en las puntuaciones de la calidad de vida y fatiga. También se bajó un nivel para el resto de los eventos. Los revisores recomendaron la realización de ECA de mayor calidad metodológica y de mayor potencia que evalúen la sobrevida, los eventos TE, la transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda, la recurrencia de anemia aplásica y eventos adversos.



La evidencia de los beneficios y daños de eculizumab en pacientes con HPN es limitado. Los resultados se basan en un ensayo pequeño auspiciado por el fabricante y con alto riesgo de sesgos. Aunque el estudio reportó que ningún paciente falleció durante el desarrollo del estudio, no hay información al respecto para desenlaces clínicos relevantes como los eventos TE no fatales, transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda y desarrollo de recurrencias de anemia aplásica. Además, es incierta la información sobre el perfil de seguridad.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS



ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

Hillmen et al., 2006 - The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (estudio TRIUMPH)

Este fue un ECA, doble ciego, que comparó eculizumab con placebo en 87 pacientes con HPN en estabilizar los niveles de hemoglobina (Hb) sin requerimiento de transfusiones o disminuir el número de transfusiones de glóbulos rojos, durante un tiempo de seguimiento de 26 semanas (6 meses).

Se incluyeron adultos que habían recibido al menos cuatro transfusiones durante los 12 meses anteriores, que tuvieran una proporción del 10 % de eritrocitos tipo III de HPN (ausencia completa de proteína GPI), y con niveles de plaquetas de al menos 100,00/mm³ y de LDH al menos 1.5 del valor límite superior). Se permitió la administración concomitante con eritropoyetina, inmunosupresores, corticosteroides, cumarínicos, heparinas de bajo peso molecular. Todos los pacientes fueron vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

Los pacientes elegibles fueron observados por 13 semanas. Los pacientes que no requerían de una transfusión durante el periodo de observación fueron considerados no elegibles. Si el paciente recibía una transfusión por tener Hb \leq 9g/dL con síntomas, o

por tener $Hb \leq 7$ g/dL con o sin síntomas, entonces era elegible para participar en el estudio.

Se excluyeron a los pacientes que tenían las siguientes condiciones: recibían transfusiones con niveles de $Hb > 10.5$ g/dL antes de la transfusión durante los 12 meses previos, tenían alguna deficiencia del sistema de complemento, tenían una infección bacteriana activa o historia de enfermedad meningocócica, o habían sido sometidos a un trasplante de médula ósea.

Se establecieron dos objetivos primarios: 1) la estabilización de los niveles de Hb , definida como el valor de Hb que se mantuvo por encima del nivel que indicaba transfusión, en ausencia de transfusiones durante el periodo de las 26 semanas y 2) el número de unidades de glóbulos rojos transfundidos durante ese periodo.

Los objetivos secundarios incluyeron la independencia de transfusiones; hemólisis medida por el valor de deshidrogenasa láctica, calidad de vida, cambios en el nivel de la fatiga, los niveles de deshidrogenasa láctica y presencia de trombosis. La calidad de vida y la fatiga se evaluaron usando los instrumentos QLQ-C30 y FACIT-Fatigue, respectivamente. Todos estos análisis no fueron ajustados por múltiples análisis, es decir no hubo control de error tipo I, por lo que solo pueden ser considerados como exploratorios.

Se aleatorizaron 87 pacientes a recibir ecuzumab (43 pacientes) o placebo (44 pacientes). Los pacientes recibieron 600 mg de ecuzumab o placebo cada semana (± 2 días) por 4 semanas, seguido de una semana (± 2 días) de 900 mg de ecuzumab o placebo, y luego dosis de mantenimiento con 900 mg de ecuzumab o placebo cada 2 semanas (± 2 días) hasta la semana 26.

Resultados

Sobrevida global: este estudio no evaluó este desenlace, pero la publicación principal de este estudio no reportó muertes durante los 6 meses que duró el estudio.

Descontinuaciones del estudio (pérdidas): hubo un desbalance en las proporciones de pacientes perdidos y en las razones de ello entre los grupos comparados. De los 87 pacientes aleatorizados, 12 pacientes descontinuaron o abandonaron el estudio (14 %). Dos pacientes (5 %) en el grupo de ecuzumab no completaron el estudio (uno debido a dificultad para acudir al centro y otro por embarazo), y diez pacientes (23 %) en el grupo placebo descontinuaron las infusiones debido a que percibieron falta de eficacia, pero permanecieron en el estudio y fueron incluidos en los análisis. Las pérdidas fueron mayores en el grupo de placebo con una diferencia de 18 %, y las razones de las mismas difirieron entre los grupos.

Estabilización de la hemoglobina: al final del periodo de tratamiento de 26 semanas (6 meses) el 49 % de los pacientes del grupo de ecuzumab (21 de 43) tuvieron niveles de Hb que permanecieron por encima del punto pre-especificado (mediana de 7.7/dL).



para ambos grupos) en ausencia de transfusiones, comparado con ningún paciente que lograra este desenlace en el grupo de placebo ($p < 0.001$ de la comparación entre grupos).

Número de unidades de Glóbulos Rojos transfundidos: durante 6 meses se transfundieron 482 unidades de glóbulos rojos (GR) en el grupo placebo y 131 en el de eculizumab. El promedio del número de unidades de GR transfundido durante las 26 semanas que duró el estudio fue 3.0 ± 0.7 y 11.0 ± 0.8 , en el grupo de eculizumab y placebo, respectivamente ($P < 0.001$, para la comparación entre los grupos).

Calidad de vida

Los puntajes en la mayoría de las sub-escalas del instrumento EORTC QLQ-C30 favorecieron al grupo de eculizumab, comparado con el de placebo. Sin embargo, debido a la falta de control del error tipo I por múltiples comparaciones, estos resultados solo pueden ser considerados de manera exploratoria.

Efectos adversos serios

Ningún paciente falleció durante el estudio. Los autores reportaron más pacientes afectados de EA serios en el grupo de placebo que en el de eculizumab: 9 de 44 (20 %) en el grupo de placebo y 4 de 43 (9 %) en el de eculizumab. Los EA serios principales fueron infecciones y exacerbación de la enfermedad. En el grupo de placebo se reportaron 3 casos de exacerbación de la HPN comparado con un caso en el grupo de eculizumab. Cuatro casos de infección en el grupo de placebo comparado con un caso en el de eculizumab. El corto periodo de seguimiento del estudio impide tener un conocimiento claro del perfil de daño de eculizumab en pacientes con HPN.

Eventos adversos generales

No se reportaron el total de eventos adversos por grupo de tratamiento. Los autores solo señalaron los EA más frecuentes. Tampoco se encontró esta información en la página de govtrials. Por lo tanto, existe un reporte selectivo de los efectos de daño. Los EA más comúnmente reportados en el grupo de eculizumab, comparado con placebo, fueron cefalea (44 % vs 27 %), nasofaringitis (23 % vs 18 %), tos (12 % vs 9 %), dolor espalda (19 % vs 9 %) y náuseas.

Este ECA de corta duración mostró que el uso de eculizumab, respecto a placebo disminuyó significativamente el requerimiento de transfusiones sanguíneas. Pero, no hubo evidencia debido al diseño del estudio de que esta disminución impactara positivamente el resto de desenlaces clínicos relevantes. Por ejemplo, debido al corto tiempo no se pudo evaluar si la incidencia de eventos TE, principal causa de muerte de los pacientes con HPN, disminuye a consecuencia de este menor requerimiento de transfusiones. Es incierto también que esta intervención mejore la calidad de vida, ya que este desenlace no se evaluó correctamente ajustando por el error tipo I.





Además, se debe señalar que el estudio TRIUMPH 2006 no dio información respecto al uso de medicamentos concomitantes, incluyendo uso de anticoagulantes (warfarina o heparinas) y corticoides disminuyó con el uso de eculizumab. Se debe precisar que según el documento de EPAR EMA, el uso de anticoagulantes, antes del estudio, para los grupos de placebo y eculizumab eran de 45.5 % y 55.8 %, respectivamente; valores superiores a los descritos en la publicación de Hillmen et al., 2006 (25 % y 49 %) (EPAR evaluación SOLIRIS 2007). Este estudio no reportó todos los efectos de daño, describiendo únicamente a los EA más frecuentes en cada grupo.

ESTUDIOS NO CONTROLADOS



Brodsky et al., 2008 - Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (estudio SHEPHERD)

Este fue un ensayo abierto y sin brazo de control que incluyó a 97 pacientes adultos con HPN. El objetivo fue examinar los daños y la eficacia en un tiempo de 52 semanas. El desenlace primario de daño fue el registro de los eventos adversos (incluido la trombosis) y el de eficacia fue el área bajo la curva del nivel de LDH. Los desenlaces secundarios fueron la fatiga, medida con el instrumento FACIT-Fatigue, los cambios respecto al basal del LDH y la calidad de vida medida con el instrumento EORTC QLQ-C30.



Los pacientes incluidos tuvieron requerimiento de al menos una transfusión sanguínea en los dos años previos (menor requerimiento que los pacientes incluidos en el estudio TRIUMPH). La tercera parte de ellos tenían HPN tipo III, medido por citometría de flujo, el nivel de plaquetas era $\geq 30 \times 10^9/L$ y el nivel de LDH ≥ 1.5 veces el valor normal superior. Se excluyeron a los pacientes con deficiencia del complemento, una infección bacteriana activa o recibieron un trasplante de médula ósea previo. Todos los pacientes fueron vacunados contra *Neisseria meningitidis* al menos dos semanas antes de recibir la primera dosis de eculizumab. Durante el periodo de las 52 semanas (un año), los pacientes recibieron transfusiones sanguíneas según indicación médica. Los pacientes recibieron eculizumab usando el mismo régimen descrito en el estudio TRIUMPH.

Los eventos trombóticos fueron categorizados usando las categorías de los eventos adversos vasculares principales (MAVE, por sus siglas en inglés *major vascular adverse events*). Los investigadores no cegados se encargaron de registrar los eventos adversos en cada visita para recibir la dosis de eculizumab, y ellos también catalogaron su severidad y decidieron si estaban relacionados con el medicamento.

La hemólisis se evaluó mediante la medición de los niveles de LDH en múltiples puntos temporales durante el estudio. El requerimiento de transfusiones durante las 52

semanas se comparó con el requerimiento durante el año previo. Se midieron los cambios en la proporción de los glóbulos rojos de HPN.

Resultados

Numero de transfusiones

El promedio del número de paquetes globulares transfundidos se redujo en 52 %, de 12.3 ± 1.25 unidades por paciente pre-tratamiento (durante el año previo a recibir tratamiento con eculizumab) a 5.9 ± 1.06 unidades por paciente durante el estudio ($p < 0.001$).

Calidad de vida

Aunque se menciona el promedio de cambio de las puntuaciones respecto al basal, no se reportan las tasas de respuesta de los pacientes al instrumento con el que se midió este desenlace (EORTC QLQ-C30). Para la escala de estado de salud global el promedio de cambio, respecto al basal fue 19.7 ($p < 0.001$). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las 5 subescalas funcionales y en la mayoría de las subescalas de síntomas. Sin embargo, se debe recordar que este ensayo fue abierto, lo cual disminuye la confianza en sus resultados, además que los autores no describieron las tasas de respuestas a los cuestionarios en el tiempo que duró el estudio, información que ayuda a la interpretación de los resultados.

Eventos adversos serios

Se reportaron un total de 44 EA serios en 97 pacientes (45 % de pacientes afectados con al menos un EA serio), pero los autores no reportaron el número de pacientes afectados o la naturaleza y distribución de estos EA serios. Los autores, en cambio, se limitaron a describir únicamente los 7 casos de los 44 (16 %) que ellos consideraron que estaban relacionados con el tratamiento. Es necesario brindar toda la información observada en un estudio, más aún si se trata de efectos de daño.

No se reportaron nuevos casos de anemia aplásica, síndrome mielodisplásico o malignidades hematológicas durante el tratamiento con eculizumab.

Infecciones

Se reportaron un total de 277 infecciones en 89 pacientes durante las 52 semanas, lo cual se traduce en que el 92 % de los pacientes sufrió al menos una infección, y un paciente sufrió un promedio de 3 infecciones durante un año de tratamiento con eculizumab. Los autores reportaron que la mayoría de las infecciones (98.9 %) eran leves a moderadas en intensidad. Siete infecciones fueron consideradas como serias que ocurrieron en 6 pacientes: tres eventos de pirexia, una de colangitis, una endometritis, una pielonefritis y una infección viral.

Eventos adversos generales

Ocurrieron dos eventos de trombosis: un caso de tromboembolismo pulmonar y uno de trombosis venosa profunda.

ESTUDIOS CON ANÁLISIS SECUNDARIOS

Hillmen et al., 2007 - Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

En este reporte, se examinaron los efectos a mayor plazo del uso de eculizumab sobre los eventos tromboembólicos (TE). Este estudio es una extensión en el que se incluyeron a pacientes de tres estudios anteriores (n=195).

El número de eventos de TE y las tasas de incidencias se determinaron a partir de los 3 estudios: fase 2 del estudio piloto y sus extensiones (n=11), el estudio TRIUMPH y el estudio SHEPHERD y la fase de extensión común a estos estudios.

El estudio abierto, piloto de 12 semanas de duración incluyó a 11 pacientes adultos. Los pacientes continuaron en una fase de extensión que duró un año y luego dos años más. Era requisito de inclusión haber recibido al menos 4 transfusiones de paquetes globulares en los 12 meses previos. Los pacientes podían continuar recibiendo dosis estables de medicamentos inmunosupresores (eg, ciclosporina), warfarina, y suplementos de hierro.

La fase abierta de extensión fue de 102 semanas y en este reporte se señaló que el estudio aun en progreso, en el cual, se incluyeron a 187 pacientes de los tres estudios. Los pacientes del grupo placebo del estudio TRIUMPH que entraron a la fase de extensión recibieron eculizumab en el mismo régimen descrito en los estudios TRIUMPH y SHEPHERD. Los pacientes tratados con eculizumab previamente de los estudios piloto, TRIUMPH, o SHEPHERD y que entraron en la fase de extensión continuaron recibiendo dosis de mantenimiento con 900 mg de eculizumab. Las dosis de los medicamentos inmunosupresores, anticoagulantes y suplementos de hierro podían ser alterados a según criterio del médico tratante. Este estudio no aclara el tiempo de seguimiento de extensión adicional de cada grupo de pacientes procedentes de los 3 estudios.

Según este reporte, los protocolos de los estudios TRIUMPH, SHEPHERD, y de la fase común de extensión, los respectivos protocolos especificaban que todos los EA y las historias médicas serían evaluadas por el investigador principal para identificar los eventos trombóticos según definición de los criterios de MAVE. En cada protocolo (no está disponible el de TRIUMPH) dice que se especificó que el investigador principal registraba la descripción, localización y método de diagnóstico, fecha de resolución para cada evento de trombosis/MAVE en un formato específico para eventos antes y durante el tratamiento con eculizumab.



Al menos el 73 % (91/124) de los MAVE fueron identificados pretratamiento. Los eventos se clasificaron como tromboflebitis/trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, amputación, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina inestable, trombosis de la vena renal, trombosis de la vena mesentérica, trombosis de la vena portal, gangrena, oclusión vascular periférica, muerte súbita y otras categorías.

Se calcularon las tasas de TE para los periodos pretratamiento y tratamiento como el total del número de eventos de TE dividido por el tiempo expresado en pacientes-años. El factor de pacientes-años pretratamiento incluyó el periodo que se extiende desde los más temprano al diagnóstico de HPN o el primer evento trombótico hasta el primer tratamiento con eculizumab. Los eventos TE pretratamiento incluyeron todos los eventos en todos los pacientes antes de su inclusión en cada de uno de los estudios (y durante el tratamiento con placebo del estudio TRIUMPH). Los eventos TE durante el tratamiento con eculizumab incluyeron todos aquellos que aparecieron desde la primera dosis en el estudio inicial hasta el más reciente en el seguimiento después de la última dosis con eculizumab en la fase de extensión abierta o noviembre del 2006.



Resultados

Según la aplicación de los criterios MAVE, la revisión retrospectiva de las historias clínicas identificó 124 eventos de TE en los 195 pacientes. Estos eventos de TE ocurrieron en el sistema venoso principalmente (85 %). Los sitios más comunes fueron las venas profundas de las extremidades inferiores (18.5 %), las venas mesentéricas/esplénicas (18.5 %), y venas hepáticas/portales (16.9 %), mientras que la presentación más común de las trombosis arteriales fueron los accidentes cerebrovasculares y los ataques isquémicos transitorios (13.7 %).



Eventos tromboembólicos

La tasa de eventos TE calculados en el periodo pretratamiento fue de 7.37 eventos por 100 paciente-años (n=124 eventos) y para el periodo durante el tratamiento con eculizumab se calculó en 1.07 eventos 100 paciente-años (n=3 eventos) (P<0.001). esto representaba una disminución de 6 casos cada 100 pacientes en un año.

Hillmen et al., 2013 - Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

Este fue un reporte descriptivo a mayor plazo del estudio publicado por Hillmen et al., 2007 (NCT00130000). Sin embargo, no se brinda la mediana de seguimiento solo se menciona que tuvo un máximo de seguimiento de 3 años.

El periodo de extensión fue de 104 semanas. Las evaluaciones de eficacia se realizaron cada dos semanas desde el momento del inicio del tratamiento con eculizumab.



Se comparó con el periodo de base que abarcó hasta los 6 meses antes de empezar a recibir eculizumab, excepto para los pacientes procedentes del ECA TRIUMPH, en quienes se tomaron los datos del grupo placebo, recogidos al final del estudio.

Numero de transfusiones

Este desenlace no puede ser interpretado por errores en la redacción del manuscrito. La descripción que los autores hacen sobre este desenlace no corresponde a los valores presentados en la tabla a la que ellos hacen referencia. Es decir, en el mismo documento la redacción incluye valores que no son los presentados en la tabla referenciada, hay una discrepancia entre lo que se reporta. Por otro lado, cuando este estudio intenta afirmar la eficacia a largo plazo, se puede observar que, para el periodo de 30 a 36 meses, solo tienen información de siete pacientes.



Eventos TE

En el periodo denominado pretratamiento (con eculizumab), 63 de 195 pacientes (32.3%) sufrieron 124 eventos de TE venosos y arteriales durante 1683 paciente-años. Durante el periodo de tratamiento con eculizumab, se reportaron 10 eventos de TE en 7 pacientes (36 %) durante 467.1 paciente-años. Lo cual sugiere una reducción del 7.36 eventos de TE por 100 pacientes (pretratamiento) a 2.1 eventos de TE por 100 pacientes, o una reducción absoluta de aproximadamente 5.3 eventos por cada 100 pacientes tratados por un año con eculizumab.



Sobrevida global

En este estudio se reportó 4 fallecimientos de los 195 pacientes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el reporte de este desenlace presenta muchas limitaciones aparte del diseño del estudio.

Según la gráfica presentada las muertes ocurrieron en periodos de seguimiento tempranos pero esta grafica no corresponde con la descripción del texto, porque según esta grafica no hay eventos después de los 18 meses, cuando en la descripción se señala que un paciente falleció a los 609 días (a los 19 meses aproximadamente), pero en la gráfica el ultimo salto en la curva se produce entre los 15 meses.

Además, a partir de la gráfica de Kaplan-Meier presentada en el artículo, se puede observar que hubo muchos datos censurados a partir de los 6 meses de seguimiento. Es decir, no se sabe si estos pacientes fallecieron o no y no fueron representados en la gráfica, que parece plana con un alto valor de sobrevida (97.6 %). De haber obtenido información en estos pacientes, se podría haber representado la verdadera curva de la sobrevida global en este grupo de pacientes. Casi la cuarta parte de los pacientes fueron censurados a los 2 años, el 58 % a los 30 meses y el 86 % a los 36 meses.

Calidad de vida

No se recogió información para este desenlace.



Eventos adversos serios

Se reportó que 75 de 195 pacientes sufrieron de un EA serio (38.5 %). Pero los autores solo no los describieron en naturaleza o distribución, solo se limitaron a señalar que ente estos eventos adversos serios se incluían hemolisis, dolor abdominal, anemia, pirexia e infecciones virales. De los 75 pacientes afectados con EA serios, los autores describieron solo 35 (47 %), por considerarlos relacionados con la administración de eculizumab. Esta forma de descripción no es suficiente ya que no presenta todos los daños observados en el estudio, sino que es una selección de los autores y por tanto tiene alto riesgo de sesgos.



Eventos adversos generales

Se reportó que 194 de 195 (99.5 %) pacientes sufrieron al menos un evento adverso. Siendo las más frecuentes cefaleas (54.9 %), nasofaringitis (49.7 %), infecciones del tracto respiratorio superior (41 %), diarrea (34.9 %), náuseas (32.3 %), vómitos (25.6 %), dolor abdominal (36.9 %), artralgia (22 %), dolor en orofaringe (22.1 %), pirexia (20.5 %), tos (20 %), mareos (20 %), dolor en las extremidades (20 %), síntomas similares a influenza (17.4 %), infecciones del tracto urinario (17 %), infección viral (15.4 %), estreñimiento (15 %), contusión (15 %), mialgia (15 %), fatiga (12.8 %).



V. DISCUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal rara y adquirida de las células hematopoyéticas progenitoras causada por una mutación en el gen PIG-A que sintetiza una proteína de anclaje (GPI). La falta de esta proteína de anclaje evita la fijación de las proteínas reguladoras de la vía del complemento: CD59 y CD55, activándose en consecuencia el sistema del complemento y la destrucción de los eritrocitos (hemólisis intravascular). La presentación clínica de la enfermedad es muy heterogénea y generalmente se relaciona con el tamaño del clon mutante. Existen tres grupos principales de HPN según falla medular concomitante. Cuando existe falla medular, la médula es incapaz de aumentar su actividad al nivel de compensar la anemia producida por la hemólisis. En los pacientes con falla medular, la enfermedad es consecuentemente más grave y puede ser fatal. Es difícil o imposible predecir el curso de la enfermedad en un paciente. Sin embargo, se ha reportado que las complicaciones embólicas son la principal causa de muerte y que estas ocurren aproximadamente en más de la tercera parte de los pacientes. Otras complicaciones incluyen insuficiencia renal, infecciones, desarrollo o recurrencia de anemia aplásica y transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda.

El trasplante alogénico de médula ósea es la única opción curativa de la HPN, pero solo puede ser ofrecida a pocos pacientes. En el resto de pacientes, especialmente con hemólisis sintomática, el tratamiento consiste en transfusiones sanguíneas y administración de anticoagulantes para las complicaciones tromboembólicas. También se administran otros agentes como corticoides, inmunosupresores, eritropoyetina, factores estimuladores de colonias y suplementos de hierro, entre otros. Eculizumab es un anticuerpo propuesto como tratamiento de la HPN en base a su mecanismo de acción, que consiste en la unión con la proteína C5 evitando así la activación del complemento y por consiguiente la hemólisis intravascular.

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta septiembre 2017, según la pregunta PICO de este dictamen, sobre la eficacia y perfil tóxico del uso de eculizumab para el tratamiento de casos de hemoglobinuria paroxística nocturna y hemólisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

La búsqueda de la literatura científica identificó una ETS (Scottish Medicines Consortium – 2016), una RS Cochrane (Marti-Carvajal 2014), un ECA (estudio TRIUMPH) de 26 semanas de duración, un estudio prospectivo, abierto y no controlado (estudio SHEPHERD) de 52 semanas de duración, y un estudio de extensión abierto y sin control (Hillmen 2013) que incluyó a los pacientes procedentes de los estudios previos que deseaban continuar recibiendo eculizumab, el tiempo de seguimiento adicional de este estudio fue de 104 semanas. En resumen, la evidencia de los efectos de eculizumab, respecto a placebo, provenía de un solo ECA, el resto de los documentos consistían en

estudios no controlados con un diseño de "pre-post" en el que a falta de un grupo control, los efectos se compararon con datos históricos recogidos de manera retrospectiva.


La ETS identificada y realizada por la SMC no recomendó el uso de eculizumab para el tratamiento de HPN en adultos y niños en el sistema de salud de Escocia. Esta decisión se basó en que el comité del SMC consideró que los costos derivados del uso de eculizumab no fueron suficientemente justificados por los beneficios en salud presentados, además de que el análisis económico no fue suficientemente robusto. Los resultados del ICER no fueron presentados en el documento de ETS, pero se señaló que los resultados eran altamente sensibles a variaciones en la expectativa de vida supuesto. Se debe destacar que en esta ETS se incluyeron varios supuestos debido a la falta de evidencia directa o evidencia de baja calidad y se excluyeron costos en el grupo de eculizumab como los costos de administración y de monitoreo de los pacientes por el uso de eculizumab. A pesar de estas modificaciones implementadas en el análisis económico, los resultados de los ICER no fueron considerados aceptables por el comité del SMC, decidiendo no recomendar el uso de eculizumab.

La RS de Cochrane evaluó los beneficios clínicos y daños de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN en base a la información del único ECA realizado, el estudio TRIUMPH. Los revisores Cochrane graduaron la evidencia procedente de este estudio como moderada debido a limitaciones en el diseño y desarrollo del estudio, imprecisión de algunos de sus estimados de efectos, validez externa limitada, y riesgo de sesgos que disminuyen la confianza en sus estimados.


El estudio presentó riesgos de sesgo de incierto a alto en tres dominios: el cegamiento de evaluación de desenlaces, la pérdida de datos y reporte selectivo de desenlaces. El cegamiento fue incierto debido a falta de descripción de los métodos que asegurasen un adecuado enmascaramiento de los pacientes y evaluadores, este sesgo afectó principalmente a los desenlaces subjetivos como el de calidad de vida y fatiga. Hubo riesgo alto de sesgo de atrición por datos incompletos para el 14 % de los pacientes y con un desbalance en la proporción de pacientes perdidos entre los grupos. También hubo sesgo selectivo debido a que el estudio no evaluó o no presentó los resultados de varios desenlaces clínicos considerados relevantes para los revisores Cochrane. Estos desenlaces faltantes son la SG, la incidencia de eventos de tromboembolismo, la transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia mielocida aguda y el desarrollo o recurrencia de anemia aplásica.

Así, los revisores de Cochrane concluyeron que no había evidencia para los desenlaces relevantes que ellos determinaron, la supervivencia global o la mortalidad por cualquier causa. La evidencia era de calidad moderada del uso de eculizumab, comparado con placebo, para lograr mayor independencia de transfusiones sanguíneas (disminuyó un nivel en la escala de calidad de evidencia por amplios intervalos de confianza) y menor fatiga (disminuyó un nivel en dicha escala por cegamiento incierto). Sin embargo, fue de baja calidad para igual incidencia de eventos adversos serios (bajó dos niveles en la calidad de la evidencia por baja incidencia de eventos con amplios intervalos de


confianza) y mejor calidad de vida (disminuyó dos niveles por cegamiento incierto y amplios intervalos de confianza).



La evidencia respecto al beneficio de eculizumab, respecto al placebo, en reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas es de calidad moderada. Sin embargo, la calidad es muy baja respecto a desenlaces clínicos relevantes como la calidad de vida o la incidencia de eventos embólicos, principal causa de muerte en esta enfermedad. Aunque en el único ECA disponible (estudio TRIUMPH) el uso de eculizumab se asoció con menor requerimiento de transfusiones sanguíneas, comparado con placebo, no se pudo evaluar cuál era el impacto de este menor requerimiento en la incidencia de eventos embólicos, principal causa de muerte de los pacientes o en la calidad de vida. Asimismo, los resultados de este desenlace son inciertos por la falta del control del error tipo I, por múltiples comparaciones, en el estudio TRIUMPH. Se desconoce también si la menor frecuencia de uso de transfusiones sanguíneas redujo la necesidad de administrar tratamientos concomitantes como anticoagulantes y corticoides.



La evidencia de los probables efectos de eculizumab en las complicaciones de la enfermedad (i.e la incidencia de eventos embólicos, daño renal, sobrevida global), provienen de estudios de baja calidad metodológica. Estos estudios corresponden a estudios observacionales no controlados y a etiqueta abierta, en los que, a falta de un grupo de control, los autores implementaron un diseño de "pre-post" por lo que compararon los desenlaces con los valores basales, o usaron un control histórico. Además, no se describieron los métodos y el reporte de los resultados fue incompleto.



Dichos estudios no controlados sugirieron que el tratamiento con eculizumab reducía la incidencia de eventos embólicos, pero los datos fueron recogidos de manera abierta y no tuvieron un grupo de control. El uso de un control histórico tiene muchas limitaciones que reducen la validez de las comparaciones. Los pacientes son diferentes en varios factores relacionados o no con los desenlaces que se están comparando. No se debe ignorar el hecho que el manejo clínico y evaluación de las complicaciones cambia con el tiempo. Ambas pueden haber recibido diferentes tratamientos y el método de detección de las complicaciones también puede mejorar con el tiempo. El subtipo, la gravedad y duración de la enfermedad pueden haber sido muy diferentes también entre los grupos. Los autores no presentaron ninguna tabla comparativa entre los grupos que se estaban comparando a fin de examinar las diferencias o similitudes entre ellas.

Los estudios observacionales de mayor tiempo de duración reportaron mayores proporciones de pacientes afectados con al menos un EA serio (45 %, en el estudio SHEPHERD y 38.5 % en el de Hillmen 2013). Esto contrasta con los pocos EA serios reportados en el ECA TRIUMPH de menor duración. Por otro lado, en estos estudios observacionales, en vez de describir todos los EA serios, los autores decidieron describir solo los eventos que ellos consideraron estar relacionados con el medicamento. Esto claramente representa un reporte sesgado y no permite la evaluación del daño en general.

En resumen, existe evidencia de moderada calidad que el uso de eculizumab disminuye el requerimiento de transfusiones sanguíneas en los pacientes con HPN y necesidad de ellas. Pero es incierto si este efecto se traduce en mejora de la calidad de vida de los pacientes o si reduce los eventos embólicos, principal causa de muerte de los pacientes. No hay información respecto a cambios en el uso de tratamiento concomitante, incluyendo anticoagulantes o corticoides, lo que impide saber si la menor frecuencia de transfusiones se refleja en cambios en el manejo clínico a corto plazo. El menor uso de transfusiones sanguíneas tampoco se tradujo en menor riesgo de sufrir de EA serios; incluso los estudios observacionales de mayor tiempo de duración reportaron tasas mayores de afectados por un EA serio. Las sugerencias de que el uso de eculizumab disminuía los eventos embólicos se basaron en comparaciones "pre-post" usando controles históricos y rodeados de múltiples limitaciones. Otro aspecto a ser mencionado, es que la pregunta PICO que guio la presente evaluación no se enfocó en pacientes esplenectomizados. Además, es preciso señalar que los documentos encontrados no hacen distinción en su diseño de los pacientes según esta variable. Esto hace que no sea posible establecer variaciones de efecto del producto farmacéutico eculizumab según el estatus que tenga el paciente respecto a la esplenectomía.

El balance riesgo beneficio de eculizumab en el tratamiento de la HPN es incierto con una ganancia clínica mínima y un riesgo incierto de eventos adversos serios. En consecuencia, la ganancia en beneficio de eculizumab no justifica la alta inversión que supone la implementación de su uso en EsSalud. La magnitud de los beneficios clínicos mostrados de reducción del requerimiento de transfusiones sanguíneas sin cambios claros en la calidad de vida y reducción de complicaciones o de daños, de esta enfermedad crónica y altamente heterogénea, no garantiza importantes beneficios en la salud de la población asegurada. Por lo que, su inversión representaría un desplazamiento de otras tecnologías con mayor y robusto beneficio en salud o mejor costo oportunidad.



VI. CONCLUSIONES



- La HPN es una enfermedad rara que se caracteriza por la deficiencia de una proteína de anclaje (GPI) de la proteína del complemento CD59, en la membrana celular de las células sanguíneas. El CD59 bloquea la formación del complejo de complemento terminal y su activación descontrolada provoca la hemólisis intravascular.



- El trasplante alogénico de médula ósea es la única opción curativa de la HPN, pero solo puede ser ofrecida a pocos pacientes. El tratamiento en general consiste en transfusiones sanguíneas y administración de anticoagulantes. También se administran otros agentes como corticoides, inmunosupresores, eritropoyetina, factores estimuladores de colonias y suplementos de hierro, entre otros.



- Eculizumab, debido a su mecanismo de acción, incrementa la susceptibilidad a infecciones severas incluyendo la infección meningocócica. Todos los pacientes deben ser vacunados contra la infección meningocócica al menos 14 días antes de empezar a usar eculizumab y son re vacunados de acuerdo a las guías vigentes. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica y todos los pacientes deben ser monitoreados por signos precoces de infección.

- La evidencia de los efectos de eculizumab en la HPN proceden de un ECA pequeño de corto periodo de duración y dos estudios abiertos de series de casos de mayor tiempo de seguimiento, pero sin grupo control. En el ECA se observó una reducción del requerimiento de transfusiones sanguíneas comparado con placebo; todos los demás desenlaces evaluados en este ensayo no fueron ajustados por múltiples comparaciones acarreado un alto riesgo de error tipo I. Dentro de estos desenlaces se incluyen la calidad de vida y la fatiga. Debido al corto tiempo de seguimiento la evaluación de los daños resulta insuficiente.

- La evidencia de los probables efectos de eculizumab en las complicaciones de la enfermedad (i.e la incidencia de eventos embólicos, daño renal, sobrevida global), provienen de estudios de baja calidad metodológica. Estos estudios corresponden a series de casos a etiqueta abierta, en los que, a falta de un grupo de control, los autores implementaron un diseño de "antes y después" por el que compararon los desenlaces con los valores basales, o usaron un control histórico. Además, no se describieron los métodos y el reporte de los resultados fue incompleto.



- La ETS identificada y realizada por la SMC no recomendó el uso de eculizumab para el tratamiento de HPN en adultos y niños en el sistema de salud de Escocia. Esta decisión se basó en que el comité del SMC consideró que los costos derivados del uso de eculizumab no fueron suficientemente justificados por los beneficios en salud presentados, además de que el análisis económico no fue suficientemente robusto.



- La RS Cochrane identificó un solo ECA auspiciado por el fabricante y de 26 semanas de duración que comparó eculizumab con placebo en 87 pacientes. En este ECA mostro un beneficio de eculizumab en reducir el requerimiento de transfusiones sanguíneas, comparado con placebo. Hubo limitaciones en el diseño del estudio que incluyen una muestra pequeña, no validez externa, método incierto de cegamiento y datos incompletos.



- Las series observacionales de mayor tiempo de duración reportaron mayores proporciones de pacientes afectados con al menos un EA serio (45 %, en el estudio SHEPHERD y 38.5 % en el de Hillmen 2013). Esto contrasta con los pocos EA serios reportados en el ECA TRIUMPH de menor duración.
- Se han reportado casos de infecciones meningocócicas fatales o serias en los pacientes tratados con eculizumab. Los médicos deben discutir los beneficios y riesgos de la terapia con eculizumab con los pacientes y brindarles de información respecto al perfil de seguridad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de eculizumab en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y hemolisis requirente de transfusiones, no candidato a trasplante alogénico.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas, de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para este tipo de patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI- ESSALUD-2016.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araten DJ, Thaler HT, Luzzatto L. High incidence of thrombosis in African-American and Latin-American patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Thromb Haemost* 2005; 93:88.

Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78:211.

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124:2804.

Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood* 2015; 126:2459.

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.

Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:525.

Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser Haematol* 1972; 5:3.

de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terricu L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.

EMA

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

FDA 2007 disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf

Hernandez-Campo PM, Almeida J, Orfao A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(16):617-30.

Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121:4985.

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 1995; 333:1253-1258.

Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.





Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):62-73.

Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.

Marti-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010340. DOI: 10.1002/14651858.CD010340.pub2

Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004; 126:133.

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.

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.

Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97:1666.

Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci* 2011; 4:219.

Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term followup and prognostic factors. *French Society of Haematology, Lancet*. 1996;348(9027):573-7.

Schrezenmeier H, Hochsmann B. Drugs that inhibit complement. *Transfusion and Apheresis Science* 2012; 46(1): 87-92.


Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 104:392.

Scottish Medicines Consortium. Eculizumab 300mg/30mL via concentrate for solution for infusion (Soliris) SMC N0 1130/16. March 2016

Scientific Discussion Soliris®. European Public Assessment Report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2007.

Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99:922.





Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, et al. 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.

Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thrombosis Research* 2012;130(3):361–8.

Zhao H, Shattil S. Cutaneous thrombosis in PNH. *Blood* 2013; 122:3249.

