

SEGURIDAD, EFECTIVIDAD Y COSTE DE ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de informe: 20 de enero de 2009

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadora: Lidia García Pérez

Resumen:

Tecnología evaluada: Soliris® 300 mg concentrado para solución para perfusión. Cada vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab, anticuerpo IgG_{2/4k} monoclonal humanizado.

Indicación: Tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna en pacientes con antecedentes de transfusiones.

Efectividad clínica y seguridad: Soliris® es una tecnología muy novedosa cuya efectividad ha sido evaluada por un único ensayo clínico financiado por la industria y con algunas limitaciones. Este medicamento no está exento de reacciones adversas y complicaciones.

Coste: El coste anual por paciente del medicamento Soliris® es de más de 300.000 €. A este coste habría que añadir el coste de otros medicamentos, visitas al médico, estancias hospitalarias, etc.

Recomendación: Se recomienda no financiar el tratamiento con Soliris® en tanto no haya más pruebas de su efectividad o bien que su financiación esté condicionada a la realización de un estudio de seguimiento en colaboración con otros servicios regionales de salud que genere conocimiento y en el que participe el laboratorio asumiendo parte del coste.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad genética rara que puede ser mortal y que se caracteriza por una hemólisis intravascular crónica (destrucción de los glóbulos rojos) que conlleva varios signos y síntomas como anemia hemolítica, fenómenos trombóticos (principal causa de muerte en estos pacientes), orina oscura, dolor abdominal o fatiga incapacitante. Algunos autores han estimado para Inglaterra una prevalencia de 1,59 pacientes por 100.000 habitantes y una incidencia de 0,13 casos por año (Hill et al 2007).

No existen por el momento tratamientos curativos específicos para la HPN salvo el trasplante de médula ósea, lo cual no es una alternativa disponible para todos los pacientes debido a la necesidad de un donante adecuado. Algunos de los tratamientos actuales, de tipo paliativo, son la transfusión de sangre, el suministro de suplementos de hierro o de anticoagulantes, etc.

Eculizumab (Soliris®), anticuerpo monoclonal, es un medicamento de reciente aparición (autorizado en la Unión Europea en junio de 2007), el cual se puede considerar el primer medicamento específicamente indicado para el tratamiento de la HPN.

Cuadro 1. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Soliris 300mg concentrado para solución para perfusión

Indicación: Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna en pacientes con antecedentes de transfusiones.

Laboratorio: Alexion Europe SAS

Fecha de autorización en España: 7 de agosto de 2007

Dispensación: Uso hospitalario, bajo prescripción médica restringida

Composición: Eculizumab (10 mg/ml)

Presentación: Vial de 30 ml (300 mg de eculizumab)

Administración: Previamente a la administración de Soliris® el paciente debe ser vacunado contra la Neisseria meningitidis. La solución diluida de Soliris® debe administrarse mediante perfusión intravenosa durante 25-45 minutos mediante goteo por gravedad, una bomba tipo jeringa o una bomba de perfusión. La administración debe ser supervisada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos. Los pacientes deben permanecer bajo observación durante la hora siguiente a la administración de Soliris®.

Dosis: Fase inicial de 5 semanas: perfusión de 600 mg cada semana durante las 4 primeras semanas, perfusión de 900 mg en la quinta semana. Fase de mantenimiento: perfusión de 900 mg cada 14 ± 2 días.

OBJETIVOS

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y la relación coste-efectividad de eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del coste del tratamiento en la Comunidad Autónoma de Canarias.

Revisión sistemática

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline, Medline in process, EMBASE, Cochrane, ACP Journal Club, NHS CRD, TRIP Database y Current controlled trials. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas ni idiomas y consistió en la combinación de los términos eculizumab y soliris. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados manualmente y que se consideraron relevantes para documentar el informe. Se realizó una revisión narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de selección: pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, a los que se les administra eculizumab, en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica (cambio en los síntomas de la enfermedad) y/o seguridad del tratamiento (efectos adversos). También se buscaron estudios de coste-efectividad.

Estimación del coste

Se realizó una estimación bruta del coste directo del tratamiento con eculizumab por paciente y año. La cantidad de recursos consumidos (dosis) del tratamiento farmacológico se ha estimado a partir de la ficha técnica del laboratorio. Los datos de costes unitarios (PVP) se han obtenido de la Base de Datos del Medicamento de Portalfarma.com (portal del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos). Los costes se expresan en euros de 2008.

RESULTADOS

Efectividad clínica

La estrategia de búsqueda dio como resultado 192 referencias bibliográficas, de las cuales 187 fueron excluidas: 31 fueron excluidas por estar publicadas en algún idioma distinto del inglés o español, 8 por tratarse de comunicaciones a congresos, 6 por tratarse de revisiones narrativas, comentarios o artículos de opinión y el resto por diversos motivos. Un número importante de referencias fue excluido por tratar otras indicaciones distintas de la HPN. Se incluyeron por tanto 5 estudios sobre la

efectividad o seguridad de eculizumab: un ensayo clínico aleatorizado, Hillmen et al 2006, y cuatro estudios de series de casos, Hillmen et al 2004, Hill et al 2005, Brodsky et al 2007 y Hillmen et al 2007. Todos estos estudios han sido financiados por la industria de modo que el último de ellos (Hillmen et al 2007) recoge el seguimiento de todos los pacientes que participaron en los estudios previos. La figura 1 recoge la historia de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados. La tabla 1 incluye un resumen de las características del ensayo clínico aleatorizado.

Figura 1: Esquema de los estudios clínicos llevados a cabo con eculizumab

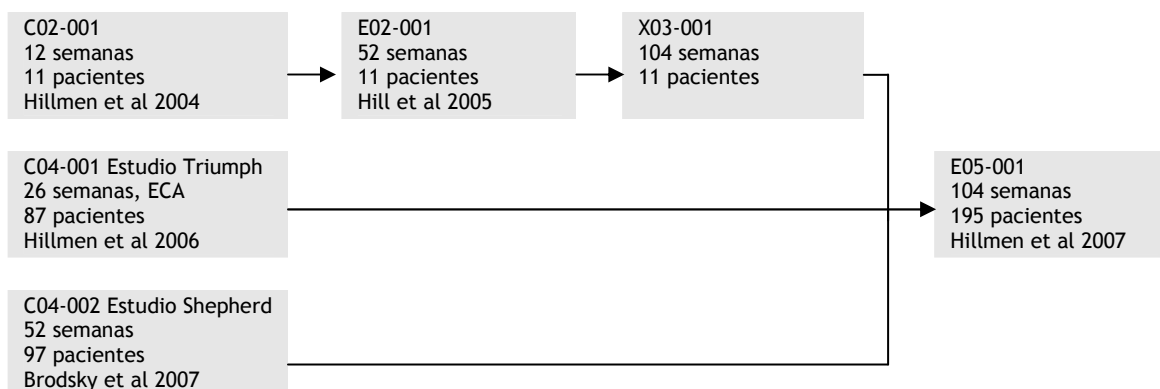


Tabla 1: Características del ensayo clínico incluido TRIUMPH (Hillmen et al 2006)

Diseño	Ensayo clínico en fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico, de 26 semanas de seguimiento.
Intervención	-Eculizumab (dosis descritas en cuadro 1) durante 26 semanas -Placebo (misma dosis y posología) durante 26 semanas
Pacientes	-Grupo ECULIZUMAB (N=43): 20 hombres y 23 mujeres edad mediana: 41 años -Grupo PLACEBO (N=44): 15 hombres y 29 mujeres edad mediana: 35 años

Medidas de resultados	<p>PRIMARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estabilización de los niveles de hemoglobina: valor de hemoglobina que se mantuvo por encima del nivel de partida (en ausencia de transfusiones) durante las 26 semanas de tratamiento. -Número de unidades de concentrado de eritrocitos transfundidos durante el periodo. <p>SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Independencia de transfusión. -Hemólisis: valor de lactato deshidrogenasa para el área bajo la curva desde el inicio hasta las 26 semanas. -Cambios en el nivel de fatiga medido mediante el instrumento Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). -Cambios en la calidad de vida medida mediante el European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). -Cambios en lactato deshidrogenasa. -Presencia de trombosis. -Otras: farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad de eculizumab, tiempo hasta la primera transfusión, proporción de glóbulos rojos HPN tipo III.
-----------------------	---

Hillmen et al publicaron en 2006 el único ensayo clínico completado hasta ahora en el que se valora eculizumab para el tratamiento de la HPN. Se trata de un estudio de 26 semanas durante las cuales se dio tratamiento y se realizó un seguimiento de 87 pacientes con HPN. Estos 87 pacientes, reclutados en 34 centros en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia (de octubre de 2004 a junio de 2005) fueron seleccionados de acuerdo a estrictos criterios de inclusión y exclusión, entre ellos el que los pacientes hubieran tenido al menos 4 transfusiones en los 12 meses previos. Una vez incluidos en el estudio fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento (aleatorización 1:1, centralizada y estratificada según unidades de concentrado de eritrocito transfundidas durante el año anterior): 43 pacientes recibieron tratamiento con eculizumab según las pautas descritas en el cuadro 1 y 44 pacientes recibieron placebo. Al comienzo del estudio los pacientes fueron vacunados contra *Neisseria meningitidis* y durante el estudio se permitió que recibieran tratamientos concomitantes como eritropoyetina, inmunosupresores, corticoides, suplementos de hierro y otros, e incluso transfusiones si los síntomas de la anemia y los niveles de hemoglobina alcanzaban los niveles de partida predeterminados individualmente. Los autores evaluaron diversos tipos de medidas de resultados, tanto primarias como secundarias (véase tabla 1) además de eventos adversos y otras medidas relacionadas con la seguridad (signos vitales, análisis bioquímicos, electrocardiogramas). Los autores realizaron una estimación previa del tamaño muestral aunque no fundamentado en publicaciones previas. Para las dos medidas primarias realizaron análisis por intención de tratar. Se emplearon diversas pruebas estadísticas para observar las diferencias entre grupos dependiendo del tipo de medida que se tratara. Los análisis estadísticos fueron realizados por el patrocinador del estudio. El estudio fue financiado por el laboratorio fabricante de eculizumab.

Según los autores no había diferencias entre los dos grupos en sus características basales, aunque no informan de los p-values. Dos pacientes en el grupo que recibía

eculizumab y 10 pacientes en el grupo que recibía placebo no completaron el estudio, y los autores dan los motivos. Estos pacientes fueron incluidos en el análisis de las medidas primarias. Los principales resultados de la eficacia clínica y de la calidad de vida se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del ensayo clínico incluido (Hillmen et al 2006)

Medida de resultado		Antes del tratamiento		Durante el tratamiento		p-value
		Placebo	Soliris	Placebo	Soliris	
Nivel de lactato deshidrogenasa, U/l (media \pm error estándar)		2258,0 \pm 154,8	2199,7 \pm 157,7	2418,9 \pm 140,3	327,3 \pm 67,6	<0,001
Eritrocitos tipo III (%)		35,7 \pm 2,8	28,1 \pm 2,0	35,5 \pm 2,8	56,9 \pm 3,6	<0,001
Pacientes con niveles de hemoglobina estabilizados (%)		NA	NA	0%	49%	<0,001
Nivel medio de hemoglobina (gr/dl), media \pm DE ¹		9,7 \pm 0,2	10,0 \pm 0,2	8,9 \pm 0,2	10,1 \pm 0,2	<0,001
Unidades de eritrocito transfundidas por paciente	Mediana	8,5	9,0	10	0	<0,001
	Rango intercuartílico	7-12,5	6-12	6-16	0-6	-
	Media \pm DE	9,7 \pm 0,7	9,6 \pm 0,6	11,0 \pm 0,8	3,0 \pm 0,7	-
	Total	417	413	482	131	-
Cambio de dato basal a dato a las 26 semanas						
Medida de resultado		Placebo		Soliris		p-value
Valor mediano del área bajo la curva de lactato deshidrogenasa (U/l por día)		58,587		411,822		<0,001
FACIT-Fatigue, media \pm DE ²		4,0 \pm 1,7		6,4 \pm 1,2		<0,001
EORTC QLQ-C30 (escala de estado de salud global), media ³		-8,5		10,9		<0,001

¹Datos basales y datos a las 26 semanas.

²FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Varía de 0 a 52, con puntuaciones altas indicando mejoras en la fatiga.

³EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. Varía de 0 a 100 e incluye varias escalas; puntuaciones altas en la escala de estado de salud global indican mejoras en la calidad de vida.

Como se ve en la tabla, el grupo que recibió eculizumab obtuvo mejores resultados que el grupo que recibió placebo en términos de hemólisis (lactato deshidrogenasa), eritrocitos, porcentaje de pacientes con niveles de hemoglobina estabilizados, necesidades de transfusión de concentrado de eritrocitos, fatiga y calidad de vida global. Hillmen et al también encontraron que el tiempo mediano hasta la primera transfusión fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron eculizumab

en comparación con aquellos que recibieron placebo ($p < 0,001$). Según los autores, en el subgrupo de pacientes que recibieron eculizumab y no alcanzaron la independencia de transfusiones, el número de unidades trasfundidas se redujo un 44% (en comparación con el grupo placebo).

En la información facilitada por el laboratorio a la EMEA se detallan unos resultados por subgrupos que luego no son incluidos en el artículo de Hillmen et al 2006. Según estos resultados, existen diferencias a favor de eculizumab en las medidas de estabilización de la hemoglobina y unidades trasfundidas en cada uno de los 3 subgrupos formados según el número de unidades trasfundidas el año anterior, salvo en un caso: en el estrato o subgrupo formado por los pacientes que tuvieron más de 25 transfusiones el año anterior a la inclusión en el ensayo, no hubo diferencias entre eculizumab y placebo en cuanto al porcentaje de pacientes que estabilizaron la hemoglobina. Sin embargo, es preciso tomar con mucha cautela los resultados de este análisis de subgrupos puesto que los tamaños muestrales son pequeños (22 pacientes en el caso de este subgrupo) y las ventajas obtenidas con la aleatorización desaparecen.

Con respecto a la calidad de vida, además de la mejora en la calidad de vida global, el grupo que recibió eculizumab obtuvo mejoras significativamente distintas del grupo que recibió placebo en todas las escalas de funcionalidad, en las escalas de dolor y fatiga, y en las medidas de disnea, pérdida de apetito e insomnio (en casi todas las escalas el grupo que recibió placebo vio empeorada sus puntuaciones). Únicamente no se observaron diferencias entre ambos grupos en la escala de náuseas y vómitos y en las medidas de dificultades financieras, constipado y diarrea.

El estudio, al ser a corto plazo, no valora los efectos sobre la supervivencia (ningún paciente falleció durante el estudio). La presencia de trombosis fue valorada aunque solo se dio un caso en el grupo de placebo.

Este ensayo clínico es de buena calidad: la pregunta está claramente definida, la asignación de pacientes a grupos fue aleatoria y correcta, manteniéndose el ocultamiento de la asignación; la elección del comparador (placebo) estuvo justificada puesto que no hay alternativas al tratamiento; según los autores no hubo diferencias entre grupos al inicio del estudio si bien no aportan datos de la significación estadística; el estudio se presenta como doble ciego aunque los autores no explican cómo se mantuvo el cegamiento a lo largo del estudio; el tamaño muestral es considerable sobre todo si tenemos en cuenta que la HPN es una enfermedad rara; el tratamiento de los datos y el análisis estadístico no son completamente correctos ya que, aunque se realiza análisis por intención de tratar para las medidas de resultados primarias, la prueba estadística empleada para analizar las diferencias entre grupos en algunas medidas (Wilcoxon) no era la apropiada y esto podría afectar al resultado, y por otro lado, el análisis fue realizado por el laboratorio lo cual puede ser una fuente de sesgo; por último, el seguimiento a corto plazo limita el alcance de los resultados.

El estudio SHEPHERD (Brodsky et al 2007) evaluó 97 pacientes tratados con eculizumab. En este estudio se encuentra igualmente una disminución en la hemólisis y en las unidades trasfundidas así como una mejora de la calidad de vida. No obstante estos resultados hay que tomarlos con suma prudencia puesto que no se compararon con un grupo control prospectivamente.

Posteriormente Hillmen et al publicaron en 2007 resultados de la comparación antes-después de los 195 pacientes tratados con eculizumab e incluidos en los ensayos anteriormente citados (véase figura 1). Según los resultados de este estudio eculizumab reduce 7 veces la ratio de eventos tromboembólicos. Sin embargo, puede existir un sesgo a favor de eculizumab puesto que aquellos pacientes que habían tenido recientemente una trombosis tenían mayor probabilidad de entrar en el estudio. Esto es así especialmente en el estudio SHEPHERD, el cual aporta el mayor número de pacientes al tamaño muestral, donde el número de eventos tromboembólicos por 100 años fue de 12,67 (muy superior a los 4,22 eventos por 100 años referidos en algunas fuentes).

Seguridad

Con el objeto de informar sobre la seguridad de eculizumab se tomó en consideración, además del ensayo clínico publicado por Hillmen et al, los otros estudios prospectivos incluidos en la figura 1, los cuales suman un total de 195 pacientes. Las reacciones adversas más comunes fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, náuseas, pirexia, mialgia, fatiga y herpes simple ($\geq 5\%$ de los casos). Los riesgos identificados en relación con el tratamiento con eculizumab son infecciones en general, infecciones meningocócicas, hemólisis tras la suspensión del medicamento y anormalidades hematológicas.

En el ensayo clínico de Hillmen et al 2006 se informó de 13 casos de eventos adversos graves, 4 en el grupo de eculizumab y 9 en el grupo placebo. Ninguno de estos eventos se relacionó con el tratamiento con eculizumab y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Los eventos adversos más comunes en el grupo que recibió eculizumab fueron el dolor de cabeza (44%), el dolor de espalda (19%), nasofaringitis (23%) y náuseas (16%). Los dos primeros ocurrieron más frecuentemente en este grupo que en el grupo placebo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre grupos en la incidencia de ninguno de los eventos adversos (p-value no facilitado en el artículo).

Estudios en marcha

De acuerdo con la base de datos clinicaltrials.gov (consultada el 11 de julio de 2008 por medio de Current Controlled Trial) el único estudio actualmente activo aunque sin reclutamiento de pacientes es el estudio de seguimiento de todos los pacientes incluidos en los estudios previos (véase figura 1).

Coste del tratamiento

No se han encontrado evaluaciones económicas completas ni estudios de costes publicados sobre eculizumab para pacientes con HPN.

Se considera que no existe suficiente información disponible para hacer una evaluación económica rigurosa. No obstante, algunos organismos del Reino Unido han realizado estimaciones brutas de la relación coste-efectividad y concluyen que el coste por unidad de efectividad (sea ésta paciente con hemoglobina estabilizada o año de vida ganado, por ejemplo) supera las 250.000 £ al año.

En España, el coste unitario de cada vial de Soliris® es de 4.674,70 € (PVP incluido IVA, julio 2008). Teniendo en cuenta un consumo de 11 viales en las 5 semanas iniciales de tratamiento (51.421,70 €) y 3 viales cada dos semanas durante los meses sucesivos como tratamiento de mantenimiento (28.048,20 €/mes), se estima el coste

del tratamiento con eculizumab en 359.951,90 € por paciente durante el primer año y en 336.578,40 € por paciente durante cada año sucesivo. Esta estimación sólo incluye el coste directo del medicamento; no incluye coste de la administración, de personal, vacunas, hospitalizaciones, transfusiones de sangre, otras medicaciones, etc.

CONCLUSIONES

1. La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1,59 pacientes por 100.000 habitantes y una incidencia de 0,13 casos por año (datos de Inglaterra).
2. Eculizumab (Soliris®) es una tecnología emergente pero muy costosa. Se trata del primer tratamiento crónico para la HPN. Su efectividad está avalada por un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad y financiado por la industria. Según los resultados de este ensayo, un 49% de los pacientes que recibieron eculizumab mantuvieron estable sus niveles de hemoglobina frente al 0% del grupo que recibió placebo; eculizumab mejora algunos resultados clínicos (hemólisis, necesidad de transfusiones) y la calidad de vida, especialmente la fatiga.
3. Los efectos adversos de eculizumab más comunes son las cefaleas, nasofaringitis, náuseas, entre otros. En comparación con los pacientes que recibieron placebo en el ensayo clínico aleatorizado, no hubo mayores efectos adversos en aquellos pacientes tratados con eculizumab.
4. Los estudios incluidos no valoran la supervivencia. Existen dudas sobre los resultados de eventos tromboembólicos incluidos en los estudios de series de casos.
5. No está claro, y ninguno de los estudios lo apoya, que una disminución de la ratio de trombosis (derivada de la disminución de la hemólisis, en teoría, gracias a eculizumab) implique una mejora de la supervivencia. Estudios a más largo plazo y correctamente realizados deberán demostrar esta hipótesis.
6. No existen estudios sobre la coste-efectividad del tratamiento con eculizumab. El elevado coste del medicamento, más de 300.000 € por paciente al año, supondría un importante impacto presupuestario en el Servicio Canario de la Salud.

RECOMENDACIONES

- A partir del estado actual del conocimiento científico, con las limitaciones y dudas que ofrecen las pruebas sobre la efectividad, la falta de estudios de coste-efectividad rigurosos y la sospecha de que el tratamiento difícilmente puede considerarse coste-efectivo dado el alto coste de esta tecnología emergente, eculizumab no debería financiarse sin restricciones en nuestro ámbito sanitario. Sería recomendable esperar hasta en tanto haya pruebas más contundentes sobre su efectividad.
- En el caso de ser financiado por la sanidad pública, la financiación debería estar condicionada a la generación de conocimiento dentro de un estudio de

seguimiento. Dado que se trata de una enfermedad de baja prevalencia y dado que el coste del tratamiento es elevado, el estudio sólo podría realizarse en colaboración con otros servicios regionales de salud y el coste debería ser asumido en parte por el laboratorio fabricante en el marco de un contrato de riesgo compartido o similar.

- Este tipo de acuerdos con la industria, en relación con medicamentos huérfanos, deberían ser potenciados desde el Servicio Canario de la Salud buscando el apoyo de otros servicios regionales de salud y otros agentes influyentes (Ministerio de Sanidad, Federación Española de Enfermedades Raras, Farmaindustria, Sociedades Médicas, etc.).
- En el caso de financiar el tratamiento de eculizumab, las autoridades sanitarias deberán especificar qué requisitos debe reunir un paciente para recibir este tratamiento y autorizar el tratamiento de forma individual tomando en consideración las características particulares del caso clínico presentado; teniendo en cuenta que el paciente previamente ha debido ser vacunado contra la Neisseria meningitidis y que los beneficios del tratamiento según los estudios clínicos se limita a pacientes con historia de transfusiones, tal y como resalta la EMEA.

REFERENCIAS

- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111[4]:1840-1847.
- Guía para el tratamiento con Soliris®. Información para el profesional médico. Documento facilitado por la Dirección General de Farmacia.
- Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106[7]:2559-2565.
- Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, Roman E, Hillmen P. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire [Abstract]. *British Journal of Haematology* 2007; 137 Supplement 1:31.
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2004; 350[6]:552-559.
- Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110[12]:4123-4128.

- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2006; 355[12]:1233-1243.
- Specialised Commissioning Group West Midlands. Interim Regional Commissioning Policy CP/3/2008. The commissioning of Eculizumab. June 2008. Disponible en
- <http://www.wmsc.westmidlands.nhs.uk/viewdoc.ashx?id=P89y906LgletmetWF eumxLw%3D%3D>

Páginas web consultadas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>
- Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>