



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Eculizumab en hemoglobinuria
paroxística nocturna y síndrome
urémico hemolítico atípico***

**Eculizumab in nocturnal paroxysmal hemoglobinuria
and atypical hemolytic-uremic syndrome**

Informe de Respuesta Rápida N°453

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Enero de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Natalie Soto
Dra. Lucila Rey-Ares
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

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.

Informe de Respuesta Rápida N° 453

Eculizumab en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y Síndrome Urémico Hemolítico Atípico.

Fecha de realización: Enero de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

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

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Rey-Ares L, Soto N, Alcaraz A, Pichon- Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Eculizumab en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y Síndrome Urémico Hemolítico Atípico***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 453, Buenos Aires, Argentina. Enero 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el eculizumab disminuye la necesidad de transfusiones en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna; al ser utilizado para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico normaliza los niveles plaquetarios y mejora la función renal reduciendo los requerimientos dialíticos. No se encontró evidencia de buena calidad que mostrara beneficios en la sobrevida. La evidencia sobre efectividad para prevención de recurrencias en pacientes con síndrome urémico hemolítico que serán sometidos a transplante renal es muy escasa por lo que no se puede arribar a conclusiones para esta indicación.

Los consensos de expertos identificados lo recomiendan en todas las indicaciones. Los financiadores de salud estadounidenses y los sistemas de salud australiano, británico, canadiense y francés prestan cobertura para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico y para hemoglobinuria paroxística nocturna cuando los pacientes cumplen con los criterios establecidos. Estos financiadores no mencionan el uso de eculizumab para prevención de recurrencias.

Los financiadores de salud latinoamericanos no prestan cobertura, siendo el alto costo la limitante principal para su indicación. De cubrirse, es de destacar que no existen criterios en lo que respecta a la duración del tratamiento.

ECULIZUMAB IN NOCTURNAL PAROXYSMAL HEMOGLOBINURIA AND ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

CONCLUSIONS

There is evidence of moderate quality suggesting that eculizumab reduces the need for transfusions in patients with nocturnal paroxysmal hemoglobinuria. When used to treat the atypical hemolytic-uremic syndrome it returns platelet levels to normal and improves renal function by reducing dialysis requirements. No evidence of good quality showing benefit in survival was found. The evidence on its effectiveness in preventing recurrences in patients with hemolytic-uremic syndrome who will undergo kidney transplantation is scarce, consequently, no conclusion can be drawn as regards this indication.

The consulted consensus statements recommend it for all the indications. US health sponsors and the Australia, British, Canadian and French healthcare systems cover it for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and nocturnal paroxysmal hemoglobinuria when the patients meet the stated criteria. These sponsors do not mention the use of eculizumab in preventing recurrences.

Latin American health sponsors do not cover it, being its high cost the main restriction to indicate it. Should it be covered, it is to note that there are no criteria in terms of length of treatment.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad no maligna que produce expansión clonal de las células madre hematopoyéticas que conlleva a una alteración de la vía alterna del complemento dependiente del componente C5 produciendo hemolisis intravascular.¹ Es una enfermedad sistémica cuyas complicaciones principales son la hipertensión pulmonar e insuficiencia renal. El tratamiento habitual es sintomático. Su incidencia se estima de 1,3 nuevos casos por un millón de individuos por año.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 (SHU STEC, su sigla del inglés *Haemolytic uraemic syndrome Shiga toxin producing Escherichia coli.*)³ La forma no asociada a diarrea se define como síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) producido por mutaciones en la vía alterna del complemento. Esta es una enfermedad sumamente rara, se estima una prevalencia de 3,3 pacientes por millón de habitantes. 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.⁴

El tratamiento con plasmaferesis (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%).⁴ La tasa de recurrencia del SUHa en los pacientes que recibieron trasplante renal es mayor al 50 %.⁵

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. Asimismo se postula su uso para el tratamiento de las microangiopatías trombóticas asociadas a alteraciones del complemento en los pacientes con SUHa. Por último, se examinará 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 se une al componente C5 del complemento. Se une con alta afinidad a esta proteína inhibiendo la hemolisis intravascular y procesos inflamatorios asociados a la activación de la vía alterna del complemento. No actúa sobre el componente del complemento C3.³

Ha sido aprobado por EMA (su sigla en 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.^{6,7} En la Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) permite la importación de esta droga bajo la modalidad de uso compasivo.⁸

La dosis del tratamiento es entre 600 a 1200 mg (según peso corporal) durante cinco semanas consecutivas en la fase de inducción y un mantenimiento cada dos semanas a igual dosis.³

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de eculizumab para el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y el Síndrome Urémico Hemolítico Atípico y para la prevención de recurrencias de SUHa en pacientes que van a recibir trasplante renal.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ("eculizumab" [Supplementary Concept] OR "eculizumab"[All Fields] OR soliris).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos RS, un estudio de casos y controles, seis GPC, seis ETS, siete políticas de cobertura sobre el tratamiento con eculizumab para HPN y SUHa. En relación a su uso como estrategia preventiva de recurrencia de SUHa en pacientes que van a ser sometidos a trasplante renal, sólo se identificaron recomendaciones de consenso y reportes de casos aislados. Se describen los principales resultados para cada patología:

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.¹ Se incluyó un ECA que comparó

eculizumab vs placebo (n=87) con un seguimiento de 26 semanas y una edad promedio de 41 años. El tratamiento con eculizumab mostró independencia a la necesidad de transfusiones sanguíneas en el 52 % de los pacientes (22/43 vs placebo 0/44) y una mejoría significativa en la calidad de vida. No hubo diferencias significativas en eventos adversos entre ambos grupos (cefaleas, infecciones de vías aéreas). En este estudio no se evaluó mortalidad.

Un estudio publicado por Kelly y col. en el año 2011 analizó la supervivencia de pacientes con HPN.⁹ Realizaron el seguimiento de 79 pacientes (34 habían participado en un ECA) tratados con eculizumab con una edad media de 39 años. Se los comparó con un grupo control histórico (n=30) que presentaban los mismos criterios 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 % vs 66,8 % del grupo placebo a los cinco años. 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.

Las sociedades española y americana 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 de abdomen, región lumbar, espasmo esofágico) o embarazo.^{2,10-14}

Una ETS realizada el 2013 por Wurcel y col para el Ministerio de Salud de Argentina evaluó el uso de eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna.⁶ Sugieren que para recomendar su uso se requiere de evidencia que mida los beneficios en materia de mortalidad y calidad de vida junto con un estudio de costo-utilidad del tratamiento para Argentina.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en 2011¹⁴ y la Agencia de Tecnología Sanitaria Sueca en 2014¹⁵ evaluaron el uso de eculizumab en HPN. No encontraron estudios que demuestren reducción en la mortalidad. Consideran su uso como experimental dado la falta de evidencia sobre su efectividad clínica y que podría ser usada en pacientes que presenten altas tasas de transfusiones y niveles altos de LDH.

La Agencia para la Investigación y Calidad estadounidense (AHRQ, su sigla del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) sugiere el tratamiento cuando los pacientes con HPN son dependientes de la necesidad de transfusiones.¹⁶

Los financiadores de salud estadounidenses (Aetna¹⁷, United Health Oxford¹⁸, Blue Cross,¹⁹ Anthem²⁰, Medicare²¹) y los sistemas de salud australiano,²² canadiense,²³ francés²⁴ y británico,¹² cubren el 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. No se encontraron financiadores de salud que cubran este tratamiento en México, Chile, Colombia, Brasil y Uruguay.

Síndrome Urémico hemolítico atípico

Rathbone y col. publicaron una RS en el 2013 en donde comparaban la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab vs plasmaféresis, diálisis y trasplante renal en pacientes con SUHa de todas las edades.²⁵ 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 estudio 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.²⁶ 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.

En relación a la indicación como estrategia preventiva para pacientes con SUHa que serán sometidos a trasplante renal, la evidencia proviene de reporte de casos aislados, mayoritariamente con resultados favorables.²⁷⁻⁵²

Los consensos de SUHa internacional y español sugieren al eculizumab como primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos y adultos, definiendo que se podría suspender el tratamiento cuando los pacientes presenten títulos del anticuerpo anti-complemento < 1000 AU/ml y niveles normales de C3.^{53,54} Ambos consensos sugieren el uso de eculizumab preventivo en SUHa que van a recibir trasplante renal.⁵⁴ Las guías británicas de 2009 sobre manejo de SUHa no mencionan al eculizumab.⁵⁵

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 considera que es una opción terapéutica para los pacientes dado que disminuye la microangiopatía y mejora la función renal. Pero debido a que el alto costo del tratamiento produce un alto impacto en el presupuesto de salud y especialmente a que no hay

evidencia de la duración del tratamiento, 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 a través de un centro experimentado, monitoreo de pacientes, y si existe un protocolo que especifique las características clínicas para su administración y suspensión.⁵⁶

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*) en el año 2015 realizó una actualización de la evaluación realizada en el 2013 para el Eculizumab en SUHa. La revisión de la literatura continua sugiriendo que no existe evidencia para prestar cobertura a esta terapia.^{57,58}

Los financiadores de salud estadounidenses (Aetna¹⁷, United Health Oxford¹⁸, Blue Cross,¹⁹ Anthem²⁰, Medicare²¹) y los sistemas de salud australiano,²² francés,²⁴ y británico,¹² cubren el uso de eculizumab en el tratamiento del SUHa pero no hacen referencia a su uso para prevención de recurrencias en pacientes que serán sometidos a transplante. No se encontraron financiadores de salud que cubran este tratamiento en México, Chile, Colombia, Brasil y Uruguay.

La Superintendencia de Salud de 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).^{8,59}

El costo del tratamiento anual del eculizumab en Argentina es de ARS 38.000.000 (pesos argentinos Octubre/2015), equivalentes a aproximadamente USD 409.500 (dólares estadounidenses).⁶⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Martí-Carvajal A, Anand V, Cardona A, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;10.
2. Sociedad española de Hematología Hemoterapia. Consenso español para diagnóstico tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2014. http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/Guias_Cl%C3%ADnicas_HP_N_2014.pdf. Accessed 17 oct 2015.
3. Davin J Van de Kar. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Therapeutic advances in hematology*. 2015 6(4):171-185.
4. Córdoba JP Contreras K. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015;2(1):19-40.
5. Ali Nayer Arif Asif. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Clinical Review. *American Journal of Therapeutics* 0, 000-000 (2014). 2014.
6. Wurcel V Sanguine V. Eculizumab en el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna Informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2013;4(15).
7. European Medicine Agency. Soliris 300 mg. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf. Accessed 17 oct 2015.
8. La Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Retiro del mercado de diez lotes del medicamento "Soliris/ eculizumab". 2014. http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Comunicado_retiro_Soliris_Eculizumab.pdf. Accessed 17 oct 2015.
9. Kelly R Hill A. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117(25):6786-6792.
10. Góngora-Biachi R G-MP, Ceballos-López A, Rivas-Llamas J y col,. Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Hematol Mex* ;16:70-96. 2015.
11. Parker CH. Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;21:9.
12. National Health Service. NHS standard contract for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria service (adults and adolescents). 2014. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/b05-parox-haem-serv.pdf>. Accessed 17 oct 2015.
13. The Australian Government. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010. www.health.gov.au/lscp.
14. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. 2010. www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa. Accessed 11 oct 2015.
15. Sallerfors B Franzén T. Eculizumab treatment in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *HTA-rapport*. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum); 2012. Accessed 17 oct 2015.
16. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Chronic anaemia. . *Blood transfusion guideline*. Rockville, MD 2015: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=37845>. Accessed 17 oct 2015.
17. Aetna. Eculizumab (Soliris). 2015. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0807.html. Accessed 15 oct 2015.
18. United health Oxford. Soliris® (Eculizumab) 2015. https://www.oxhp.com/secure/policy/soliris_eculizumab.pdf. Accessed 17 oct 2015.
19. Blue Cross. Eculizumab (Soliris®). 2015. https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/a8d083b7-44c5-45be-a259-1ec26ba4954f/Eculizumab_Soliris_8-1-15.pdf?MOD=AJPERES. Accessed 17 oct 2015.
20. Anthem. Eculizumab (Soliris®). 2015. https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c152779.htm. Accessed 17 oct 2015.
21. Medicare. Soliris® (eculizumab). 2015. www.summacare.com/Libraries/.../Soliris.sflb.ashx. Accessed 17 oct 2015.
22. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Government Announces Funding Available for Soliris. 2015. <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2014-dutton078.htm>. Accessed 21 oct 2015.

23. Ontario Public Drug Programs. Ministry of Health and Long-term Care Exceptional Access Program. 2015. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/eap_mn.html. Accessed 21 oct 2015.
24. Haute Autorité de santé Soliris 300 mg, solution à diluer pour perfusion. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1319245/fr/soliris. Accessed 21 oct 2015.
25. Rathbone J KE, Richards A, . A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*;3:e003573.doi:10.1136/bmjopen-2013-003573. 2013.
26. Licht C Greenbaum L. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney International* 87, 1061–1073; doi:10.1038/ki.2014.423. 2015.
27. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2015.
28. Mallett A, Hughes P, Szer J, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Internal medicine journal*. 2015;45(10):1054-1065.
29. Kasapoglu U, Ruhi C, Tugcu M, et al. Prophylactic Eculizumab Use in Kidney Transplantation: A Review of the Literature and Report of a Case with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2015;20:714-719.
30. Johnson CK, Leca N. Eculizumab use in kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2015;20(6):643-651.
31. Fremeaux-Bacchi V, Legendre CM. The emerging role of complement inhibitors in transplantation. *Kidney international*. 2015;88(5):967-973.
32. Bresin E. [Genetics of aHUS and transplant recurrence]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2015;32 Suppl 64.
33. Blasco Pelicano M, Rodriguez de Cordoba S, Campistol Plana JM. [Atypical hemolytic uremic syndrome]. *Medicina clinica*. 2015;145(10):438-445.
34. Roman-Ortiz E, Mendizabal Oteiza S, Pinto S, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(1):149-153.
35. Ranch D, Crowther B, Arar M, Assanasen C. Prophylactic eculizumab for kidney transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome due to complement factor H mutation. *Pediatric transplantation*. 2014;18(6):E185-189.
36. Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98(11):1205-1212.
37. Burbach M, Suberbielle C, Brocheriou I, et al. Report of the inefficacy of eculizumab in two cases of severe antibody-mediated rejection of renal grafts. *Transplantation*. 2014;98(10):1056-1059.
38. Alasfar S, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome post-kidney transplantation: two case reports and review of the literature. *Frontiers in medicine*. 2014;1:52.
39. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)*. 2013;27(4):117-125.
40. Verhave JC, Westra D, van Hamersvelt HW, van Helden M, van de Kar NC, Wetzels JF. Living kidney transplantation in adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(7):342-347.
41. Pelicano MB, de Cordoba SR, Diekmann F, et al. Anti-C5 as prophylactic therapy in atypical hemolytic uremic syndrome in living-related kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):e26-29.
42. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013;22(6):704-712.
43. Nester CM, Brophy PD. Eculizumab in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome and other complement-mediated renal diseases. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(2):225-231.
44. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J, et al. Eculizumab in renal transplantation. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)*. 2013;27(3):90-92.
45. Barnett AN, Asgari E, Chowdhury P, Sacks SH, Dorling A, Mamode N. The use of eculizumab in renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2013;27(3):E216-229.
46. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature reviews. Nephrology*. 2012;8(11):643-657.

47. Krid S, Roumenina LT, Beury D, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(7):1938-1944.
48. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(8):1325-1329.
49. Nester C, Stewart Z, Myers D, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1488-1494.
50. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(4):708-711.
51. Chatelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplantation proceedings*. 2010;42(10):4353-4355.
52. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(11):2644-2645.
53. Campistol J Arias M. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*;33(1):27-45. 2013
54. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015.
55. Taylor M Machin S. Clinical Practice Guidelines for the management of Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. . 2010;148(1):37-47
56. National Institute for Health and Clinical Excellence. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. 2015. nice.org.uk/guidance/hst1. Accessed 11 oct 2015.
57. Canadian Drug Expert Committee. ECULIZUMAB (Soliris — Alexion Pharmaceuticals Inc.) New Indication: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf. Accessed 17 oct 2015.
58. ECULIZUMAB (Soliris — Alexion Pharmaceuticals Inc.) New Indication: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. 2013. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf. Accessed 17 oct 2015.
59. Superintendencia de servicios de salud. Resolución 1048/14. Sistema Único de Reintegro. Buenos Aires: . 2014 http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed 17 oct 2015.
60. Portal Iberoamericano de marketing farmacéutico. El fármaco más caro del mundo es Soliris, de Alexion Pharmaceuticals. 2015. <http://www.pmfarma.es/noticias/11309-el-farmaco-mas-carro-del-mundo-es-soliris-de-alexion-pharmaceuticals.html>. Accessed 17 oct 2015.