



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 813

Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico vs plasmaféresis y transfusiones

Evidencia

- ☐ Alta
- ☒ **Moderada**
- ☐ Baja
- ☐ Muy baja / Nula

Beneficio neto

- ☒ **Mayor**
- ☐ Considerable
- ☐ Menor
- ☐ Marginal/Nulo/Incierto

Costo-efectividad e impacto presupuestario

- ☐ Favorable
- ☐ Incierto
- ☒ **No favorable**



La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I. La evidencia se la considero moderada dado que la magnitud del efecto fue >0,5 y permite subir un nivel en escala Grade (baja a moderada), el beneficio neto es mayor por no presentar recaídas en mas del 90% en ambas patologías y el RR de sobrevida fue de 0,65. El impacto presupuestario es no favorable por el alto costo y por los tiempos de tratamiento.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el uso de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna disminuye la necesidad de transfusiones, reduce los eventos trombóticos y mejora la supervivencia.

Evidencia de moderada calidad en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico sugiere que la terapia con Eculizumab podría prevenir la recidiva de la enfermedad y mejorar la recuperación de la función renal en adultos y niños a largo plazo. En las cohortes de pacientes que han recibido un trasplante renal, el uso de Eculizumab pre y post-trasplante podría reducir las recidivas de la microangiopatía asociada a este síndrome y especialmente en pacientes que presentan la mutación genética asociada a los cofactores de membrana proteica.

Numerosos consensos de expertos y recomendaciones de sistemas de salud como el estadounidense, australiano, británico, francés, brasilero, colombiano y mexicano reconocen sus beneficios, aunque debido al costo muy elevado del tratamiento limitan su cobertura a pacientes que cumplen criterios específicos y habitualmente solo bajo acuerdos especiales de precios para reducir su impacto presupuestario. Otros países como Canadá y Escocia no brindan cobertura en ninguna indicación de Eculizumab debido a pobre costo-efectividad y su alto impacto presupuestario. En Argentina su uso esta contemplado bajo el Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos No Registrados.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. ***Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 813, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

ECULIZUMAB IN THE MANAGEMENT OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA AND ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence suggests that the use of Eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria decreases the need for transfusions, reduces thrombotic events and improves survival in this group of patients.

Moderate-quality evidence from patients with atypical hemolytic-uremic syndrome suggests that treatment with Eculizumab might prevent disease relapse and improve kidney function recovery in adults and children at long term. In the cohorts of patients with kidney transplantation, the use of Eculizumab pre- and post-transplantation might reduce relapsing microangiopathy associated to this syndrome and especially in patients who show gene mutation associated to the membrane cofactor protein.

Many consensuses of experts and recommendations from health systems such as those from the U.S., Australia, UK, France, Brazil, Colombia and Mexico recognize its benefits; however as the treatment is extremely expensive, they limit its coverage to patients who meet specific criteria and usually under special agreement on prices only, in order to reduce its budget impact. Other countries such as Canada and Scotland do not cover Eculizumab for any indication due to its poor cost-effectiveness and its high budget impact. In Argentina, its use is covered under the Exceptional Regime for Access to Non-registered Drugs (Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos No Registrados).

To cite this document in English Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A. **Eculizumab in the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic-uremic syndrome.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 813, Buenos Aires, Argentina. November 2020. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad no maligna que produce una expansión clonal de las células madre hematopoyéticas, lo que conlleva a una alteración de la vía alterna del complemento dependiente del componente C5 produciendo hemólisis intravascular.¹ Es una enfermedad sistémica cuyas complicaciones principales son microangiopatía trombótica trombosis, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal. El tratamiento habitual es sintomático. Su incidencia se estima de 1,3 nuevos casos por millón de individuos por año y se la considera una enfermedad rara.²

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una enfermedad que se manifiesta con microangiopatía trombótica, anemia, trombocitopenia y falla renal aguda simultáneas producido en el 90 % de los casos por *Escherichia coli* enteroinvasiva.^{1,3} La forma no asociada a diarrea se define como síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) producido por mutaciones en la vía alterna del complemento, que resulta en una producción excesiva del complejo del complemento C5b - C9 y su unión a las células endoteliales. Hasta un 60 % de los pacientes pueden presentar mutaciones en los genes reguladores del complemento como el factor del complemento H (CFH), cofactor de proteína de la membrana (CMP) y C3. Aproximadamente el 10% de los pacientes, predominantemente adolescentes, presentan autoanticuerpos dirigidos contra CFH.⁴

Esta es una enfermedad sumamente rara, se estima una prevalencia de 3,3 pacientes por millón de habitantes y una incidencia de 0.5/1.000.000 hab/año. Entre un nueve a quince por ciento de los pacientes mueren después del primer año y hasta un 33% de los pacientes con SUHa progresan a enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 a causa del daño vascular microangiopático, provocando en muchos de ellos la necesidad de trasplante renal.⁴ El tratamiento con plasmaféresis (PF) con o sin intercambio plasmático fue la única alternativa terapéutica para esta enfermedad pero con tasas muy altas de progresión a ERC y mortalidad (60-80%).⁵ La tasa de recurrencia del SUHa en los pacientes que recibieron trasplante renal es mayor al 50%.⁶

El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que fue desarrollado para el tratamiento de la HPN, postulándose que su uso reduciría la mortalidad y los requerimientos transfusionales.¹ También se postula su uso para el tratamiento de las microangiopatías trombóticas asociadas a alteraciones del complemento en los pacientes con SUHa. También se postula su potencial utilidad como estrategia para prevenir la recurrencia de SUHa luego del trasplante.

2. Tecnología

El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que actúa sobre el componente C5 del complemento. Se une con alta afinidad a esta proteína inhibiendo la hemólisis intravascular y procesos inflamatorios asociados a la activación de la vía alterna del complemento. No actúa sobre el componente del complemento C3.¹

Ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en el 2007 para el tratamiento de la hemoglobinuria

paroxística nocturna y en el 2011 para el síndrome urémico hemolítico atípico ^{7 8}. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) permite su uso bajo el Régimen de Acceso de Excepción de Medicamentos No Registrados – RAEM (ex Uso Compasivo) ⁹. Se encuentra aprobado en Brasil desde el 2015 y en Colombia 2017.^{10,11} La dosis del tratamiento es entre 300 a 1200 mg (según peso corporal) durante cinco semanas consecutivas en la fase de inducción y un mantenimiento cada dos semanas a igual dosis. Actualmente no se han establecido criterios para la suspensión del tratamiento.⁴ En el 2017 fue aprobado para pacientes con miastenia gravis generalizada y en el 2019 neuromielitis óptica por las agencias regulatorias americana y europea ⁷⁸.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome urémico hemolítico atípico
Intervención	Eculizumab
Comparador	Plasmaféresis/ transfusiones de glóbulos rojos, transfusiones de plaquetas.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, recuperación de función renal. Tasas de recidivas. Tasa de transfusiones, tasa de anemia, tasas de eventos trombóticos Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron cuatro RS, una revisión narrativa, tres estudios de cohortes, cuatro ETS, once GPC, cuatro evaluaciones económicas, y trece informes de políticas de cobertura de Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico.

5.1 Eficacia y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Martí-Carvajal y col. publicaron en el año 2014 una RS sobre la efectividad del Eculizumab en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Se incluyó un ECA que comparó Eculizumab vs placebo (n=87) con un seguimiento de 26 semanas, la edad promedio de los pacientes fue de 41 años. El grupo de pacientes que utilizó Eculizumab no requirió transfusiones sanguíneas en el 52% (22/43 vs placebo 0/44) de los casos con una mejora significativa en la calidad de vida. No hubo diferencias significativas en eventos adversos entre ambos grupos (cefaleas, infecciones de vías áreas). En este estudio no se evaluó mortalidad.²

Kelly y col. publicaron en el 2011 un estudio cohorte con control histórico donde analizaron la sobrevida de pacientes con HPN. Realizaron el seguimiento de 79 pacientes (34 habían participado en un ECA) tratados con Eculizumab con una edad media de 39 años, comparados con un grupo control histórico (n=30) que presentaban los mismos criterios de severidad que el grupo tratado. El tiempo de seguimiento medio fue de 8 años y la duración del tratamiento con Eculizumab de 39 meses. La supervivencia en el grupo Eculizumab fue del 95% (IC 95%: 87,6% - 98,5%) vs 66,8% (IC 95%: 41,4% - 85,1%) del grupo placebo a los cinco años (p=0,03). Las tasas de eventos trombóticos fue de 0,8 eventos cada 100 pacientes años vs 5,6 eventos cada 100 pacientes años en el grupo placebo (RR 0,65).¹²

Roth y cols. publicaron los resultados del registro internacional de HPN donde incluyeron pacientes a los que se les indicó Eculizumab (2019).¹³ Se obtuvieron los datos de las tasas de transfusiones y niveles de LDH a los 12 meses previos a la indicación de esta terapia y las tasas de transfusión 12 meses después. Las tasas de transfusión en pacientes con antecedentes de requerirlas disminuyeron un 50% después del inicio de Eculizumab (10,6 U glóbulos rojos antes vs 5,4 U a los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento, $p < 0,0001$). Durante el seguimiento, el 32,6% de los pacientes (153/469) con antecedentes de transfusiones logro independencia transfusional después del inicio de Eculizumab. En pacientes sin antecedentes de transfusión, las tasas de transfusión se mantuvieron bajas (1,6 paciente año) durante los 12 meses posteriores al inicio de Eculizumab. La mediana de tiempo hasta la primera transfusión de glóbulos rojos después del inicio del Eculizumab fue de 7,6 meses en el grupo con antecedentes de transfusión vs 113,3 meses en el grupo sin antecedentes de transfusión. En el grupo que no recibió transfusiones previas la diferencia de niveles de LDH fue de $-4,8 \times \text{ULN}$ (5,1 previo Eculizumab vs 1,2 post inicio de tratamiento).

Síndrome urémico hemolítico atípico

González Suarez y col. publicaron una RS (2019) acerca del uso de Eculizumab profiláctico y luego del trasplante renal en pacientes con SUHa, incluyeron 13 estudios de cohortes y cinco series de casos (n 380 adultos). Las tasas de microangiopatía después del trasplante y la pérdida del aloinjerto fueron del 6,3% (IC95% 2,8-13,4%) y de 5,5% (IC95% 2,9-10%), respectivamente cuando se usó como profilaxis y tratamiento posterior.¹⁴ En el grupo que no recibió profilaxis previa al trasplante la pérdida del injerto por microangiopatía fue del 22,5% (IC95% 13,2-34,8%). En el subanálisis de pacientes con SUHa con alteraciones genéticas la pérdida del aloinjerto en ambos grupos fue del 22,6% (IC95% 13,3-36%).

Wijnsma y col publicaron una revisión narrativa (2019) sobre el uso de Eculizumab en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico.⁴ Las distintas cohortes incluidas (n: pediátricos hasta 94 niños, adultos hasta 156) mostraron que el Eculizumab tendría una efectividad entre un 25 a 42% en niños y entre 30 a 40% en adultos en evitar la recidiva del SUHa y recuperación de la función renal a los 4 a 5 años de seguimiento. Los eventos adversos serios que presentan estos pacientes son la susceptibilidad a infecciones bacterianas de gram positivos encapsulados como la Neisseria meningitidis y hepatotoxicidad. Algunos reportes de casos muestran una recaída de la enfermedad entre el 20 al 67% cuando se suspende la medicación luego de un año. Dentro de las cohortes de pacientes que han recibido un trasplante renal, las recidivas de la microangiopatía asociada a SUHa, cuando tienen la mutación genética de los cofactores de membrana proteica, son bajas (8%), mientras que se reportan recaídas más altas (hasta un 60%) en pacientes pediátricos con otro tipo de mutaciones genéticas.⁴

Rondeau y col. publicaron los datos de seguridad asociado al uso de Eculizumab en pacientes adultos y pediátricos (n 1321) del registro internación de SUH.¹⁵ Compararon las tasas de infecciones entre pacientes que recibieron tratamiento con Eculizumab vs los que no recibieron. No encontraron diferencias entre ambos grupos tratados y no tratados excepto en pacientes pediátricos que la misma fue mayor entre quienes recibieron Eculizumab respecto de quienes no lo recibieron, dado que presentaron 5,15 vs 1,12 infecciones /100 pacientes, respectivamente.

Mukherjee y cols. publicaron en 2018 una RS donde evaluaron el efecto del Eculizumab en la calidad de vida de los pacientes con SUHa que recibieron dicha terapia. Incluyeron 10 estudios series de casos (n=112), los cuales utilizaron 5 herramientas distintas para valorar la calidad de vida.¹⁶ Si bien no

realizaron meta-análisis, los autores reportan que la terapia con Eculizumab genera mejoras considerables en la calidad de vida de los pacientes, medido a través de Euro-Qol y escala visual análoga.

Rathbone y col. publicaron en 2013 una RS donde comparaban la eficacia y seguridad del tratamiento con Eculizumab vs opciones habituales de tratamiento (plasmaféresis, diálisis y trasplante renal) en pacientes con SUHa de todas las edades.¹⁷ Se encontraron dos estudios prospectivos abiertos sin grupo control y un estudio retrospectivo en pediatría. Un estudio incluyó 17 pacientes adultos con SUHa en fases tempranas que no respondieron al tratamiento con plasmaféresis, el otro incluyó 20 pacientes adultos que presentaban SUHa con tratamiento de mantenimiento con plasmaféresis. El 84% de los pacientes en ambos estudios normalizaron los niveles de plaquetas, no requirieron plasmaféresis ni diálisis cuando se los trató con Eculizumab a las 12 semanas. Luego, todos los pacientes participaron en un estudio de extensión, a las 114 semanas entre el 95 y 88% de los pacientes que continuaron tratados con Eculizumab no presentaron recaídas en los niveles de plaquetas ni empeoramiento de la función renal. El estudio retrospectivo en pediatría (n=19) mostró que el 89% de los pacientes normalizaron los niveles de plaquetas, el 47% mejoró el filtrado glomerular y de los pacientes que requirieron diálisis, el 50% (4/8) se les suspendió dicho tratamiento cuando se les indicó Eculizumab.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Hemoglobinuria Paroxística nocturna

El Servicio de Salud de Asturias publico una ETS (2019) sobre el uso de Eculizumab en HPN.¹⁸ Concluyen que no encontraron evidencia en estudios de calidad de que el tratamiento con Eculizumab mejore la supervivencia en pacientes con HPN pero podría reducir la incidencia de eventos tromboticos. Definen su uso mencionando que no está indicado en pacientes con hemoglobina > 10,5 g/dL que no hayan requerido transfusiones en el último año y que el uso de LDH como indicador para el monitoreo del uso de esta droga no sería un buen parámetro.

La Dirección de Tecnologías Sanitarias de Perú público en 2018 una evaluación del uso de Eculizumab en la HPN.¹⁹ Concluyen que el Eculizumab reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas y hemólisis activa y podría aumentar la sobrevida de este grupo de pacientes. Dado que la evidencia proviene de un solo ensayo clínico y de estudios observacionales, el impacto económico no justifica la alta inversión que supone para el sistema de salud peruano; por lo no aprueba su uso en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna y hemólisis que requieren transfusiones y no sean candidatos a trasplante alogénico.

Wurcel y cols. publicaron en 2013 una ETS para el Ministerio de Salud de la República Argentina donde evaluaron el uso de Eculizumab en la HPN. Sugieren que para recomendar su uso se requiere de evidencia que evalúe los beneficios en materia de mortalidad y calidad de vida junto con un estudio de costo-utilidad del tratamiento para Argentina.²⁰

Síndrome urémico hemolítico atípico

El Ministerio de Salud de Rio Negro (Argentina) realizó una ETS en el 2020 sobre el uso del Eculizumab en el SUHa.²¹ No recomendaron su uso por la insuficiente evidencia de efectividad y la incertidumbre sobre eventos adversos hematológicos e infecciones graves. Considerando además el alto costo de implementación era poco probable que se asegure el suministro de esta droga. Concluyen asimismo que se requiere de la realización de estudios de costo-efectividad.

El grupo de ETS del hospital Tobón de Colombia, realiza una ETS (2017) sobre el uso de Eculizumab en SUHa y concluyen que a pesar de evidencia de muy baja calidad existente acerca de su eficacia, recomiendan su uso dado que podría reducir desenlaces clínicos importantes como mortalidad, necesidad de reemplazo de terapia renal, y menores rechazos de injertos en pacientes trasplantados, secundario a la probable mejoría que produce en la microangiopatía.²²

5.3 Costos de la tecnología

El costo del tratamiento anual del Eculizumab en Argentina es de ARS 56.680.208 con un reintegro del Sistema Único de Reintegro de ARS 28.184.000 (pesos argentinos Octubre/2020), equivalentes a aproximadamente USD 678.000 y recupero USD 337.500 (dólares estadounidenses /valor banco central Octubre/ 2020)²³. La duración del tratamiento no está determinada.

Coyle y col publicaron una evaluación económica en 2014 sobre el uso de Eculizumab vs cuidados estándares como enfermedad huérfana en pacientes con HPN, desde la perspectiva del sistema de salud canadiense.²⁴ El uso de Eculizumab en estos grupos de pacientes se asocia con la ganancia 1,13 (IC95%: 0,36-1,92) años de vida y un aumento de QALYS de 2,45 (IC95%: 1,64-3,24), pero dado su alto costo resulta no ser costo efectivo cuando se los compara con el tratamiento estándar (transfusiones). El costo incremental por año de vida ganado es de USD 4.62 millones (IC95%: 2,7 a 13,2 millones) y por cada QALY ganado de USD 2,13 millones (IC95%: 1,6 a 3,1 millones).

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Las sociedades española, estadounidense, argentina de Hematología y Hemoterapia, así como también los consensos mexicano y británico, recomiendan el uso del Eculizumab en pacientes con HPN que presenten cualquiera de los siguientes criterios: anemia hemolítica sintomática con LDH > 1,5 límite superior a lo normal, trombosis, insuficiencia renal crónica secundaria a HPN o episodios reiterados de insuficiencia renal aguda, requerimiento regular de transfusiones por hemólisis y/o insuficiencia respiratoria secundaria a hipertensión pulmonar, afectación del músculo liso (dolor abdominal, región lumbar, espasmo esofágico) o embarazo.²⁵⁻²⁷

Síndrome urémico hemolítico atípico

Las guías de KDIGO del año 2017 (su sigla del inglés *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) recomiendan al Eculizumab como primera línea de tratamiento en esta enfermedad. En el caso de pacientes pediátricos y adultos con SUHa donde el acceso a Eculizumab no está disponible, se puede usar la terapia con plasma y plasmaféresis.²⁸ La duración del tratamiento es motivo de controversia ya que no hay evidencia que respalde la terapia de por vida en todos los pacientes con SUHa y sugiere dos opciones para su uso a largo plazo: evaluar dosis mínima requerida para lograr el bloqueo del

complemento o un esquema de suspensión de la dosis evaluando la recidiva de la enfermedad. Por alto riesgo de infección por meningococo antes de su uso es recomendable la vacunación 15 días previos al comienzo del uso de Eculizumab o si no se puede esperar este tiempo, indicar tratamiento antibiótico profiláctico para meningococo. También recomiendan que en pacientes con falla renal o inicio de terapia sustitutiva renal secundaria a SUHa, esperar seis meses de tratamiento de Eculizumab antes de indicar trasplante renal. Cuando se indique el trasplante renal realizar un estudio genético al donante vivo para evaluar la posible recidiva del SUHa en el receptor. En pacientes que no responden al tratamiento con Eculizumab y en formas graves se podría indicar trasplante hepato-renal.

Los consensos de SUHa internacional, español y colombiano sugieren al Eculizumab como primera línea de tratamiento para el tratamiento de esta enfermedad en pacientes pediátricos y adultos con sospecha clínica de SHUa en riñones nativos, con recurrencia del SUHa tras el trasplante renal o con SUHa *de novo* post-trasplante renal.^{29–31} Se recomienda el uso profiláctico de Eculizumab para la prevención de la recurrencia del SUHa en pacientes con insuficiencia renal secundaria a la enfermedad y que reciben un trasplante de donante vivo o cadavérico y como estrategia terapéutica en los pacientes con microangiopatía trombótica, quienes no respondan a terapia con plasmaféresis.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en su reporte de Eculizumab para el tratamiento de SUHa (2018) lo considera como una opción terapéutica para los pacientes dado que disminuye la microangiopatía y mejora la función renal. Sin embargo, debido al alto costo del tratamiento, que produce un alto impacto en el presupuesto de salud y especialmente a que no hay evidencia en cuanto al período de la duración del mismo, le solicitan al fabricante nuevos estudios para establecer dosis y duración del tratamiento; así como la posibilidad de reducir su costo. Prestan cobertura para el tratamiento si se coordina la administración del mismo a través de un centro médico experimentado, con monitoreo de pacientes, y con existencia de un protocolo que especifique las características clínicas para su administración y suspensión.³²

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advierte que se han producido infecciones meningocócicas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con Eculizumab, ya que su uso aumenta la susceptibilidad del paciente a padecer infecciones (septicemia y / o meningitis) por meningococos.²⁵

Políticas de cobertura

La Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina incluye al Eculizumab para el tratamiento de HPN y SUHa entre el listado de tecnologías sanitarias emergentes y es reintegrado por el Sistema Único de Reintegro (SUR).³⁴

Tanto los financiadores de salud privados de los Estados Unidos como los financiadores públicos de los países de altos ingresos que han sido consultados brindan cobertura al uso de Eculizumab para HPN. cuando los pacientes cumplen los criterios de citometría de flujo (>10% de granulocitos) y LDH >1,5 límite superior normal, y alguno de los siguientes criterios: episodio embólico que requiera anticoagulación, antecedentes de cuatro transfusiones en el último año, anemia crónica, insuficiencia respiratoria secundaria a hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y espasmos de músculo liso que requieran analgesia secundarios a HPN ^{35–37}

La Agencia de Evaluaciones de Drogas y Tecnologías para la Salud de Canadá (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) y la Agencia escocesa de evaluación de tecnología sanitaria actualizaron en el año 2018 a la evaluación realizada en el 2013 para el Eculizumab en SUHa. Concluyeron que la revisión de la literatura continúa sugiriendo que no existe evidencia para prestar cobertura a esta terapia.³³

En relación a SUHa, los financiadores de salud tanto público como privados de Estados Unidos que han sido consultados así como los sistemas de salud de Australia, Francia y Reino Unido, México, Colombia y Brasil brindan cobertura para el uso de Eculizumab para prevención de recurrencias en pacientes que serán sometidos a trasplante^{11,32,38,39}.

Los criterios para la cobertura en el síndrome urémico hemolítico atípico serían: insuficiencia renal aguda (FG menor de 60ml/m o un descenso mayor al 20% del considerado normal), anemia hemolítica microangiopática (LDH elevada, haptoglobina baja, presencia de esquistocitos en EHSP, prueba de Coombs negativa) y estudios de detección de toxina Shiga, Vero, o infección por E. Coli O157: H7 negativos y un nivel de actividad de ADAMTS-13 superior al 10%.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Síndrome urémico hemolítico atípico
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{34,40}	Argentina	2002/2017	Sí	Sí
	Ministerio de Salud Neuquén ²¹	Argentina	2020	No	No
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴¹	Brasil	2015	Sí	Sí
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ¹⁰	Brasil	2015	Sí	Sí
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile		NM	NM
	POS (#) ¹¹	Colombia	2017	Sí	Sí
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2015	Si	Si
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay		NM	NM
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴²	Alemania	2015	Si	Si
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁹	Australia	2015	Si	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³³	Canadá	2015	NO	NO
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁹	Francia	15	si	
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁶	EE.UU.	2015	Sí	Sí
	Aetna ⁴³	EE.UU.	2020	Sí	Sí
	Anthem ⁴⁴	EE.UU.	2018	Sí	Sí
	Cigna ³⁷	EE.UU.	2015	si	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³²	Reino Unido	2018	Sí	Sí
Guías de práctica	Sociedad Argentina de Hematología ⁴⁵	Argentina	2019	Sí	
	Sociedad española de hemoterapia y hematología ²⁵	España	2014	Sí	
	Grupo Colombiano de Interés en SUHa y enfermedades del complemento ⁴⁶	Colombia	2017	Sí	Sí
	KDIGO ²⁸	Internacional	2017		Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca “NM*” en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Raffo, Sociedad Argentina de Hematología y a la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico

Actualización del documento N° 453

Fecha de realización: Noviembre del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

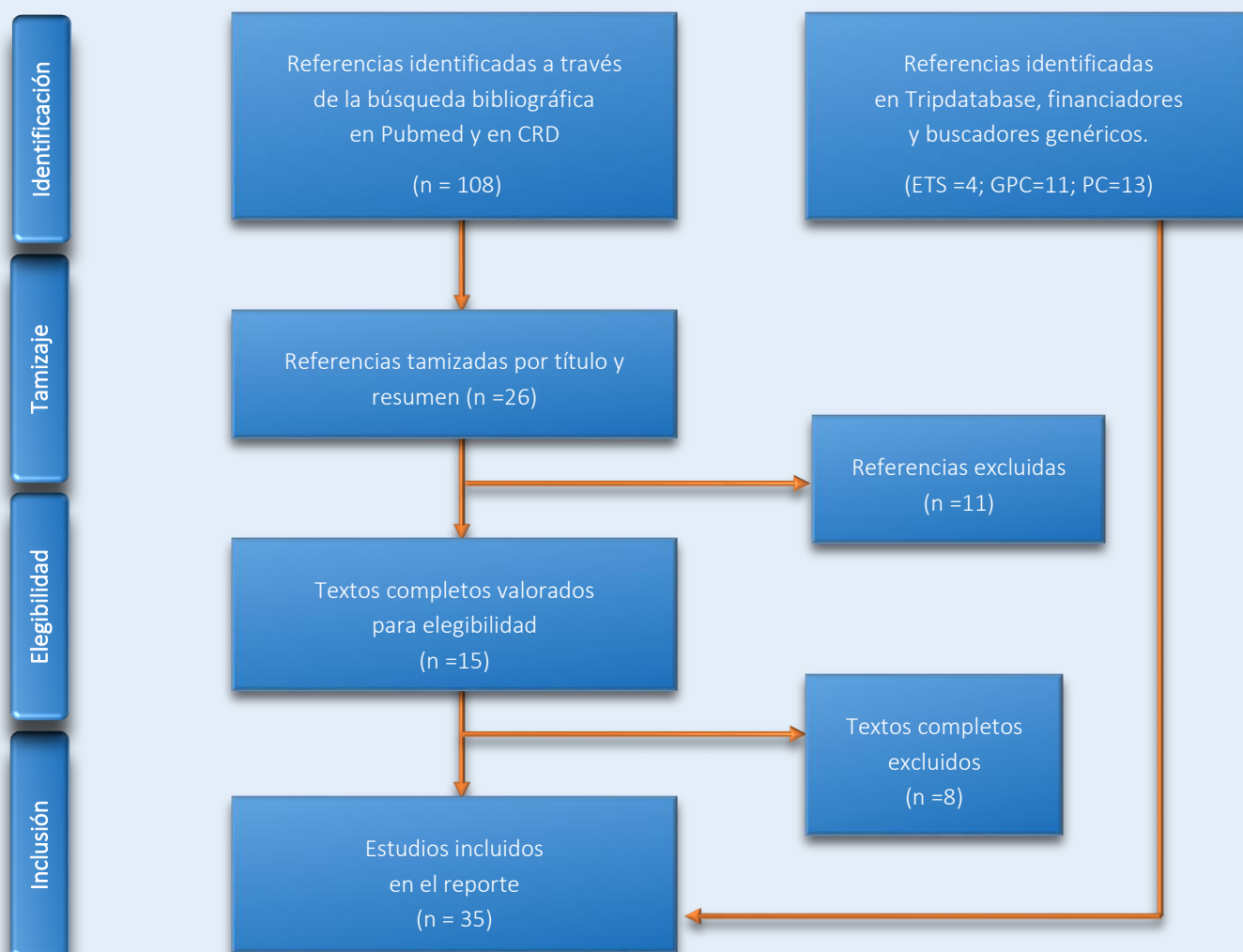
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el septiembre 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome[Mesh] OR Atypical Hemolytic[tiab] OR Non-Stx-Hus[tiab] OR Non-Shiga-Like[tiab] OR Hemolytic Uremic[tiab] OR Nonenteropathic HUS[tiab] OR Non-Enteropathic HUS[tiab]) AND (Eculizumab[Supplementary Concept] OR Eculizumab[tiab] OR Alexion[tiab] OR Soliris[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



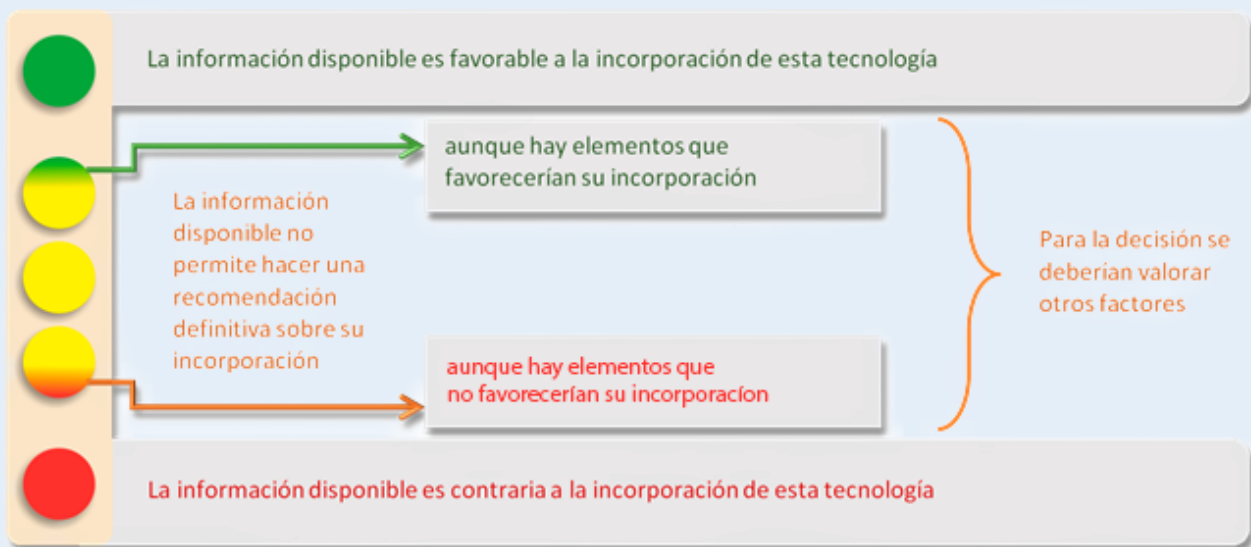
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico atípico

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Tratamiento de pacientes con diagnóstico Hemoglobinuria Paroxística Nocturna confirmado a través de citometría de flujo que informe un valor granulocitos carentes de proteínas de membrana ligadas al GPI (células tipo III) mediante el uso de anticuerpos monoclonales igual o mayor al 10% (o mayor al 50% entre células tipo II y III) y cumplan con alguno de los siguientes requisitos:

- a. Presente signos de hemólisis (niveles de LDH elevada, y haptoglobina disminuidos) y haya requerido de al menos 4 USG en los últimos 12 meses.
- b. Antecedentes de un evento tromboembólico que requirió anticoagulación.
- c. Presencia de daño o disfunción orgánica (hipertensión pulmonar, angina inestable, insuficiencia renal, episodios recurrentes de dolor secundario a espasmos musculares) atribuible exclusivamente a la HPN.

Tratamiento de pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico atípico que cumplan con los siguientes requisitos:

- a. Insuficiencia renal aguda (FG menor de 60ml/m o un descenso mayor al 20% del considerado normal)
- b. Anemia hemolítica microangiopática (LDH elevada, haptoglobina baja, presencia de esquistocitos en EHSP, prueba de Coombs negativa).
- c. Estudios de detección de toxina Shiga, Vero, o infección por E. Coli O157: H7 negativos
- d. Un nivel de actividad de ADAMTS-13 superior al 10%.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dosis recomendadas en personas mayores de 18 años:

- 900 mg intravenosos cada siete días durante las primeras 4 semanas, seguido de 1200 mg intravenosos como quinta dosis siete días después de la anterior, y luego 1200 mg intravenoso cada 14 días.

Dosis recomendadas en menores de 18 años:

Pacientes de 40 kg o más:

- 900 mg intravenosos cada siete días durante las primeras 4 semanas, seguido de 1200 mg intravenosos como quinta dosis siete días después de la anterior, y luego 1200 mg intravenoso cada 14 días.

Pacientes de 30 kg a 40 kg

- 600 mg intravenosos cada siete días durante las primeras 4 semanas, seguido de 900 mg intravenosos como quinta dosis siete días después de la anterior, y luego 900 mg intravenoso cada 14 días.

Pacientes de 10 kg a 30 kg

- 600 mg intravenosos cada siete días durante las primeras 4 semanas, seguido de
- 600 mg intravenosos como quinta dosis siete días después de la anterior, y luego
- 300/600 mg intravenoso cada 14 días.

Pacientes de 5 kg a 10 kg

- 300 mg intravenosos cada siete días durante las primeras 4 semanas, seguido de 300 mg intravenosos como quinta dosis siete días después de la anterior, y luego 300 mg intravenoso cada 14 días.

**REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA**

Ej.: Para la cobertura del Eculizumab para hemoglobinuria paroxística nocturna: Para su autorización se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en hematología especificando peso del paciente, fecha de diagnóstico y/o inicio de los síntomas, y cualquier otro antecedente relevante. En caso de presentar antecedentes de eventos tromboembólicos se deberá detallar el número y localización, como así también la terapéutica instaurada. Se deberá dejar constancia de la terapéutica instaurada hasta el momento de la solicitud haciendo hincapié en la necesidad de número de transfusiones recibidas en los últimos 12 meses y/o anticoagulación. De manera adjunta se deberá presentar los resultados de los siguientes estudios complementarios que avalen el diagnóstico: citometría de flujo, estudio hematológico sangre periférica con recuento de reticulocitos, niveles séricos de urea, creatinina, LDH haptoglobina y prueba de Coombs. Si el resultado de alguno de los estudios enumerados anteriormente sugiere la presencia de anemia aplásica severa se deberá adjuntar el resultado de una biopsia de médula ósea que descarte la misma. También se deberán presentar aquellos estudios que dejen constancia de manera objetiva la presencia de los eventos tromboembólicos sufridos (ecografía compresión-descompresión, o con efecto Doppler, TAC con protocolo para TEP, etc.), o el daño o disfunción orgánica atribuida a la HPN. Deberá constar certificado de vacunación contra Neisseria meningitidis con una fecha al menos dos semanas antes de la solicitud.

Para la cobertura del Eculizumab para el síndrome hemolítico atípico: Para su autorización se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en nefrología especificando peso del paciente, fecha de diagnóstico y/o inicio de los síntomas, síntomas extrarrenales asociados y cualquier otro antecedente relevante. Se deberá dejar constancia en el mismo la terapéutica instaurada hasta el momento de la solicitud haciendo hincapié en la necesidad de hemodiálisis, plasmaféresis o infusión de plasma fresco congelado, como así también la respuesta obtenida con la misma. De manera adjunta se deberá presentar los resultados de los siguientes estudios complementarios que avalen el diagnóstico: estudio hematológico sangre periférica, niveles séricos de urea, creatinina, LDH, haptoglobina y prueba de Coombs. Estimación de la tasa de filtrado glomerular determinado a través de orina de 24hs. Nivel de actividad de ADAMTS-13. También se deberán presentar aquellos estudios que dejen constancia de manera objetiva la presencia de daño o disfunción orgánica extrarrenal asociadas (ecocardiograma, TAC y/o RMN de encéfalo, etc.). Deberá constar certificado de vacunación contra Neisseria meningitidis con una fecha al menos dos semanas antes de la solicitud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patriquin Christopher J. Eculizumab and beyond: The Past, Present, and Future of Complement Therapeutics. *Transfus Med Rev*. 2019. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.09.004>
2. Carvajal A, Anand V, Cardona A, Martí- Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 10. 2014.
3. Davin de Kar. *Adv challenges Manag Complement Thromb microangiopathies Ther Adv Hematol*. 2015;6(4 SRC-BaiduScholar FG-0):171-185.
4. Wijnsma Kioa. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 342261–2277. 2019;34:2261-2277. doi:<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>
5. Melanie Aldridge. Follow-up of children with infection-associated haemolytic uraemic syndrome 1979–1995: Would eculizumab have improved prognosis? *J Paediatr Child Health*. 2019. doi:10.1111/jpc.14685
6. NayerAsif Ali. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Review. *Am J Ther*. 2014. doi:10.1007/s40620-016-0357-7
7. European Medicines Agency. Soliris. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris#:~:text=Soliris received a marketing authorisation,EU on 20 June 2007. Published 2020. Accessed October 14, 2020>.
8. Food and Drug Administration. Soliris. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=125166. Published 2007>.
9. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36-52. doi:10.1111/ejh.13176
10. Rosângela Caetano. The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2020;54:22.
11. Ministerio de salud Colombia. Eculizumab RESOLUCIÓN No. 2017002301. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx. Published 2017>.
12. Kelly, J R, Hill, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_PM21460245 LK - link%7Chttp://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_PM21460245 SRC - BaiduScholar FG - 0.
13. Alexander Röth. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol*. 2020;105:561-570. doi:DOI: 10.1111/ejh.13485
14. Maria Gonzalez Suarez. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8. doi:doi:10.3390/jcm8070919
15. Eric Rondeau. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int Rep*. 2019;4:1568-1576. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.016>
16. Mukherjee AA, Kandhare AD, Bodhankar SL. Evaluation of health-related quality of life in hemolytic uraemic syndrome patients treated with eculizumab: a systematic evaluation on basis of EMPRO. *Ren Fail*. 2018;40(1):107-118.
17. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013;3(11). doi:10.1136/bmjopen-2013-003573
18. Servicio de Salud del Principado de Asturias. ECULIZUMAB Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. https://www.astursalud.es/documents/31867/617866/INFORME_TECNICO-+ECULIZUMAB_HPN_2019.pdf/102839ab-8a5a-0f2a-e11a-5a5518f680e5. Published 2019. Accessed October 29, 2020.
19. INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD Peru. 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. http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1016722/eculizumab_tratamiento_hemoglobinuria_paro_xistica_nocturna.pdf. Published 2018. Accessed October 29, 2020.
20. Wurcel. Eculizumab en el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna Informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen15/32-35.pdf. Published 2013>.
21. Fernando Tortosa. Informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria: Eculizumab para el

- tratamiento farmacológico del Síndrome Urémico Hemolítico atípico.
http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1118705/eculizumab_suha.pdf. Accessed October 29, 2020.
22. Comité de Evaluación de Tecnologías Médicas en Salud Hospital Tobón Colombia. ECULIZUMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD -JUNIO DE 2017 ACTUALIZACIÓN.
https://www.hptu.org.co/phocadownloadpap/tecnologia_evaluada/eculizumab_en_SHU_2017.pdf. Accessed October 29, 2020.
 23. *Banco de La Nación Argentina.*; 2017.
 24. Doug Coyle. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Decis Mak.* 2014;34. doi:doi: 10.1177/0272989X14539731
 25. Sociedad Española de Hematología y hemoterapia. Consenso español para diagnóstico tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. doi:10.1016/j.medcli.2015.12.012
 26. Biachi R, Rivas-Llamas J. Góngora-G-MP, Ceballos-López A, y col,. Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Hematol Mex.* 2015;16 SRC-:70-96.
 27. The Australian Government. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. <http://www.health.gov.au/lstdp>. Published 2010. Accessed October 29, 2020.
 28. Timothy Goodship. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-551.
 29. Córdoba K. Síndrome hemolítico urémico atípico revisin de la literatura y documento de consenso Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev Colomb Nefrol.* 2015;2:19-40.
<https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/199>.
 30. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol Berlin Ger.* 2015.
 31. Campistol M. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Doc consenso Nefrol.* 2013;33(1 SRC-BaiduScholar FG-0):27-45.
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. In: *Httpswwwniceorgukguidancehst1chapter1Guidance Accessed March.* Vol 2018 SRC. ; 2018.
 33. Canadian Drug Expert Committee. *ECULIZUMAB Soliris Alexion Pharm Inc New Indic Atyp Hemolytic Urem Syndr*
httpswwwcadthcasitesdefaultfilescdrcompletecdr_complete_SolirisaHUS_Julypdf Accessed March. 2018:0-23.
 34. Superintendencia de Servicios de Salud Ministerio de Salud-República Argentina. Resolución 46/2017. Sistema Unico de Reintegro.
 35. Blue Cross. *Eculizumab Soliris*
httpswwwcapbluecrosscomwpswcmconnecta8dc545bea2591ec26ba4954fEculizumab_Soliris_8115pdfMODAJPERES Accessed March. 2018:083b7-44 SRC-BaiduScholar FG-0.
 36. Services Centers for Medicare and Medicaid. Eculizumab.
<https://www.cms.gov/search/cms?keys=eculizumab>. Published 2015.
 37. Cigna. Eculizumab. <https://www.cigna.com/static/www-cigna-com/docs/individuals-families/master-precertification-list-for-providers.pdf>. Published 2015.
 38. Canadian Drug Expert Committee. Eculizumab (SOLIRIS).
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf. Published 2015. Accessed October 29, 2020.
 39. Haute Autorité de Santé (HAS). eculizumab. 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=eculizumab&tmpParam=&opSearch=.
 40. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 201/2002. Programa Médico Obligatorio.
 41. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC).
<Http://Conitec.Gov.Br/Busca?Searchword=eculizumab&searchphrase=all>. Accessed March .; 2018.
 42. Der Gemeinsame Bundesausschuss. Eculizumab.
 43. Aetna. *Eculizumab (Soliris).* . Http://Www.Aetna.Com/Cpb/Medical/Data/800_899/0807.Html. Accessed March .; 2018.
 44. Anthem. Eculizumab (Soliris®). .
https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c152779.htm. Accessed March . 2018.
 45. Del M, Gallo C, Luceros AS. *Hemostasia y Trombosis.*; 2019. moz-extension://eb7f7877-5cb1-492d-bbeb-3f6f93c564d2/enhanced-reader.html?openApp&pdf=http%3A%2F%2Fwww.sah.org.ar%2Fdocs%2F2019%2FHemostasia_y_Trombosis.pdf. Accessed March 23, 2021.
 46. Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS en Colombia es el Plan Obligatorio de Salud

-POS. No Title. <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/pos.aspx>. Published 2021.
Accessed March 15, 2021.