

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
y de Medicina Preventiva

Agentes Biológicos en el Tratamiento de Enfermedades Hematológicas Malignas: Revisiones Sistemáticas

TESIS DOCTORAL

Arturo José Martí Carvajal

Director de Tesis
Dr. Xavier Bonfill Cosp

Barcelona, diciembre de 2015

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología,
y de Medicina Preventiva

**Agentes Biológicos en el Tratamiento de Enfermedades
Hematológicas Malignas: Revisiones Sistemáticas**

TESIS DOCTORAL

Arturo José Martí Carvajal

Director de Tesis
Dr. Xavier Bonfill Cosp

Barcelona, septiembre de 2015

Arturo Martí Carvajal

Médico Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela. 1978.

Especialista en Medicina Interna, Hospital Central de Valencia, Venezuela. 1979-1983.

Especialista en Hematología y Hemoterapia, Hospital Central de Valencia, Venezuela. 1983-1986.

Profesor Titular, 1993, de Medicina Interna, Universidad de Carabobo, Venezuela. Jubilado desde 2006.

Diplomado en Epidemiología Clínica, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. 1995.

Máster en Epidemiología Clínica, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. 1997.

AGRADECIMIENTO

«Seguramente. Pero incluso los más dotados necesitan un iniciador. La persona que la vida pone un día en su camino, ésa ha de ser por siempre amada y respetada, aunque no sea responsable. ¡En eso creo!»

Albert Camus, «El primer hombre»

Por estricto orden de aparición en mi tránsito vital académico, por una expresión que marcó el camino, agradezco a:

Rafael Muci-Mendoza, Valencia, Venezuela, 1978

Carlos Rodríguez Marín, Valencia, Venezuela, 1984

Efraín Súkerman Voldman, Valencia, 1987

José Gómez, Valencia, 1993

Luís Ágreda Pérez, Valencia, Venezuela, 1994

Sergio Muñoz Navarro, Temuco, Chile, 1995

Fernando Lanás Zanetti, Temuco, Chile, 1995

Shirikant Bangdiwala, Temuco, Chile, 1995

David L. Streiner, Temuco, Chile, 1995

Pablo Riedeman González, Temuco, Chile, 1995

Miguel Layrissé (*requiescat in pace*), Altos de Pipe, Miranda, Venezuela, 1995

Gilbert Ramirez, San Antonio, Texas, EE.UU., a través del correo-e, 1995

Xavier Bonfill Cosp, Caracas, 1996

Marta Roquè Figull, Barcelona, Cataluña, España, 2001

Tracey Remington, Liverpool, a través del correo-e, 2001

Aureli Tobías, Barcelona, Cataluña, 2003

Ivan Solà Arnau, Barcelona, Cataluña, España, 2003

Georgia Salanti, Valencia, Venezuela, 2005

Christian Gluud, Copenhagen 2012

¡Mi gratitud!

A Xavier Bonfill Cosp, mi director de tesis, por su sempiterna ayuda, comprensión y guía en los últimos 20 años no solo en el «Mundo Cochrane» sino también en otros mundos.

A Vidhu Anand, Andrés Felipe Cardona y a Ivan Solà mis compañeros de labores en la realización de las revisiones Cochrane que conforman este trabajo de tesis doctoral.

A todas aquellas personas, en especial, a Patricio Oliva, Pamela Serón, Sera Tort, Gabriella Comunián Carrasco, Juan María De La Cámara De Las Heras, Ingrid Arévalo-Rodríguez y a Rafael Aritz-Castro por los guiños para que este momento se concretara.

A todos les expreso de manera sencilla, mas no simple: ¡Muchas gracias!

DEDICATORIA

A Él...

En cierta manera, «agradecer» y «dedicar» guardan relación. Por ello, al compás de esas palabras, ofrendo este documento a la Partenogenética de mi alborada terrenal y a las Modificadoras Epigenéticas, acampadas bajo la sombra protectora de una enorme y tierna Ceiba y de un noble y singular Guayacán de la sabana monaguense, quienes se consagraron para que fuese posible este presente. Anhelaban que fuese yo un *Homo Sapiens...* con *Docta Ignorantia*.

A él, sé que hubiese querido, pero a veces las circunstancias vitales nos superan en fuerzas; mas no en deseos...

Con razón el poeta sevillano, asentado en Segovia, llamó Guiomar al amor de su vida; a su homónima valenciana, con quien he compartido 42 abriles y octubres, y, en ella, a los retoños de esa unión, y los brotes saltarines de ellos, porque «no sé si soy de ellos o ellos de mi la continuación».

A Tirso y a Conchita, quienes me cobijaron en 1973...

Al hijo de Pietro Bernardone y Madonna Pica de Bourlemont: Juan Francisco Bernardone Pica de Bourlemont, mejor conocido como Francisco de Asís.

A los obstáculos, sin sabores y displaceres terrenales que me obligaron a utilizar mi resiliencia; el «camino de rosa» hubiera truncado este momento.

CONFLICTO DE INTERÉS

Arturo Martí Carvajal declara que no posee conflicto de interés.

Tabla de Contenido

RESUMEN	1
RESUM.....	4
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	11
1. Agentes Biológicos	12
2. Revisiones Sistemáticas.....	14
3. Medicina Basada en la Evidencia	20
4. Entidades Clínicas Hematológicas.....	24
4.1. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	24
4.2. Mielofibrosis Primaria	27
4.3. Coagulación Intravascular Diseminada en Leucemia Aguda y/o Crónica	30
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	35
GENERAL.....	35
ESPECÍFICAS.....	35
OBJETIVOS	37
GENERAL.....	37
ESPECÍFICOS	37
METODOLOGÍA.....	39
1. <i>Antecedentes:</i>	39
2. <i>Objetivos</i>	39
3. <i>Criterios de inclusión de los estudios</i>	39
4. <i>Métodos de búsqueda para identificar los estudios</i>	40
5. <i>Métodos de la revisión</i>	40
6. <i>Descripción de los estudios</i>	40
7. <i>Calidad de los estudios</i>	41
8. <i>Resultados</i>	41
9. <i>Discusión</i>	41
10. <i>Conclusiones</i>	42
11. <i>Referencias</i>	42
12. <i>Tablas y figuras</i>	42
RESULTADOS	45
Resumen de los Resultados	45

Primera publicación	45
Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Oct 30; 10:CD010340. Doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.....	
Resumen de los Resultados	102
Segunda Publicación	102
Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 4. Art. No.: CD010298. DOI: 10.1002/14651858.CD010298.pub2.....	
Resumen de los Resultados	175
Tercera Publicación	175
Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 6. Art. No.: CD008562. DOI: 10.1002/14651858.CD008562.pub3.....	
DISCUSIÓN.....	234
1. Exhaustividad y aplicabilidad global de la evidencia.....	235
1.1. Aleatorización y ensayos clínicos	236
1.2. Ocultamiento de la secuencia de generación de la asignación	237
1.3. Enmascaramiento y evaluación de desenlaces subjetivos.....	237
1.4 Sesgo del desgaste	239
1.4.1. Tamaño de la muestra, relevancia clínica y significación estadística	239
1.4.2. Industria farmacéutica: su influencia en los ensayos clínicos.....	242
2. Resumen y calidad de los hallazgos	248
3. Sesgos potenciales en el proceso de elaboración de la revisión	249
CONCLUSIONES	257
1.1. <i>Implicaciones para la práctica</i>	257
1.2. <i>Implicaciones para la investigación</i>	257
Referencias Bibliográficas	260
Anexos.....	302
Anexo 1 Origen del Metanálisis y Herramientas Informáticas para la Elaboración de las Revisiones Cochrane	304
Martí Carvajal AJ, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. A modern analysis of an old meta-analysis “on certain enteric fever inoculation”: a tribute to Professor Karl Pearson's legacy. In: <i>Evidence-based health care for all. Abstracts of the 15th Cochrane Colloquium; 2007 23-27 Oct; Sao Paulo, Brazil. 2007.</i>	
	305

Zavala-Jaspe D, Marti-Carvajal A. Software for handsearching control and management of randomized and clinical controlled trials. In: Corroboree. Abstracts of the 13th Cochrane Colloquium; 2005 22-26 Oct; Melbourne, Australia. 2005.....	306
Martí-Carvajal A, Zavala Jaspe, D, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. Software for calculating the number needed to treat for Cochrane reviews. In: Come to the craic. Abstracts of the 14th Cochrane Colloquium; 2006 23-26 Oct; Dublin, UK. 2006.	307
Zavala D, Martí Carvajal A. Software for data transformation for time-to-event outcomes. In: Evidence-based health care for all. Abstracts of the 15th Cochrane Colloquium; 2007 23-27 Oct; Sao Paulo, Brazil. 2007.....	308
Anexo 2	310
Revisiones Sistemáticas Con y Sin Metanálisis: razones	310
Revisiones Sistemáticas con y sin Metanálisis (I/II)	311
Revisiones Sistemáticas con y sin Metanálisis (II/II)	312
Anexo 3 Impacto de las Revisiones Cochrane: Modificaciones de la Práctica Clínica y el Retiro del Mercado de un Fármaco	314
Anexo 4 Revisiones Cochrane: El impacto de sus actualizaciones	328
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.	329
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev.2014, Issue 7. Art. No.: CD004344. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub5.	330
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.	331
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.....	332
Anexo 5 Impacto del Análisis Secuencial de los Ensayos Clínicos en las Revisiones Sistemáticas: evidencias	334
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.....	335
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.....	336

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.	337
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.	338
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.	339
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.	340
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.	341
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.	342

RESUMEN

Antecedentes: las enfermedades hematológicas malignas son un grupo variopinto de neoplasias del sistema hematopoyético. Pueden ser agudas o crónicas; con desiguales incidencias y grado de agresividad, y hallazgos clínicos diversos. Durante décadas, la quimio y radioterapia fueron las únicas opciones terapéuticas, en algunos casos curativas; en la mayoría de los casos, paliativas. En 1986, hace su debut el trasplante de médula ósea (TMO). Pero, con el devenir, se aprendió que se acompañaba de complicaciones insalvables, que tenía un techo curativo de poco más de 50%. Para algunas neoplasias hematológicas, el TMO es la única opción curativa. No obstante, no es posible realizarlo en todos los pacientes: la edad, la ausencia de donante, la infraestructura necesaria son algunos de los impedimentos para su realización. Con el desarrollo de la biología molecular y la inmunogenética, se descubrieron múltiples receptores endoteliales y celulares. Ello motivó la generación de agentes biológicos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas hematológicas. La calidad de la evidencia sea de la eficacia o sobre la seguridad de esos medicamentos no es del todo conocida y establecida, en consecuencia es necesario la realización de revisiones sistemáticas de la literatura científica *ad hoc*.

Objetivos: evaluar la eficacia clínica y seguridad de los agentes biológicos utilizados en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), el eculizimab; en la mielofibrosis primaria (MF), el ruxolitinib; y los utilizados en la coagulación intravascular diseminada (CID) asociada con la leucemia aguda o crónica.

Método: según la metodología de La Colaboración Cochrane.

Estrategia de búsqueda: para garantizar la exhaustividad, las estrategias de búsqueda de los estudios fueron diseñadas y ejecutadas según los criterios del Grupo Cochrane de Enfermedades Hematológicas Malignas. Todas las búsquedas están actualizadas -6 meses previos- a la publicación de cada revisión sistemática. La búsqueda se realizó en el registro central de ensayos clínicos de la biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Plataforma de registros en curso de la OMS, *Clinicaltrials.gov.*, referencias de estudios relevantes y actas de congresos médicos

respectivos. Igualmente, se contactaron autores de los estudios incluidos para precisar información faltante en las publicaciones *ad hoc*.

Extracción y análisis de los datos: de manera independiente, dos autores revisaron los criterios de inclusión de los estudios (ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), enfermedad hematológica y fármaco, respectivos). De igual manera, se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Los desenlaces primarios estaban basados en el paciente, que en un máximo de tres, globalmente fueron: sobrevida global y eventos adversos. Para todas las intervenciones se realizaron las tablas de resumen de los hallazgos, según lo recomendado por *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group GRADE* (GRADE, por sus siglas en inglés).

Resultados: las tres revisiones incluyeron siete ECAs, que cumplieron los criterios de inclusión: uno en HPN (87 participantes), dos en MF (528 participantes) y cuatro en CID asociada con leucemia (388 pacientes). Los desenlaces primarios de los ECAs que evaluaron al eculizumab y al ruxolitinib fueron criterios indirectos de valoración: reducción de la dependencia transfusional, el eculizumab; y la reducción del tamaño de la esplenomegalia, el ruxolitinib. Estos ECAs fueron patrocinados por la industria farmacéutica. El sangrado fue el desenlace primario de los ECAs incluidos, que evaluaron a la trombomodulina humana recombinante y a la proteína C humana activada, en la revisión sobre el tratamiento de la CID en pacientes con leucemia. Un ECA fue patrocinado por la industria farmacéutica. Por diferentes motivos, no fue posible la realización de metanálisis en ninguna revisión: diferentes controles –como en el caso de la revisión sobre ruxolitinib–, la inconsistencia en las definiciones de sangrado en la revisión sobre CID en pacientes con leucemia; y, finalmente, la revisión sobre eculizumab sólo identificó un ensayo clínico aleatorizado. La calidad de la evidencia fluctúa entre baja y muy baja por el riesgo de sesgo de desgaste y desarrollo e imprecisión (bajo tamaño de muestra). El eculizumab parece incrementar la calidad de la vida, y reduce la fatiga, la dependencia transfusional y los abandonos de tratamiento, en los pacientes con HPN. El ruxolitinib redujo significativamente el tamaño de la esplenomegalia; pero hay inconsistencia de efecto sobre la sobrevida global, según se compare el fármaco con placebo o con la mejor terapéutica disponible. Se desconoce el perfil de

seguridad de ambos fármacos. Es incierta la eficacia y seguridad de los fármacos y agentes biológicos analizados en los ECAs realizados en pacientes con leucemias complicada con CID.

Conclusiones: no se puede recomendar ni rechazar el uso del eculizumab, ruxolitinib, trombomodulina humana recombinante y de la proteína C activada para el tratamiento de la HPN, de la MF, y de la CID asociada con leucemia, respectivamente. La evidencia deriva de estudios con alto riesgo de sesgo, con bajo tamaño de muestra; generando imprecisión del efecto de los resultados. Se desconoce el perfil de seguridad de los agentes biológicos mencionados en las precitadas entidades clínicas. Existe la necesidad de nuevos ECAs que evalúen los beneficios clínicos y seguridad de los mencionados agentes biológicos en esas entidades hematológicas. Los ECAs deben tener un adecuado tamaño de muestra, que incluyan criterios de valoración basados en el paciente. El protocolo y conducción deberían seguir las recomendaciones del *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT), *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) y el *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI).

RESUM

Antecedents: les malalties hematològiques malignes són un grup variat de neoplàsies del sistema hematopoètic. Poden ser agudes o cròniques; amb incidències i grau d'agressivitat desiguals, i troballes clíniques diverses. Durant dècades, la quimioteràpia i la radioteràpia van ser les úniques opcions terapèutiques, en alguns casos curatives, i en la majoria dels casos, pal·liatives. El 1986, el trasplantament de medul·la òssia (TMO) és també una opció. Però, a mesura que s'aplicava es va aprendre que anava acompanyat de complicacions insalvables, i que tenia un sostre curatiu de poc més del 50%. Per a algunes neoplàsies hematològiques, el TMO és l'única opció curativa. No obstant això, no és possible realitzar-lo en tots els pacients: l'edat, l'absència d'un donant o la infraestructura necessària són alguns dels impediments per a la seva realització. Amb el desenvolupament de la biologia molecular i la immunogenètica, es van descobrir múltiples receptors endotelials i cel·lulars. Això va motivar la generació d'agents biològics per al tractament de malalties neoplàstiques hematològiques. La qualitat de l'evidència científica, tant l'eficàcia com la seguretat d'aquests medicaments, no és del tot coneguda i no està del tot establerta, en conseqüència calen més revisions sistemàtiques de la literatura científica ad hoc.

Objectius: avaluar l'eficàcia clínica i la seguretat dels agents biològics utilitzats en el tractament de l'hemoglobinúria paroxística nocturna (HPN), l'eculizumab; en la mielofibrosi primària (MF), el ruxolitinib; i els utilitzats en la coagulació intravascular disseminada (CID) associada amb la leucèmia aguda o crònica.

Mètode: segons la metodologia de la Col·laboració Cochrane.

Estratègia de cerca: per garantir l'exhaustivitat, les estratègies de cerca dels estudis es van dissenyar i executar segons els criteris del Grup Cochrane de Malalties Hematològiques Malignes. Totes les cerques estan actualitzades (6 mesos previs) en el moment de la publicació de cada revisió sistemàtica. La cerca es va realitzar en el registre central d'assaigs clínics, la biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Plataforma de registres en curs de l'OMS, Clinicaltrials.gov., referències d'estudis rellevants i actes de congressos mèdics respectius. De la mateixa manera, es van

contactar autors dels estudis inclosos per demanar informació que faltava en les publicacions *ad hoc*.

Extracció i anàlisi de les dades: de manera independent, dos autors van revisar els criteris d'inclusió dels estudis (assaigs clínics aleatoritzats [ACA], malaltia hematològica i fàrmac, respectius). De la mateixa manera, es va analitzar el risc de biaix dels estudis inclosos. Els desenllaços primaris estaven basats en el pacient, que en un màxim de tres, globalment, van ser: supervivència global i esdeveniments adversos. Per a totes les intervencions es van realitzar les taules de resum de les troballes, segons les recomanacions de The Grading of Recommendations Assessment i el Development and Evaluation Working Group GRADE (GRADE, per les sigles en anglès).

Resultats: les tres revisions van incloure set ACA, que van complir amb els criteris d'inclusió: un a HPN (87 participants), dos a MF (528 participants) i quatre a CID associada amb leucèmia (388 pacients). Els desenllaços primaris dels ACA que van avaluar l'eculizumab i el ruxolitinib van ser criteris indirectes de valoració: reducció de la dependència transfusional, l'eculizumab; i la reducció de la mida de l'esplenomegàlia, el ruxolitinib. Aquests ACA van ser patrocinats per la indústria farmacèutica. El sagnat va ser el desenllaç primari dels ACA inclosos, que van avaluar la trombomodulina humana recombinant i la proteïna C humana activada, en la revisió sobre el tractament de la CID en pacients amb leucèmia. Un ACA va ser patrocinat per la indústria farmacèutica. Per diferents motius, no va ser possible la realització de metanàlisi en cap revisió: diferents controls -com en el cas de la revisió sobre ruxolitinib-, la inconsistència en les definicions de sagnat en la revisió sobre CID en pacients amb leucèmia; i, finalment, la revisió sobre eculizumab que només va identificar un assaig clínic aleatoritzat. La qualitat de l'evidència varia entre baixa i molt baixa; això es justifica pel risc de biaix, execució dels estudis valorats i la imprecisió dels estimadors de l'efecte (per la mida petita de la mostra dels estudis). El perfil de seguretat dels fàrmacs no va ser conclouent. L'eculizumab sembla incrementar la qualitat de la vida i redueix la fatiga, la dependència de transfusions sanguínies i els abandonaments de tractament, en els pacients amb HPN. El ruxolitinib va reduir significativament la mida de l'esplenomegàlia, però hi ha inconsistència d'efecte sobre la supervivència global, segons es compari el

fàrmac amb placebo o amb la millor terapèutica disponible. Es desconeix el perfil de seguretat dels dos fàrmacs. L'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs i els agents biològics analitzats en els ACA realitzats en pacients amb leucèmies complicades amb CID són incerts.

Conclusions: no es pot recomanar ni rebutjar l'ús de l'eculizumab, el ruxolitinib, la trombomodulina humana recombinant i la proteïna C activada per al tractament de l'HPN, MF i CID associada amb leucèmia, respectivament. L'evidència deriva d'estudis amb alt risc de biaix, amb una mida de la mostra petita; que genera imprecisió de l'efecte dels resultats. Es desconeix el perfil de seguretat dels agents biològics esmentats en les entitats clíniques esmentades anteriorment. Es necessita nous ACA que avaluin els beneficis clínics i la seguretat dels agents biològics esmentats, en aquests trastorns hematològics. Els ACA han de tenir una mida de mostra adequada, que incloguin els criteris de valoració basats en els pacients. El protocol i la realització d'aquests ACA han de seguir les recomanacions de l'Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT), Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) i the Patient-Centered Outcomes Research Institute (P-CORI).

ABSTRACT

Background: Malignant hematologic diseases are a diverse group of neoplasms of the hematopoietic system. They can be acute or chronic; with unequal incidence and degree of aggressiveness, and with various clinical findings. For decades, chemotherapy and radiotherapy were the only treatment options; in some cases healing options, in most cases, palliative. In 1986, bone marrow transplantation (BMT) was introduced. Yet, over time, we learned that it came with insurmountable complications, and a healing ceiling just over 50%. For some hematological malignancies, BMT is the only curative option. However, it is not a possible option in all patients: age, the lack of a donor, and the required infrastructure are some of the impediments to carrying it out. With the development of molecular biology and immunogenetics, multiple endothelial and cell receptors were discovered, leading to the development of biological agents for the treatment of hematologic malignancies. The quality of evidence for the efficacy and safety of these drugs is not yet well understood or established. Therefore, it is necessary to conduct systematic reviews of the scientific literature ad hoc.

Objectives: to assess the clinical efficacy and safety of biological agents used in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): eculizumab; of primary myelofibrosis (MF), ruxolitinib; and of disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with chronic or acute leukemia.

Methods: The Cochrane Collaboration's Methodology.

Search strategy: to ensure completeness, the search strategies of the studies were designed and implemented according to the criteria of the Cochrane Hematological Malignancies Group. All searches are up-to-date –6 months prior to the publication of each systematic review. The search was conducted in the Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, LILACS, WHO International Clinical Trials Registry Platform, clinicaltrials.gov, reference lists of relevant studies and pertinent medical conference proceedings. Likewise, we contacted the authors of included studies to clarify missing information on ad hoc publications.

Extraction and data analysis: two authors independently reviewed the inclusion criteria of the studies (randomized controlled trials [RCTs]), hematological disease,

and studied drug). Similarly, we analyzed the risk of bias of the included studies. Primary endpoints based on the patient, a maximum of three, were generally: overall survival and adverse events. For all interventions, we performed summary tables of findings, according to the recommendations of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation GRADE Working Group.

Results: The three systematic reviews included seven RCTs that met the inclusion criteria: one in HPN (87 participants), two in MF (528 participants), and four in CID associated with leukemia (388 patients). RCTs assessing eculizumab and ruxolitinib included as primary endpoints the following surrogate endpoints: reduction of transfusion dependence (eculizumab), and downsize of the spleen (ruxolitinib). These trials were sponsored by the pharmaceutical industry.

With regard to the RCTs included in the review on the treatment of DIC in patients with leukemia, their primary outcome was bleeding, assessed with different types of measures. One trial was supported by the pharmaceutical industry.

We were unable to perform meta-analyses in none of the reviews. This was due to different controls –as in the case of the review on ruxolitinib–, inconsistency in the definitions of bleeding in the review on CID in patients with leukemia, and finally the review of eculizumab identified only one trial that met the inclusion criteria.

The quality of evidence was low to very low due to the risk of attrition bias, performance bias, and the small sample size. Eculizumab appears to increase the quality of life, and reduces fatigue, transfusion dependence and treatment dropouts in patients with PNH. Ruxolitinib significantly reduced the size of the spleen, but there is inconsistency regarding its effect on overall survival, whenever the drug is compared with placebo or best available therapy. The safety profile of both drugs remains unknown. The efficacy and safety of drugs and biological agents assessed in the RCTs in patients with leukemia complicated by DIC remains uncertain.

Conclusions: It is not possible to recommend or refute the use of eculizumab, ruxolitinib, recombinant human thrombomodulin, and activated protein C for the treatment of PNH, MF, and DIC associated with leukemia, respectively. This evidence derived from RCTs with high risk of bias, and low sample size, which generates inaccuracy of the effect of the results. The safety profile of the biological

agents mentioned in the aforementioned clinical conditions remains unknown. There is a need for new RCTs evaluating the clinical harms and benefits of biological agents involved in these hematologic disorders. Future RCTs should have an adequate sample size, including assessment patient-based outcomes. The protocol and performance of these RCTs should follow the recommendations of the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT), Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), and the Patient-Centered Outcomes Research Institute (P-CORI).

INTRODUCCIÓN

«Así pues, a ningún hombre, por más estudioso que sea, le sobrevendrá nada más perfecto en la doctrina que saberse doctísimo en la ignorancia misma, la cual es propia de él. Y tanto más docto será cualquiera cuanto más se sepa Ignorante»

Nicolás de Cusa «La docta ignorancia»

La palabra «tesis» deriva del latín –thēsis–y este del griego θέσις thésis, y según el diccionario de la Real Academia Española, en sus tres primeras acepciones, significa «Conclusión, proposición que se mantiene con razonamientos», «Opinión de alguien sobre algo», y, finalmente, «Disertación escrita que presenta a la universidad el aspirante al título de doctor en una facultad». En consecuencia, este trabajo de tesis doctoral tiene tres componentes. Primero, los agentes biológicos. Segundo, las enfermedades hematológicas malignas –hemoglobinuria paroxística nocturna, mielofibrosis y coagulación intravascular diseminada en pacientes con leucemia – . Tercero, las revisiones sistemáticas, según la metodología de La Colaboración Cochrane. Por tanto, esta disertación escrita es una síntesis del conocimiento de los beneficios clínicos y daños (seguridad) de los agentes biológicos en el tratamiento de esas entidades clínicas hematológicas malignas. Todo enmarcado dentro de las corrientes filosóficas del conocimiento: escepticismo, empiricismo y criticismo. Bases sustentatorias de la Epidemiología Clínica, la alma máter de la Medicina basada en la evidencia.

1. Agentes Biológicos

Según la Oficina de Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por su siglas en inglés), el término «productos biológicos» circunscribe una amplia gama de productos tales como vacunas, sangre total y hemoderivados, alergénicos, células somáticas, terapia génica, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes.¹

Los agentes biológicos pueden estar compuestos de azúcares, proteínas o ácidos nucleicos o complejas combinaciones de esas sustancias, o pueden ser seres vivos tales como células o tejidos. Pueden ser aislados de una variedad de fuentes naturales -humana, animal, o de microorganismos-, y pueden ser producidos por biotecnología o tecnologías de última generación². Los biológicos celulares o aquellos con base genética casi siempre están a la vanguardia de la investigación y pueden ser utilizados en una variedad de condiciones médicas para las cuales no existen otros tratamientos.¹ Los agentes biológicos son parte integral del tratamiento del cáncer. El término incluye terapia celular, citoquinas o factores de crecimiento, anticuerpos monoclonales y combinaciones de anticuerpos monoclonales con una toxina farmacológica biológica.³ A diferencia de la quimioterapia citotóxica, los agentes biológicos han permitido que el tratamiento oncológico sea más específico para el órgano afectado.⁴

La terapia biológica es altamente costosa. Casi un 40% de las terapias anticáncer son biológicas, y generan en EE.UU. unos US\$ 100 billones en ventas.³ El motivo de este alto costo radica en que los biológicos se fabrican a partir de organismos vivos, el desarrollo del fármaco y su ubicación en el mercado requiere un lapso prolongado en comparación con las terapias convencionales no biológicas.⁴ La complejidad molecular proteínica de los agentes biológicos impide la producción del «genérico» de biológicos. Esto está motivado por la necesidad de intrincadas estrategias inmunogénicas y de farmacovigilancia, causada por la potencial generación de anticuerpos.⁵

Existe el término «bíosimilares» como una alternativa al agente biológico.⁶ Son comparables, mas no idénticos al producto de referencia, pero no son versiones genéricas del producto innovador y no aseguran una equivalencia terapéutica; no obstante, son una alternativa de bajo costo.⁴ Los bíosimilares tienen un mercado económico que gira, para 2013 y sólo en el área oncológica, alrededor de los \$32,4 billones.³ El marco regulatorio y otros aspectos de los agentes bíosimilares ha sido descrito recientemente y sobrepasa el ámbito de esta tesis.³⁻⁸

Por lo mencionado, existe la necesidad de una evaluación exhaustiva de la eficacia y de la seguridad de los agentes biológicos; debido a la diversidad de los mismos, que son prometedores en el tratamiento de diferentes entidades clínicas, pero que están asociados con un elevado costo económico. De esta manera se pudiera determinar qué pacientes con HPN deben ser tratados con el eculizumab⁹, un agente biológico asociado con un incremento del riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*, incluso después de la vacunación.¹⁰ El eculizumab es muy costoso¹¹ y existe una experiencia limitada relacionada con los fármacos utilizados para abordar enfermedades rarasⁱ, los denominados medicamentos huérfanos.¹² A este respecto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía¹³, en un estudio económico sobre el eculizumab, señala que la razón coste-efectividad obtenida es de 1.500.000 €/año -un coste anual para mejorar la calidad vida, según la escala FACIT Fatigue, de un paciente a los seis meses-; un coste anual superior a €6.000.000 para evitar un evento trombótico en un año, y un coste por unidad de concentrado no transfundido de hematíes que varía entre €13.125 y €19.669, dependiendo de las unidades de concentrado de hematíes que previamente requiriera cada paciente. En Colombia¹⁴ se ha calculado que el costo aproximado del eculizumab es de €338.481 por tratamiento de un paciente por año. En Holanda¹², el costo anual/paciente se calcula en €358.000.

De igual manera se pudiera determinar el rol actual del ruxolitinib, un agente biológico utilizado en el tratamiento de la mielofibrosis; cuya terapia es solo

ⁱ En EE.UU., son enfermedades con prevalencia < de 200.000 personas cada año; lo que equivale -aproximadamente- a <64 por cada 100.000 personas). En la Unión Europea es <50 por cada 100.000 personas). Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014;349:g6802.

paliativa de los síntomas y para mejorar la calidad de vida. Sin embargo, se desconoce con veracidad las sobrevidas global y libre de progresión con este fármaco¹⁵⁻¹⁶, por lo que existe controversia en relación con los potenciales beneficios tangibles con los estudios realizados con ruxolitinib.¹⁷ Este agente biológico está asociado con eventos adversos graves.¹⁸⁻¹⁹ Finalmente, el costo económico del ruxolitinib es alto, se estima en US\$ 7.000/mes de tratamiento o de \$84.000/ año de tratamiento, para el paciente asegurado.²⁰

De igual modo, existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de agentes biológicos utilizados en el tratamiento de la CID asociada con leucemia: la trombomodulina humana recombinante y la proteína C activada.

Basado en lo mencionado, elevado costo económico e incertidumbre del beneficio clínico y de la seguridad farmacológica de los agentes biológicos citados – eculizumab, ruxolitinib, trombomodulina humana recombinante y proteína C activada, es necesaria la realización de una revisión sistemática de la literatura científica.

2. Revisiones Sistemáticas

Una revisión sistemática es un estudio epidemiológico observacional retrospectivo, que se encarga de seleccionar, analizar y resumir los estudios primarios sobre un tema en particular, a fin de responder una pregunta de investigación.²¹ Según el *Dictionary of Epidemiology*, es la aplicación de estrategias que limitan el sesgo en la detección, análisis crítico y síntesis de todos los estudios relevantes sobre un tema específico.²² En otras palabras, las revisiones sistemáticas sintetizan los resultados de artículos originales o primarios, utilizando estrategias metodológicas que limitan los sesgos y errores aleatorios de esos estudios individuales.²³⁻²⁴ Es necesario enfatizar la premisa «estudios originales», para evitar la inclusión repetida de los mismos datos, lo cual conlleva generación de una conclusión sesgada debido a sobreestimación de efectos.²⁵

Síntesis es la palabra clave en la revisión sistemática; su punto de partida es la pregunta de investigación.²⁶ Al ser un sumario de estudios individuales, la transferencia de resultados de la revisión sistemática se convierte en la unidad del conocimiento.²⁷ Este diseño epidemiológico es una fuente importante para identificar brechas o espacios, a fin de priorizar las investigaciones en materia de salud.²⁸

La revisión de la literatura está compuesta por dos grandes procesos: búsqueda y adquisición, y análisis e interpretación²⁹⁻³⁰; a esto no escapa la revisión sistemática. El párrafo anterior es la base que sustenta a las revisiones sistemáticas: la búsqueda de la información, que en este trabajo de tesis doctoral serán los ensayos clínicos. La estrategia de búsqueda es uno de los determinantes de la calidad de las revisiones sistemáticas: no hay una apropiada revisión con una inadecuada estrategia de búsqueda de los participantes, en este caso los estudios a incluir según los criterios de inclusión de la revisión *ad hoc*. No huelga recordar que las revisiones sistemáticas no calculan el número de estudios para encontrar significación estadística alguna. De allí que dependan de la estrategia de búsqueda elaborada sobre la base de la pregunta de investigación. La calidad y el éxito del trabajo académico descansan, en gran medida, sobre la calidad del proceso de revisión de la literatura.²⁹ Esta localización del corazón de las revisiones sistemáticas, y en consecuencia de la Medicina basada en la evidencia, debe ser elaborada por expertos.³¹⁻³² Los errores en este paso trascendental ha sido considerado una limitante de la Medicina basada en la evidencia.³³

La revisión sistemática no debe ser confundida con el metanálisis, el cual consiste en técnicas estadísticas que integran cuantitativamente los resultados de los estudios primarios en la revisión –síntesis cualitativa del conocimiento– que no necesariamente debe o puede acompañarse de metanálisis o síntesis cuantitativa del conocimiento.³⁴⁻³⁷ En resumen, la revisión sistemática es una condición *sine qua non* para la realización del metanálisis.

En 1904, el Dr. Karl Pearson realiza el primer metanálisis utilizando datos observacionales de pacientes con fiebre tifoidea³⁸⁻³⁹, siendo retomado por Gene Glass en 1976, en el campo de la ciencia de la educación.⁴⁰ En el anexo 1 se muestra un reanálisis de los datos de la publicación del Dr. Pearson, así como también diferentes herramientas informáticas de utilidad en la elaboración de las revisiones sistemáticas y metanálisis.

El metanálisis es la síntesis del análisis estadístico del tamaño del efecto de la intervención, siempre y cuando existan dos o más estudios combinables, lo cual es descrito en el anexo 2. La interpretación apropiada del metanálisis requiere del análisis crítico de las publicaciones de la cual deriva.⁴¹ El metanálisis proviene de una revisión sistemática⁴², y aunque sea un procedimiento estadístico⁴³ no aporta soluciones definitivas sobre el tema de efectividad de una intervención,⁴⁴ lo cual es debido a que el metanálisis no es un procedimiento experimental.⁴¹

El *quid* de una revisión sistemática es responder una pregunta de investigación, mediante la síntesis del conocimiento; no, como algunos consideran, que es detectar ensayos clínicos aleatorizados.⁴⁵ En el caso de que se identificaran estudios que cumplan con los criterios de inclusión – para responder la pregunta de investigación–, aquellos pudieran no ser combinables: no habría síntesis cuantitativa del conocimiento de esos estudios. Esta situación –ausencia de metanálisis– no merma la calidad de la revisión sistemática. Pero, sin duda, su presencia incrementa la precisión de los resultados del efecto de una intervención porque ordena el caos científico.⁴⁶

La realización de una revisión sistemática es una estrategia para mejorar el sistema de salud.⁴⁷ Esto se basa en que la revisión sistemática es una manera de ciencia de la transferencia de conocimiento, mediante la cual se transmite los resultados de los estudios clínicos primarios, en una forma sintetizada y única, para la toma de decisiones en salud; por ello es ineludible el análisis del riesgo de sesgo de los estudios individuales⁴⁸, con la finalidad de mejorar la calidad y confiabilidad en los resultados de la revisión sistemática⁴⁹, lo que puede traducirse en cambios de la

práctica clínica.⁵⁰⁻⁵² El anexo 3 incluye dos revisiones sistemáticas que cambiaron la práctica clínica en relación con la administración previa de fármacos para prevenir reacciones alérgicas postransfusión y el retiro del mercado de un fármaco presuntamente útil en el tratamiento de pacientes con sepsis o shock séptico, respectivamente.

Para reducir la incertidumbre sobre un tema específico, en medicina clínica, los autores de la revisión sistemática deben, como en todo estudio de investigación, elaborar un protocolo⁵³ –el cimienta de su talante científico–. La reducción de la intromisión del sesgo humano en las revisiones sistemáticas es exequible a través de un riguroso protocolo, lo cual hace asequible la reducción del error humano.⁵⁴⁻⁵⁵

El protocolo establece la racionalidad, la hipótesis y la estrategia para responder la pregunta de investigación⁵⁶; de ese modo, se le confiere fiabilidad a los resultados de la revisión, así como también le otorga la dotación ética que debe poseer un estudio que se precie de ser científico⁵⁴. Todo ello se debe a que protege contra la toma de decisión arbitraria durante el proceso de conducción de la revisión, capacita al lector para que examine la presencia potencial de reportes selectivos de desenlaces.⁵⁷ Adicionalmente, reduce la duplicación de esfuerzos y favorece una rápida colaboración, una vez que la revisión sea publicada.⁵⁷ El protocolo es lo que marca la diferencia utilitaria científica entre una revisión narrativa y una sistemática en intervenciones en salud.⁵⁸

Dado que el conocimiento es acumulativo, las revisiones sistemáticas deben ser actualizadas periódicamente.⁵⁹⁻⁶⁰ Este es uno de los determinantes de la calidad científica de las revisiones Cochrane. La actualización significa realizar una nueva búsqueda de ensayos clínicos, para averiguar la vigencia de la validez de las conclusiones de las versiones anteriores. Así, en 2005, fue publicada una revisión Cochrane para evaluar el tratamiento de la necrosis avascular ósea en pacientes con enfermedad de células falciformes, la cual carecía de ensayos clínicos publicados. En su más reciente puesta al día -3 de julio de 2014-, y desde la segunda actualización, la conclusión –basada en un ensayo clínico–, sostiene que no es posible apoyar o

rechazar la descompresión quirúrgica del núcleo de la cabeza del fémur cuando se compara con la fisioterapia.⁶¹ En ocasiones, se puede solo identificar un ensayo clínico, pero cuando se renueva la revisión y se incluye otro ensayo clínico, la combinación de sendos estudios no solo puede modificar la conclusión previa sino que permite sugerir que no serían necesarios otros ECAs *ad hoc*, tal como sucedió con el factor VII activado humano recombinante en el tratamiento de la hemorragia digestiva superior en pacientes con hepatopatías.⁶² En otros contextos, cuando se atisban efectos definitivos, basados en revisiones que incluyen más de 3 o 4 ECAs de alta calidad, las actualizaciones con inclusión de nuevos estudios solo ratifican las conclusiones de la versión anterior. Tal como fue determinado en una revisión Cochrane sobre la proteína C humana recombinante en el tratamiento de la sepsis⁶³, que incluso previó, en 2011, el cese de la producción del fármaco.⁶⁴ En igual sentido, la actualización de una revisión Cochrane para evaluar los beneficios clínicos cardiovasculares y los eventos adversos de las intervenciones para reducir los niveles de homocisteína permitió establecer el punto final de la controversia de ese aminoácido como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.⁶⁵ Los resultados y conclusiones de las primeras y más recientes versiones de las precitadas revisiones Cochrane se muestran en el anexo 4.

La tabla 1 muestra la comparación entre los diferentes tipos de publicaciones denominadas «revisiones».⁶⁶ Las revisiones sistemáticas se enmarcan en el paradigma de la Medicina basada en la evidencia, tal como se expone en el siguiente apartado.

Tabla 1. Tipos de Revisiones: diferencias

Comparación de revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y revisiones Cochrane

Aspecto	Revisión narrativa ^a	Revisión sistemática	Específico de las revisiones Cochrane
Pregunta	Normalmente parte de una discusión general	Se basa en una pregunta clínica clara	La pregunta clínica es imprescindible y se discute con los editores
Protocolo	Ninguno	Finalizado antes de iniciar la revisión	Evaluado por pares y publicado
Métodos	VARIABLES y a menudo no especificados	Claramente definidos	Métodos estandarizados, desarrollados colaborativamente por metodólogos expertos. Asesoramiento en aspectos específicos
Autores	Expertos del área	El equipo incluye a metodólogos	El equipo incluye metodólogos y expertos del área, y ocasionalmente, usuarios o pacientes
Conflictos de interés	Generalmente mal descritos	Declaración variable	Criterios estandarizados de declaración de conflictos de interés ^b
Selección de estudios	Criterios de inclusión vagos, sin descripción de los motivos de exclusión	Criterios de inclusión explícitos	Criterios de inclusión explícitos y descripción en la revisión de los estudios excluidos y sus motivos
Búsquedas de la literatura	No realizan búsquedas o no son exhaustivas	Dirigidas a identificar las publicaciones relevantes (en ocasiones solo en inglés) y datos no publicados	Métodos estandarizados en la Colaboración Cochrane, que incluyen búsquedas de estudios registrados en una base de datos central (CENTRAL)
Valoración del riesgo de sesgo	Generalmente no se tienen en cuenta las diferencias en el riesgo de sesgo de los estudios	Explora el riesgo de sesgo y las fuentes de heterogeneidad	Exploración sistemática del riesgo de sesgo y las fuentes de heterogeneidad preespecificados
Síntesis de datos	No distinguen entre estudios metodológicamente válidos y no válidos	Las conclusiones se basan solo en estudios metodológicamente válidos	Las conclusiones se basan solo en estudios metodológicamente válidos
Valoración de la fuerza de la evidencia	No se realiza	Normalmente no se realiza	Aplicación del sistema GRADE para clasificar la calidad de la evidencia e inclusión a tablas resumen y a la discusión de los resultados
Revisión por pares	Realizada por expertos del área	No siempre incluye a personas familiarizadas con las revisiones sistemáticas	Incluye especialistas en revisiones sistemáticas y, a menudo, usuarios o pacientes
Actualizaciones	Normalmente no se realiza	Normalmente no se realiza	Las revisiones se mantienen actualizadas ^c
Duplicidades	Sin mecanismos para evitar duplicaciones	Sin mecanismos para evitar duplicaciones	Mecanismos establecidos para evitar revisiones duplicadas

^a También citadas como «revisión de autor», «punto de vista», u «opinión».

^b www.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/conflicts-interest-and-cochrane-reviews

^c Desde 2014 se identificarán las revisiones que no requieren más actualizaciones, para priorizar la actualización de revisiones de temas actuales, en los que existe incertidumbre o equivalencia clínica.

3. Medicina Basada en la Evidencia

Según el concepto de la Medicina basada en la evidenciaⁱⁱ (MBE), la toma de decisión en materia de tratamiento médico debe estar basada en la mejor evidencia disponible⁶⁷⁻⁶⁸ o Medicina basada sobre los elementos de prueba.⁶⁹ Paradigma que ha sido considerado como un diálogo moderno entre Aristóteles e Hipócrates⁷⁰ y que guarda relación con la expresión de Descartes, a su mentor, Marin Mersenne –en 1630– «Medicina basada en demostraciones infalibles».⁷¹ Independientemente del nombre, todo ello reposa sobre las fundaciones de la *Epidemiología Clínica*.⁷²⁻⁷⁴

Con la MBE, la tradición, las anécdotas y los razonamiento teóricos derivados de la ciencia básica serían reemplazados por la información de alta calidad científica, derivada de ensayos clínicos aleatorizados y de los estudios observacionales, en combinación con la experiencia clínica y las necesidades, los deseos o las creencias de los pacientes⁷⁵; porque la decisión clínica es una amalgama, mas no un galimatías, conformado por evidencia científica, valores, preferencias y circunstancias.⁷⁶⁻⁷⁸

El corazón de la MBE es el paciente⁷⁹⁻⁸⁰, mientras que el corazón de la evidencia es la jerarquía de la misma⁸¹, y esta es la anábasisⁱⁱⁱ de la misma. No obstante, sin valores, preferencias y circunstancias puede originarse lo que ha sido llamada la «tiranía de la evidencia»⁸², dado que las relaciones son el corazón de la práctica médica⁸³, y la Medicina es una sociedad moral.⁸⁴ Tales exenciones pueden ser consideradas como limitaciones de la MBE.⁸⁵ Esa relación ética y moral queda manifiesta en la observación de Trousseau: «No concluiré, señores, sin repetiros que la triste enfermedad cuyo cuadro acabo de trazáros, es una de las más difíciles de curar, pero también una de las que mejor pueden paliarse, una vez que esté seguro de la limpieza, docilidad y paciencia del enfermo, y una vez que con esta paciencia corra la del médico»^{iv}

ⁱⁱ Según el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, evidencia es certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar o prueba determinante en un proceso.

ⁱⁱⁱ Anábasis es un término que significa recorrido hacia arriba. Tomado de “«Un estilo de vida» y otros discursos, con comentarios y anotaciones” sobre sir William Osler. Shigeaki Hinohara y Hisae Niki, 2007. Fundación Lilly, Madrid.

^{iv} A. Trousseau. Clínica Médica del Hotel-Dieu de París. Tomo III. Traducido por D. Eduardo Sánchez y Rubio, 1866. Madrid. <https://goo.gl/YiTRG7>

Es conveniente resaltar que la expresión «la mejor evidencia disponible» no debe ser considerada como sinónimo de «evidencia suficiente» o «evidencia sólida».⁸⁶⁻⁹⁰ Es beneficioso cerrar este párrafo con «Las presunciones no son datos y estos a menudo no son informativos».⁹¹

Siguiendo a Bunge, cabe señalar que «La ciencia es, por definición, investigación de problemas cognoscitivos por medios controlables y con el fin de encontrar leyes».⁹² Por lo que cabe enfatizar que la MBE se contrapone al intuicionismo; una tendencia regresiva en filosofía, porque proclama dógmaticamente la existencia e incluso la superioridad de un método de conocimiento inescrutable e incontrolable.⁹³ Un científico se inclina por la intuición intelectual, una variedad de la razón, como conocimiento inferido, mediato, parcial, inexacto y arduamente elaborado; pero no como una aprehensión imprevista de ideas previas, menos en evidencias repentinas e incuestionables.⁹³

Con base a lo precedente, se puede señalar que la MBE está sustentada en tres doctrinas epistemológicas o de la filosofía de la ciencia. Sirvámosno de lo expuesto, en 1925, por Hessen para explicarlas a continuación.⁹⁴ Primero, el *empirismo*, la doctrina filosófica que sostiene que la única fuente del conocimiento humano es la experiencia. Segundo, *escepticismo*, tanto el *metódico como el académico*; siendo el escepticismo metódico el que duda de todo aquello que se muestra a la conciencia natural como verdadero y cierto, para eliminar de este modo todo lo falso y llegar a un saber absolutamente seguro. Por el contrario, para el escepticismo académico es imposible un saber riguroso, donde existe la incertidumbre de que los juicios concuerdan con la realidad; pero que sí es probable, que puede ser probable. En consecuencia, la MBE no comparte una doctrina fijada, el *dogmatismo*, doctrina para la cual no existe el problema del conocimiento, la antítesis del escepticismo. En consecuencia, no hay incertidumbre, donde no se indagan razón y conocimiento. Tercero, el *criticismo* que *a priori* no admite afirmaciones o negaciones; sí que inspecciona, explora, las afirmaciones de la razón humana y no acepta nada de modo despreocupado; de manera que es reflexivo y crítico, es una especie de tregua entre la irreflexión dogmática y el pesimismo escéptico.

La evaluación de la mejor evidencia disponible, basada en el criticismo racional, posee vital importancia en la asistencia sanitaria, debido a que los hallazgos de una investigación desviada de la verdad, por el cualquier motivo subyacente, genera un dédalo de conclusiones, conllevando invalidez del estudio y perjuicios para el paciente y la sociedad.⁴⁸

La medicina subyace en incertidumbre; esto es, espacios o hiatos entre los resultados de la investigación y la práctica médica; que genera una profunda inseguridad en la práctica de la medicina⁹⁵⁻⁹⁶, dilema que impacta negativamente al paciente⁷⁷, y que ha sido considerada como la principal dimensión del riesgo médico.⁹⁷

La mayoría de las intervenciones sanitarias carecen de una adecuada evaluación o de la ausencia de consenso para sus usos.^{78, 98} Globalmente, la experiencia del médico – obtenida de su práctica clínica diaria– es la base para tratar al próximo paciente⁹⁶, pero como expresó Óscar Wilde «la experiencia es el nombre que le damos a nuestras equivocaciones». Roberts *et al* expresaron que es una práctica reflexiva loable reconocer que la incertidumbre del verdadero efecto de los tratamientos y la búsqueda de mecanismos para la reducción de tal perplejidad puede y debe ser reducida mediante el incremento del tamaño de la muestra en los ensayos clínicos con un apropiado diseño.⁹⁹

Con la finalidad de alfabetizaje en cuestiones de salud, existe una organización denominada *Health Literacy Month*, fundada en 1999 por Helen Osborne.^v Esta iniciativa tiene por finalidad promover la importancia del entendimiento de la información en salud, a través de una campaña de entusiasmo a individuos y organizaciones haciendo énfasis sobre la comunicación de información sanitaria, que los pacientes sean capacitados –alfabetizados– en literatura en temas de salud.¹⁰⁰

La alfabetización en salud ha sido definida como la capacidad de obtener, leer, entender, y utilizar la información en cuidados de salud, a fin de capacitar al ciudadano en la mejor toma de decisiones en salud y seguir las instrucciones para el tratamiento. Así como también, desarrollar habilidades y construir capacidades en la población alfabetizada.¹⁰¹ A tal efecto, existe una alianza estratégica entre la *Health Literacy*

^v helen@healthliteracy.com

Month y La Colaboración Cochrane. Esa reducción de la incertidumbre y del analfabetismo en tema de intervenciones de salud son principios de La Colaboración Cochrane, cuando trabaja en la disseminación de las revisiones sistemáticas, elaboradas con un alto patrón de calidad y redactadas con un lenguaje académico que sea comprensible por todo aquel que requiera el conocimiento sobre un tema clínico en particular, más que comunicar la información para expertos.¹⁰¹

Existen una serie de escollos para la utilización de la evidencia en la práctica clínica¹⁰² Así se mencionan una ingente información biomédica que supera la capacidad de lectura de los interesados¹⁰³; que es un hecho indubitable que no todo lo que se publica es veraz¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ -independientemente de la causa que origine el sesgo-; que la práctica clínica no es homogénea, motivado por las diferencias en la atención en salud para la misma entidad clínica, y ello puede ser ocasionado -entre múltiple factores- por inopia de confianza en los estudios reportados sobre una misma entidad⁷⁸; que la mayoría de las intervenciones en salud carecen de estudios que sustentan su uso¹⁰⁶; que el costo económico de la intervención es elevado¹⁰⁷, y que es probable que la medida terapéutica de atención de la salud utilizada no es apropiada, bien por ausencia de beneficio o por mayor riesgo de eventos adversos que beneficio.¹⁰⁷ En consecuencia, se requiere del análisis crítico de los estudios que avalan el uso de las intervenciones en la práctica clínica diaria porque la validez del conocimiento actual puede perder esa cualidad rápidamente. Por ello es sensato preguntarse ¿cómo se puede detectar, integrar y sintetizar los estudios que responden a la pregunta clínica? ¿Cómo se puede determinar qué es válido?

Motivado por la amplia variación en la validez de recomendaciones y prácticas relacionadas con el cuidado de la salud que dicen estar «basada en la evidencia», Steinberg *et al*¹⁰⁷ titularon una publicación con el latinismo *Caveat emptor*^{vi}, lo cual transita en el terreno bioético, el principio de autonomía.¹⁰⁸ De allí que surge la necesidad de la aplicación de métodos de investigación para obtener la evidencia primaria¹⁰⁹, hoy día conocido como revisión sistemática.^{34, 110}

^{vi} El principio según el cual el comprador es el único responsable de comprobar la calidad e idoneidad de los bienes antes de hacer una compra.

4. Entidades Clínicas Hematológicas

4.1. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un desorden de las células madres hematopoyéticas caracterizada por un incremento de la sensibilidad de los glóbulos rojos a la acción del complemento¹¹¹⁻¹¹². No es una enfermedad neoplásica per se; no obstante, puede devenir en enfermedad maligna hematológica.¹¹³⁻¹¹⁵

Entre 1866 y 1882, William Gull y Paul Strübing describieron los dos primeros casos de esta entidad nosológica.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Es de resaltar que la HPN ha recibido también el nombre de síndrome de Marchiafava - Micheli por los epónimos pioneros italianos del estudio de esta noxa hematológica^{vii}. En 1925, Enneking presentó a consideración la expresión «hemoglobinuria paroxística nocturna»¹¹⁸, no obstante el término “nocturno” crea confusión, dado que la hemólisis puede ocurrir en el cualquier momento.¹¹⁹

Epidemiología

La HPN es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 1,3 por millón de personas-año.¹¹⁸⁻¹²⁰ Según el *International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Interest Group*, la HPN es clasificada en tres categorías: HPN clásica nocturna, HPN asociada con otro desorden específico de médula ósea (anemia aplásica o síndrome mielodisplásico), y la HPN subclínica coexistiendo con otro desorden subclínico de médula ósea.¹¹³ La rareza de y la semejanza de las manifestaciones clínicas con otros síndromes más frecuentes dificultan el diagnóstico de la HPN.¹²¹

Patogénesis

Es una enfermedad adquirida caracterizada por hemólisis intravascular crónica causada por una activación incontrolada del complemento.^{111-112, 122-124} La HPN es la consecuencia de la expansión clonal no maligna de una o más células madre hematopoyéticas con una mutación somática del gen cromosoma X llamada fosfatidilinositol glicano clase A (PIGA).¹²⁵ Esta mutación genera la deficiencia de una proteína llamada glicosilfosfatidil-inositol, la cual regula las proteínas del anclaje del CD55 (factor acelerador de la degradación) y del CD 59 (inhibidor de membrana de lisis

vii Marchiafava, E.: Anemia emolítica con emosiderinuria perpetua. Policlinico (sez. med.) 38:105, 1931. Micheli, F.: Anemia (splenomegalia) emolítica con emoglobinuria emosiderinuria tipo Marchiafava. Haematologica 12:101, 1931.

reactiva)^{114,126}. Estas proteínas protegen a la células del ataque del complemento, fundamentalmente del C3.¹²⁷ La deficiencia de estas proteínas en la HPN conlleva activación prolongada y descontrolada de las vías del complemento, originando la hemólisis intravascular.¹²⁷ Todas las células sanguíneas son susceptibles a la agresión mediada por el complemento; sin embargo, los hematíes son los más sensibles a la lisis.¹²⁸⁻¹²⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de la HPN se basa en los siguientes criterios. Primero, evidencia de una población eritrocítica, leucocitaria, o ambas deficientes de proteínas fosfatidilinositol-anclado glicosilo, mediante el análisis de citometría de flujo, el método de elección para el diagnóstico y monitorización. Segundo, estudio hematológico de sangre, recuento de reticulocitos, cuantificación de la concentración sérica del lactato deshidrogenasa, la bilirrubina (fraccionada), y de la haptoglobina. Tercero: aspiración de la médula ósea, biopsia y citogenética.^{120, 130-131}

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Aunque la HPN es una afectación de la médula ósea caracterizado por anemia hemolítica –por hemólisis intravascular-, trombosis y citopenia, es infrecuente que tal tríada se presente simultáneamente en el momento del diagnóstico.^{121, 125}

La hemólisis intravascular genera una constelación de hallazgos clínicos gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, urogenitales explicados por la predisposición de fenómenos tromboembólicos mediados por el consumo excesivo de óxido nítrico.¹³²⁻¹³³

La HPN está asociada con un estado de hipercoagulabilidad.¹³⁴⁻¹³⁶ Según el registro internacional de HPN, sobre la base de 1610 pacientes, el 16% tuvo episodios trombóticos.¹³⁷ Entre las principales causas de la hiperactividad plaquetaria en la HPN, se citan: pérdida de la acción del CD59 y ensamblaje del C5b-9 sobre la superficie celular, depleción del óxido nítrico, efecto directo de la hemoglobina libre, incremento de los niveles de especies reactivas del oxígeno, disfunción endotelial y activación de la trombina.¹³⁸

Las principales consecuencias no hematológicas de la HPN son insuficiencia renal aguda o crónica^{137,139-141}, hipertensión pulmonar¹⁴², trombosis venosa, incluyendo el síndrome de Budd-Chiari.¹⁴³⁻¹⁴⁷ Los eventos trombóticos son predictores de desenlace sombrío.¹⁴⁸ Esa sintomatología es debilitante y reduce significativamente la calidad de vida del paciente.¹³⁷

Pronóstico

La HPN incrementa la morbilidad y mortalidad.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ Después del diagnóstico, la supervivencia global a los 10 años oscila entre 65 %¹⁵¹, 77,6 %¹⁵² y 68 %.¹⁵³

Tratamiento

El trasplante de médula ósea (TMO) es la única terapia curativa de la HPN.¹⁵⁴ Sin embargo, el TMO no está exento de comorbilidad y mortalidad; además, requiere un donante histocompatible. La terapia convencional, de carácter paliativo, incluye fármacos y transfusiones. Entre los primeros que se citan: anticoagulantes, suplemento de hierro y ácido fólico, glucocorticoides y anabolizantes, eritropoyetina, inmunosupresores, estimulantes de colonia granulocíticas-macrofágicas.

Basado en el conocimiento fisiopatológico molecular de la HPN fue desarrollado un agente biológico; específicamente, un anticuerpo monoclonal humanizado, el eculizumab; un fármaco que inhibe la cascada del complemento porque impide la formación del complejo que ataca a la membrana eritrocitaria, impidiendo la hemólisis intravascular.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ En marzo y abril de 2007, el eculizumab fue aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), respectivamente.¹⁶¹⁻¹⁶³ El eculizumab es administrado por vía intravenosa a una dosis de 600 mg semanalmente durante las primeras cuatro semanas. En la quinta semana, la dosis es incrementada a 900 mg endovenoso, y partir de allí esa será la dosis cada 14 días.¹⁶⁴ No todos los pacientes con HPN requieren eculizumab, solo aquellos que manifiestan fatiga discapacitante, trombosis, dependencia transfusional, paroxismos dolorosos frecuentes, insuficiencia renal u otras complicaciones de la enfermedad son los candidatos a recibir ese agente biológico. Los pacientes que reciben eculizumab deben ser revacunados cada 3 a 5 años después del inicio de la terapia con ese medicamento.¹⁶⁴

4.2. Mielofibrosis Primaria

Los síndromes mieloproliferativos crónicos o neoplasias mieloproliferativas crónicas son un grupo de trastornos de las células madres con un defecto en la regulación de la proliferación de las células mielodes.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ La denominación de «mieloproliferativos crónicos» se debe a William Dameshek.¹⁶⁸ Ese término incluye a la leucemia mieloide crónica, la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria.¹⁶⁷ Aunque esta clasificación ha sido validada en el tiempo, se ha propuesto una clasificación molecular, que impulse un beneficio diagnóstico, pronóstico y terapéutico.¹⁵ El primer caso de mielofibrosis fue descrito en 1879 por el cirujano Gustav Heuck^{viii} (1854-1940) en Heidelberg.¹⁶⁹

Epidemiología

La mielofibrosis primaria es una enfermedad rara, con una incidencia en el mundo occidental que fluctúa entre 0,4 a 1,4 casos por 100,000 personas-año.¹⁶ En la Unión Europea, se ha reportado entre 0,1 y 1 por 100.000 personas-año.¹⁷⁰ En EE.UU. es 0,21 por 100.000 habitantes.¹⁷¹ Afecta a los adultos mayores, la mediana es 67 años.¹⁷¹⁻¹⁷²

Patogénesis

El origen molecular de la mielofibrosis está relacionado con un grupo de tirosina cinasas citoplasmáticas de la familia Janus, que incluyen a JAK-1, JAK-2, JAK-3, y a la TYK2.¹⁷³ Esas moléculas son mediadores de citocinas y factores de crecimiento con rol destacado en la función inmune y hematopoyética.^{165, 174-175}

En 2005, el descubrimiento de la mutación V617F de la Janus cinasa tipo 2 (JAK2), en aproximadamente el 50% de los pacientes con mielofibrosis representó un hito fundamental en la comprensión de la fisiopatología molecular de esta entidad neoplásica mieloproliferativa crónica.^{173, 176} La disregulación de la actividad JAK está involucrada en malignidades hematológicas, desórdenes autoinmunes y condiciones inmunodeficientes, así como en la patogénesis de tumores sólidos.¹⁷⁶⁻¹⁷⁷ La angiogénesis tumoral ha sido identificada como un factor crucial en la patogénesis de

^{viii} Heuck G. Zwei Fälle von Leukaemie mit eigentümlichen Blut- resp Knochenbefund. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med (Berlin) 1879;78:475-96

este y otros síndromes mieloproliferativos, lo cual se sustenta en el balance entre las citosinas angiogénicas y antiangiogénicas.¹⁷⁸

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa cromosoma Philadelphia negativa, caracterizada por una médula ósea con excesiva producción de reticulina y colágeno, megacariocitos atípicos e hiperplasia megacariocítica.^{173,179} Puede tener un origen primario o ser el resultado de condiciones neoplásicas hematológicas crónicas; tales como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera o trombocitemia esencial¹⁸⁰⁻¹⁸¹ y no hematológicas (infiltración metastásica de la médula ósea, infecciones crónicas, radiación o toxinas, entre otras).¹⁸¹

La evolución de la fibrosis de médula ósea, el signo cardinal de la mielofibrosis, no está completamente dilucidada.¹⁸² No obstante, se considera que se trata de una reacción policlonal a numerosas citocinas, principalmente a los factores β transformadores de crecimiento, factor de crecimiento fibroblástico básico, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento vascular endotelial y a la calmodulina.¹⁸³

Diagnóstico

El diagnóstico de mielofibrosis está basado en los Criterios de la OMS¹⁸⁴; mientras que la guía para el tratamiento es la recomendada por el *International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment Recommended Criteria for Post-Polycythemia Vera and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis*.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Manifestaciones clínicas

Los rasgos clínicos más resaltantes son anemia intensa, esplenomegalia de gran tamaño, asociada con hipertensión portal; otros signos pueden ser trombosis y sangrado, y síntomas generales tales como cansancio, caquexia y dolores óseos.^{186,188}

Estos rasgos clínicos son explicados por la hematopoyesis inefectiva y extramedular^{186,189}; mecanismo compensatorio de los sitios hemopoyéticos fetales, lo cual rememora la capacidad pluripotencial de las células madres.¹⁹⁰ En consecuencia, la tríada conformada por hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia – particularmente la paravertebral– es una constante en pacientes con mielofibrosis. Es

raro que la hematopoyesis extramedular tenga expresión clínica en la columna vertebral torácica, pulmones, pleura, retroperitoneo, ojos, riñones, vejiga, mesenterio, ovarios y piel.^{167, 191-196}

Pronóstico

La mielofibrosis conlleva deterioro de la calidad de vida.¹⁹⁷ El pronóstico en el momento del diagnóstico se basa en el *International Prognostic Scoring System* desarrollado por el *International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*.¹⁹⁸ Cerca de un 20% de los pacientes progresa a leucemia aguda, principalmente a leucemias de estirpe mieloide; raramente, evoluciona a leucemias de linaje linfoide.^{182,199} La mediana de supervivencia global es 11,3 años en pacientes con bajo riesgo; 7,9 años para los de riesgo intermedio-1; 4 años en los de riesgo intermedio-2, y de 2,3 años para pacientes con mielofibrosis de alto riesgo.¹⁹⁸

Tratamiento

El TMO es la única intervención curativa de esta entidad nosológica.^{165, 200-201} Numerosos regímenes paliativos son utilizados para el tratamiento de la anemia: andrógenos (nandrolona, fluoxymesterona, methandrostenolona, oxymetholona, methenolona, y danazol), eritropoyetina humana recombinante y darbepoetina alfa, y la talidomida y sus análogos lenalidomida y pomalidomida.^{16, 202}

En relación con el tratamiento para la mieloproliferación y esplenomegalia se citan: hidroxycurea¹⁶; agentes orales alquilantes (clorambucil, 6-thioguanine, melfalán, y busulfan)¹⁶; interferon¹⁶, talidomida y análogos.²⁰³⁻²⁰⁶

En noviembre de 2011, la FDA aprobó el uso del ruxolitinib, un agente inmunomodulador²⁰⁷ para el tratamiento de la mielofibrosis de grados intermedio y alto riesgo.²⁰⁸⁻²¹⁰ En agosto de 2012 fue aprobada por la EMA.²¹¹ El ruxolitinib es un potente y selectivo inhibidor oral de los receptores JAK1 y JAK2.²¹²⁻²¹⁴

La dosis de inicio de la terapia depende la cifra plaquetaria basal. Cuando esta es superior a $200 \times 10^9/L$, se puede comenzar con una dosis de 20 mg dos veces por día; por el contrario, si la cuenta de plaquetas fluctúa entre $100 \times 10^9/L$ and $200 \times 10^9/L$ la dosis se reduce a 15 mg dos veces por día.²¹⁵ Los eventos adversos más frecuentes son trombocitopenia, anemia, y una reacción de rebote caracterizada por una recaída aguda de los síntomas y de la esplenomegalia, al parecer asociada con el desbloqueo de la cinasa.^{18-19,212} Existen otros inhibidores selectivos del receptor JAK2 tales como el pacritinib²¹⁶, el dehydrocortenadine²¹⁷, y el fedratinib²¹⁸.

4.3. Coagulación Intravascular Diseminada en Leucemia Aguda y/o Crónica

La hemostasia es un sistema de defensa para prevenir mortalidad secundaria a sangrando extenso después de la injuria vascular.²¹⁹ La coagulación y los procesos inflamatorios están interrelacionados como parte del sistema innato de defensa del huésped y forma parte del argumento de la teoría hemostática.²²⁰⁻²²¹

La CID es una coagulopatía adquirida, secundaria a numerosas causas, que se caracteriza por la activación intravascular de la coagulación, cuya consecuencia es el depósito de fibrina en el torrente sanguíneo, muchas veces letal.²²² La morbilidad de la CID se relaciona con la disfunción orgánica y sangrado, lo que revela el alto riesgo de mortalidad asociado con esta entidad nosológica.²²³ La disfunción orgánica que acompaña a la CID es explicada por el depósito intravascular de fibrina (fase isquémica o trombótica), lo que conlleva insuficiencia multiorgánica.²²⁴ La fase de sangrado se genera por la depleción de plaquetas y de los factores de coagulación, que se motiva por la activación sostenida de la coagulación.²²⁵⁻²²⁶ Por esta razón, la CID es una coagulopatía por consumo.²²² Una catástrofe adquirida de la hemostasia y coagulación.²²⁷ La CID puede representar hasta un 27 % de los desórdenes adquiridos de la coagulación²²⁸, no es una entidad primaria; pero sí una emergencia hematológica. La CID tiene una etiología muy diversa, incluyendo traumatismos, trastornos obstétricos, neoplasias malignas hematológicas y otros tipos de cáncer, sepsis, entre otros.^{222, 229-237}

En 1865, Armand Trousseau observó episodios de *flegmasia alba dolens*^{ix}, secundarios a tromboflebitis y los postuló como heraldos de neoplasias viscerales ocultas²³⁸ En 1977, Sack y cols incluyen a la CID en el síndrome de Trousseau.²³⁹ La leucemia es una de ellos, principalmente la leucemia aguda no linfocítica variedad promielocítica²⁴⁰⁻²⁴², también puede complicar el curso clínico de la leucemia linfoblástica aguda²⁴³⁻²⁴⁴ y de la leucemia mieloide crónica.²⁴⁵⁻²⁴⁸

La leucemia promielocítica aguda es el prototipo para explicar el desarrollo de la CID en las malignidades hematológicas²⁴⁰, siendo considerada como una disfunción hemostática singular.²⁴² La patogénesis de la CID en este subtipo de leucemia es multifactorial: por un incremento de la actividad procoagulante; mediado por el factor tisular y el procoagulante cancerígeno; por hiperfibrinólisis, debido al incremento del activador del plasminógeno de tipo urocinasa y del factor tisular del plasminógeno, con reducciones del plasminógeno y de la α 2-antiplasmina, y por otros factores como proteólisis y citocinas.^{224,234-235, 240, 242,249-250}

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad subyacente es la terapia primordial de la CID.^{223, 225,234} Sin embargo, la calidad de la evidencia para esa afirmación es de moderada calidad.²⁵¹ No obstante, existen medidas terapéuticas adicionales que se relacionan más con el cómo resolver las anormalidades de la coagulación. Esas intervenciones incluyen transfusión de plaquetas o componentes plasmáticos, que deberían ser reservados a pacientes con CID en fase hemorrágica. No obstante, la calidad de la evidencia de esta intervención para tal desenlace ha sido considerada de baja, según el Comité Científico para Normalizar el manejo de la Coagulación Intravascular Diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (SSC-DIC ISTH, por sus siglas en inglés).²⁵¹

^{ix} Edema blanco doloroso de miembros inferiores debido a trombosis venosa superficial (Págs. 463-517).

A. Trousseau. Clínica Médica del Hotel-Dieu de París. Tomo III. Traducido por D. Eduardo Sánchez y Rubio, 1866. Madrid. <https://goo.gl/YiTRG7>

Anticoagulantes de primera generación

Se ha recomendado el uso de heparinas de bajo peso molecular²⁵², heparina no fraccionada²⁵³⁻²⁵⁴ y danaparoides sódico²⁵². No obstante, el uso de esos fármacos es controversial. Las dosis terapéuticas de la heparina deberían ser consideradas en casos de CID con rasgos clínicos de trombosis.²⁵¹ No se recomienda su uso en pacientes con alto riesgo de sangrado, pero la calidad de la evidencia es moderada.²⁵¹ La heparina no fraccionada, a dosis profilácticas, o heparinas de bajo peso molecular son sugeridas en pacientes que requieren cuidados críticos sin sangrado, con el riesgo de tromboembolismo venoso; siendo moderada o alta la calidad de la evidencia para esta variable.²⁵¹

Anticoagulantes de segunda generación

En este segundo grupo se incluyen el inhibidor sintético de la proteasa²⁵⁵, hirudina recombinante²⁵⁶, antitrombina humana recombinante²⁵⁷, proteína C activada humana recombinante²⁵², trombomodulina humana soluble recombinante²⁵⁰⁻²⁵⁸ y el inhibidor recombinante de la vía del factor tisular.¹⁶⁸

En este trabajo de tesis doctoral haremos énfasis en la trombomodulina y en la proteína C activada dado que son los agentes biológicos que fueron estudiados en los ensayos clínicos aleatorizados que reunieron los criterios de inclusión de las revisiones Cochrane de esta investigación.

La trombomodulina es una glicoproteína que se expresa en todas las células endoteliales vasculares, tiene estrecha relación con la trombina, la proteína C, el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina y componentes del complemento; en consecuencia, posee propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes y antifibrinolíticas.²⁶⁰ Esta proteína modula los efectos procoagulantes y proinflamatorios de la trombina²⁶¹⁻²⁶². En 2008 fue aprobada en Japón una forma recombinante de la trombomodulina, la trombomodulina humana soluble recombinante, para su uso en coagulación intravascular diseminada.²⁶³

La proteína C activada es una proteína anticoagulante, producida en el hígado y es dependiente de la vitamina K. Igualmente, está estrechamente ligada a la trombomodulina. Posee propiedades antiinflamatorias.²⁶⁴

En conjunto, la trombomodulina y la proteína C desempeñan un papel crucial en la homeostasis de la hemostasia y coagulación.²⁶⁵ Describir las interrelaciones moleculares de ambos agentes va más allá del ámbito de este trabajo de tesis doctoral.

Fármacos antifibrinolíticos

En este grupo es ubicado el ácido tranéxico²⁶⁶⁻²⁶⁷, para aquellos pacientes con hiperfibrinolisis, tal como la leucemia, a pesar de que la calidad de la evidencia es baja.²⁵¹

Fármacos procoagulantes

Este último grupo está representado por un agente biológico: el Factor VII activado humano recombinante.²⁶⁸

En síntesis, en este trabajo de tesis doctoral han sido evaluados, mediante la elaboración de tres revisiones sistemáticas, los beneficios clínicos y eventos adversos de los siguientes agentes biológicos: el eculizumab, anticuerpo monoclonal, en pacientes con HPN²⁶⁹; el ruxolitinib, un inhibidor de los receptores Janus cinasa, en pacientes con mielofibrosis²⁷⁰; la trombomodulina humana recombinante y la proteína C humana activada, en pacientes con CID en pacientes con leucemia.²⁷¹

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

«La curiosidad parece tratar de alcanzar el cultivo de la ciencia, siendo tú quien conoce en sumo grado todas las cosas.»

San Agustín

GENERAL

¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad de los agentes biológicos en el tratamiento de la mielofibrosis primaria o secundaria, la hemoglobinuria paroxística nocturna y de la coagulación intravascular diseminada asociada con la leucemia aguda o crónica?

ESPECÍFICAS

1. ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad del eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna?
2. ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad del ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria a otros síndromes mieloproliferativos crónicos?
3. ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad de las intervenciones biológicas en pacientes con leucemia aguda o crónica?

OBJETIVOS

*Es mejor cojear por el camino que avanzar a grandes pasos fuera de él.
Pues quien cojea en el camino,
aunque avance poco, se acerca a la meta,
mientras que quien va fuera de él, cuanto más corre, más se aleja.
San Agustín*

GENERAL

Evaluar la efectividad clínica y seguridad de los agentes biológicos en el tratamiento de la mielofibrosis primaria o secundaria, la hemoglobinuria paroxística nocturna y de la coagulación intravascular diseminada asociada con la leucemia aguda o crónica.

ESPECÍFICOS

1. Evaluar la efectividad clínica y seguridad del eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.
2. Evaluar la efectividad clínica y seguridad del ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria a otros síndromes mieloproliferativos crónicos.
3. Evaluar la efectividad clínica y la seguridad de las intervenciones biológicas en pacientes con leucemia aguda o crónica.

METODOLOGÍA

Ignoranti quem portum petat, nullus sus ventus est
(Aquel que no sabe a qué puerto quiere ir no encuentra nunca el viento favorable).
Séneca

Este trabajo de tesis doctoral está basado en un compendio de revisiones sistemáticas, las cuales fueron realizadas según la metodología de la Colaboración Cochrane, que está recogida en el manual metodológico de esta organización.²⁷² Una revisión sistemática es un estudio epidemiológico observacional retrospectivo, que se encarga de seleccionar, analizar y resumir los estudios primarios sobre un tema en particular, a fin de responder a una pregunta de investigación.²¹ Para lograr su objetivo, las revisiones sistemáticas deben cumplir con lo estipulado en un protocolo –lo que otorga el carácter «sistemático» a la revisión-, que está conformado por los siguientes apartados:

1. *Antecedentes*: estos consisten en una descripción concisa de la condición clínica, de la intervención, el mecanismo de acción de la misma y el por qué es importante la elaboración de la revisión.

2. *Objetivos*: mediante los cuales se evalúan los beneficios clínicos y eventos adversos de la intervención.

3. *Criterios de inclusión de los estudios*: en esta sección se describen los tipos de estudios, de participantes, de intervención, los criterios de valoración, que se dividen en primarios o principales –usualmente hasta tres- y secundarios. En esta sección es dónde se establece qué estudios serán incluidos, según el cumplimiento de los criterios prefijados por el grupo autor de la revisión. Inclusive, se advierte cuáles serán las exclusiones a priori en los estudios (diseños no aplicables a la entidad clínica, etc.), participantes (edad, etc.) e intervenciones (vía de administración, etc.).

4. *Métodos de búsqueda para identificar los estudios:* dado el carácter de exhaustividad que lleva implícita la revisión sistemática, los autores han de incluir la mayor cantidad de bases electrónicas de datos, así como la descripción de la estrategia de búsqueda para cada una de ellas. Entre las bases de datos utilizadas cabe mencionar el registro central de ensayos controlados Cochrane (CENTRAL), Medline, Embase y LILACS. Existen otras bases cuya inclusión depende de la entidad clínica y Grupo Revisor Cochrane en el cual se elabora la revisión. También, se citan las referencias de estudios relevantes, guías de práctica clínica, contactos con expertos. De igual manera, se indaga en las bases de estudios que se están llevando a cabo o estudios en curso, tales como: clinicaltrials.gov o la plataforma de la Organización Mundial de la Salud, entre otros. En las revisiones Cochrane no se admite la restricción de estudios por el idioma de publicación del mismo, lo cual reduce el riesgo de sesgo de publicación.

5. *Métodos de la revisión:* en esta sección se han de seleccionar los estudios, de manera independiente por al menos dos autores; extraer los datos de los estudios, si es que los estudios seleccionados cumplen con los criterios de inclusión; evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio; enumerar las características de los estudios (método, participantes, intervención, control, criterios de valoración y otras características como fecha de conducción del estudio, patrocinante, rol del mismo, número de registro del mismo, cálculo a priori del tamaño de la muestra, posibles conflictos de interés de los autores de los estudios, etc.); señalar las medidas del efecto del tratamiento; cómo se efectuará el análisis de los datos; establecer cómo se ha de evaluar la heterogeneidad estadística, así como también enumerar los subgrupos y el análisis de sensibilidad. En esta sección se incluyen los desenlaces, hasta un máximo de siete, que serán incluidos en el «Resumen de los Hallazgos», según lo recomendado por el Grupo de Trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE, por sus siglas en inglés).²⁷³⁻²⁷⁴

6. *Descripción de los estudios:* en esta sección se enumeran de manera precisa y concreta cuatro componentes de los estudios incluidos: métodos –diseño, fecha y lugar de conducción, duración del seguimiento, unidad de aleatorización, unidad de

análisis, entre otros; participantes – edad, género, principales mediciones basales y los criterios de inclusión y exclusión; intervenciones –experimental y el control, cointervenciones, vías de administración, duración y dosis del tratamiento; criterios de valoración –primarios y secundarios; por último, un aparte que incluye fecha de conducción del estudio, patrocinador, rol del mismo, número de registro del mismo, cálculo a priori del tamaño de la muestra, posibles conflictos de interés de los autores de los estudios. Toda esta información se describe en una tabla pertinente denominada «Características de los estudios incluidos».

7. *Calidad de los estudios*: esta es una sección medular de una revisión sistemática pues se trata de la evaluación de la calidad de los estudios, que en conjunto con los resultados, determinará la calidad de la evidencia. Esta sección evalúa los siguientes dominios de cada estudio: generación de la secuencia de la aleatorización, ocultamiento de la secuencia de la aleatorización, enmascaramiento de los participantes, personal médico y del evaluador de la respuesta, abandonos o pérdidas durante el proceso de elaboración del ensayo clínico, la evaluación de la presencia o no de criterios de evaluación basados en el paciente, y otras fuentes potenciales de sesgo.

8. *Resultados*: esta sección tiene dos componentes. El primero describe el número de estudios encontrados mediante la estrategia de búsqueda, se establece cuántos cumplieron con los criterios de inclusión, cuántos fueron excluidos –exponiendo las razones- y cuántos están en curso, si fuese el caso. Además, se resumen concisamente las características de los estudios incluidos. En algunas oportunidades, no se identifica estudio alguno que cumpla con los criterios de inclusión. El segundo componente describe el efecto de la intervención, tanto su magnitud como dirección, si hay metanálisis se señala la cuantía de la heterogeneidad estadística. De igual manera, se menciona la calidad de la evidencia. Cuando la ocasión lo amerita, se incluye los análisis de subgrupo y de sensibilidad.

9. *Discusión*: esta sección consta de cuatro componentes: resumen de los principales resultados, exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia, calidad de la evidencia y,

finalmente, sesgos en el proceso de la elaboración de la revisión. En esta apartado es donde se ha de mencionar la relevancia clínica de la revisión.

10. *Conclusiones*: esta sección tiene dos componentes: las implicaciones para la práctica médica diaria y las implicaciones para la investigación. El primer componente contiene la expresión, derivado de los resultados, de apoyar o no la prescripción o implementación de la intervención, además del grado de calidad de la evidencia. El segundo componente puede, en la mayoría de los casos, sugerir la realización de nuevos estudios con adecuado diseño, con tamaños de muestras relevantes y calculadas sobre la base de un criterio de valoración basado en el paciente y que incluya otros criterios de relevancia clínica. Todo ello basado en los hiatos que pudiera haber encontrado la revisión sistemática.

11. *Referencias*: incluyen varios tipos de referencias bibliográficas: las concernientes a los antecedentes -sustrato de la revisión sistemática- y las de los estudios incluidos, excluidos y en curso. Todas presentadas según las normas convencionales.

12. *Tablas y figuras*: estas han de mostrar de manera resumida las características de la entidad que se estudia, sistemas de clasificación, pronóstico, etc., la de los estudios incluidos, excluidos y en curso, y la tabla de «Resúmenes de los hallazgos» (*Summary of findings*).²⁷³⁻²⁷⁴ Las figuras muestran, usualmente, el flujo de selección de los estudios, según lo recomendado por el Grupo de Trabajo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA, por sus siglas en inglés)²⁷⁵, y que han sido identificados por la estrategia de búsqueda, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, los gráficos de metanálisis (*forest plot*)²⁷⁶ y de evaluación del riesgo de sesgo de publicación (*funnel plot*)²⁷⁷, si fuese el caso. La estructura de la revisión sistemática se muestra en la tabla 2.²⁷²

TABLA 2. ESTRUCTURA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

1.- ANTECEDENTES

- 1.1. Descripción de la condición
- 1.2. Descripción de la intervención
- 1.3. Mecanismo de acción de la intervención
- 1.4. Por qué es importante realizar la revisión

2.- OBJETIVOS

3.- MÉTODOS

- 3.1.- Criterios para considerar los estudios
 - 3.1.1. Tipos de estudios
 - 3.1.2. Tipos de participantes
 - 3.1.3. Tipos de intervenciones
 - 3.1.4. Tipos de desenlaces: primarios y secundario

3.2 MÉTODOS DE LA BÚSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS

- 3.2.1. Búsquedas electrónicas
- 3.2.2. Otros recursos

3.3. RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

- 3.3.1. Selección de los estudios
- 3.3.2. Extracción de datos y manejo
- 3.3.3. Evaluación de riesgo de sesgo
- 3.3.4. Medidas del efecto del tratamiento
- 3.3.5. Unidad de análisis
- 3.3.6. Conducta con los datos no reportados
- 3.3.7. Evaluación de la heterogeneidad
- 3.3.8. Evaluación de los sesgos de reporte
- 3.3.9. Síntesis de los datos

- 3.3.10. Análisis de subgrupo e investigación de la heterogeneidad
- 3.3.11. Análisis de sensibilidad
- 3.3.12. Resumen de los hallazgos, según las recomendaciones GRADE

3.4. RESULTADOS

- 3.4.1. Descripción de los estudios
- 3.4.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
- 3.4.3. Efectos de las intervenciones

3.5. DISCUSIÓN

- 3.5.1 Resumen de los principales resultados
- 3.5.2 Evaluación global y aplicabilidad de la evidencia
- 3.5.3 Calidad de la evidencia
- 3.5.4 Sesgos potenciales en el proceso de la revisión
- 3.5.5 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

3.6. CONCLUSIONES

- 3.6.1. Implicaciones para la práctica clínica
- 3.6.2. Implicaciones para la investigación

3.7. REFERENCIAS

- 3.7.1. Estudios Incluidos
- 3.7.2. Estudios Excluidos
- 3.7.3. Estudios en desarrollo
- 3.7.4. Estudios en espera de clasificación
- 3.7.4. Adicionales

3.8.-MISCELÁNEOS

RESULTADOS

Exitus acta probat
(El resultado pone a prueba el hecho)
Ovidio

“No hay verdad sin evidencia”
R. Sánchez Ramón

Resumen de los Resultados

Primera publicación

Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30; 10:CD010340. Doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.

Factor de impacto (2014): 6,032

Principales resultados: se identificó un ECA, que involucró a 87 participantes, fase III, multicéntrico (34 sitios), internacional. El estudio comparó eculizumab contra placebo. El seguimiento fue de 26 semanas. El principal criterio de valoración del estudio fue el incremento de la independencia transfusional. Este ensayo mostró alto riesgo de sesgo de desgaste y reporte de desenlaces. Fue patrocinado por la industria farmacéutica. No reportó mortalidad en ninguno de los grupos de comparación.

El estudio mostró un incremento de la calidad de vida en el grupo eculizumab comparado con el grupo placebo (Diferencia de media (DM) 19,4 (IC 95 % 8,25 a 30,55) P = 0.0007; baja calidad de la evidencia)). Este desenlace fue evaluado con el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea de Cáncer para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC-QoL, por sus siglas en inglés), con una puntuación que oscila entre 0 a 100, donde los puntajes mayores sobre el estado global de salud y escalas funcionales indican mejoría.

Hubo una reducción de la fatiga (DM 10,4 (IC 95 % 9,97 a 10,83; P = 0,00001; baja calidad de la evidencia) en el grupo eculizumab con respecto al grupo placebo, lo cual fue evaluado mediante el instrumento Evaluación Funcional de la Terapia de la Fatiga de Enfermedades Crónicas (FACITF, por sus siglas en inglés), con un puntaje que oscila entre 0 a 52; la mejoría de la fatiga es indicada con los mayores puntajes.

El eculizumab comparado con el placebo mostró un incremento en la proporción de participantes independientes de transfusión ((51% (22/43) contra 0% (44/44); RR 0,52, IC 95 % 0,39 a 0,69; P = 0,00001, muy baja calidad de la evidencia)) y de abandonos por cualquier razón ((4,7% (2/43) en comparación con el 22,72% (10/44); RR 0,20 (IC 95 % 0,05 a 0,88) P = 0,03; muy baja calidad de la evidencia)).

En términos de eventos adversos graves, no hubo diferencia entre ambos grupos de comparación ((9,3% (4/43) contra el 20,4% (9/44); RR 0,15 (0,15 a 1,37) P = 0,16) baja calidad de la evidencia).

No hubo diferencia, entre la intervención y el control, en relación con los eventos adversos más frecuentes. En el grupo placebo, hubo un episodio de trombosis. El estudio no evaluó sobrevida global, transformación a síndrome mielodisplásico y a leucemia mieloide aguda, y desarrollo y recurrencia de anemia aplásica.

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review)

Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 10

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON	4
BACKGROUND	7
OBJECTIVES	9
METHODS	9
Figure 1.	12
RESULTS	15
Figure 2.	16
Figure 3.	17
DISCUSSION	19
AUTHORS' CONCLUSIONS	20
ACKNOWLEDGEMENTS	20
REFERENCES	21
CHARACTERISTICS OF STUDIES	31
DATA AND ANALYSES	40
Analysis 1.1. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 1 Health-related quality of life and fatigue (Assessed by EORTC QLQ-C30 instrument).	41
Analysis 1.2. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 2 Fatigue (Assessed by FACIT-Fatigue instrument).	41
Analysis 1.3. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 3 Serious adverse events.	42
Analysis 1.4. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 4 Adverse event (most frequents).	44
Analysis 1.5. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 5 Transfusion independence.	45
Analysis 1.6. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 6 Withdrawal for any reason.	45
APPENDICES	45
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	52
DECLARATIONS OF INTEREST	52
SOURCES OF SUPPORT	52
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	52
INDEX TERMS	53

[Intervention Review]

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Arturo J Martí-Carvajal¹, Vidhu Anand², Andrés Felipe Cardona³, Ivan Solà⁴

¹Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Venezuela. ²Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ³Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. ⁴Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

Contact address: Arturo J Martí-Carvajal, Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Venezuela. arturo.marti.carvajal@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Haematological Malignancies Group.

Publication status and date: New, published in Issue 10, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 15 May 2014.

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

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a chronic, not malignant, disease of the hematopoietic stem cells, associated with significant morbidity and mortality. It is a rare disease with an estimated incidence of 1.3 new cases per one million individuals per year. The treatment of PNH has been largely empirical and symptomatic, with blood transfusions, anticoagulation, and supplementation with folic acid or iron. Eculizumab, a biological agent that inhibits complement cascade, was developed for preventing hemolytic anemia and severe thrombotic episodes.

Objectives

To assess the clinical benefits and harms of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Search methods

We conducted a comprehensive search strategy. We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library* 2014, Issue 5), Ovid MEDLINE (from 1946 to 15 May 2014), EMBASE (from 1980 to 25 June 2014), and LILACS (from 1982 to 25 June 2014). We did not apply any language restrictions.

Selection criteria

We included randomized controlled trials (RCTs) irrespective of their publication status or language. No limits were applied with respect to period of follow-up. We excluded quasi-RCTs. We included trials comparing eculizumab with placebo or best available therapy. We included any patient with a confirmed diagnosis of PNH. Primary outcome was overall survival.

Data collection and analysis

We independently performed a duplicate selection of eligible trials, risk of bias assessment, and data extraction. We estimated risk ratios (RRs) and 95% confidence interval (CIs) for dichotomous outcomes, and mean differences (MDs) and 95% CIs for continuous outcomes. We used a random-effects model for analysis.

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

1

Main results

We identified one multicenter (34 sites) phase III RCT involving 87 participants. The trial compared eculizumab versus placebo, and was conducted in the US, Canada, Europe, and Australia with 26 weeks of follow-up. This small trial had high risk of bias in many domains (attrition and selective reporting). It was sponsored by a pharmaceutical company. No patients died during the study. By using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (scores can range from 0 to 100, with higher scores on the global health status and functioning scales indicating improvement), the trial showed improvement in health-related quality of life in patients treated with eculizumab (mean difference (MD) 19.4, 95% CI 8.25 to 30.55; $P = 0.0007$; low quality of evidence). By using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue instrument (scores can range from 0 to 52, with higher scores indicating improvement in fatigue), the trial showed a reduction in fatigue (MD 10.4, 95% CI 9.97 to 10.83; $P = 0.00001$; moderate quality of evidence) in the eculizumab group compared with placebo. Eculizumab compared with placebo showed a greater proportion of patients with transfusion independence: 51% (22/43) versus 0% (0/44); risk ratio (RR) 46.02, 95% CI 2.88 to 735.53; $P = 0.007$; moderate quality of evidence; and withdrawal for any reason: 4.7% (2/43) versus 22.72% (10/44); RR 0.20, 95% CI 0.05 to 0.88; $P = 0.03$; moderate quality of evidence. Due to the low rate of events observed, the included trial did not show any difference between eculizumab and placebo in terms of serious adverse events: 9.3% (4/43) versus 20.4% (9/44); RR 0.15, 95% CI 0.15 to 1.37; $P = 0.16$; low quality of evidence. We did not observe any difference between intervention and placebo for the most frequent adverse events. One participant receiving placebo showed an episode of thrombosis. The trial did not assess overall survival, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, or development or recurrence of aplastic anemia on treatment.

Authors' conclusions

This review has detected an absence of evidence for eculizumab compared with placebo for treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), in terms of overall survival, nonfatal thrombotic events, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia on treatment. Current evidence indicates that compared with placebo, eculizumab increases health-related quality of life and increases transfusion independence. During the execution of the included trial, no patients died. Furthermore, the intervention seems to reduce fatigue and withdrawals for any reason. The safety profile of eculizumab is unclear. These conclusions are based on one small trial with risk of attrition and selective reporting bias.

Therefore, prescription of eculizumab for treating patients with PNH can neither be supported nor rejected, unless new evidence from a large high quality trial alters this conclusion. Therefore, we urge the reader to interpret the trial results with much caution. Future trials on this issue should be conducted according to the SPIRIT statement and reported according to the CONSORT statement by independent investigators, and using the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research recommendations.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Review question

We reviewed the evidence about the effects of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Background

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a disorder of the hematopoietic stem cells (a cell that can self renew and differentiate into one or more cell types). It is characterized by episodes of intravascular hemolysis (destruction of red blood cells), and chronic hemolytic anemia. The intravascular destruction of red blood cells involves clinical findings in gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary, cerebral, and urogenital systems, as well as clotting disorders.

The treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria has been largely empirical and symptomatic, with packed red blood cell transfusions, anticoagulation, and supplementation with folic acid or iron. Many different pharmacological interventions that are used for treating this medical disorder are not standardized. Eculizumab is a newly available biological agent for preventing hemolytic anemia and severe clotting episodes.

Study characteristics

Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review)
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

2

We identified one study that included a limited number of patients comparing eculizumab with placebo. The study was published in 2006, and was conducted in the US, Canada, Europe, and Australia with 26 weeks of follow-up.

Key results

No patients died during the performance of this single study. The study showed a moderate improvement in the quality of life in patients treated with eculizumab. In addition, eculizumab reduced fatigue and the number of patients that withdrew from the study for any reason. Eculizumab showed a higher proportion of patients with transfusion independence. There was no difference between eculizumab and placebo in terms of adverse events, probably due to the low rate of events observed during the study. The trial did not assess other relevant outcomes such as overall survival, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, or development or recurrence of aplastic anemia on treatment.

Quality of evidence

The confidence in the results is moderate to low. The study had limitations in its design and execution, and was sponsored by the manufacturer of the drug that was assessed. Moreover, the limited number of patients included in the study led to imprecise results. Larger studies should provide more information about the effect of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

This plain language summary is current as of May 2014.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Eculizumab compared with placebo for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria						
Patient or population: patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria						
Intervention: eculizumab						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk¹	Corresponding risk				
	Placebo	Eculizumab				
Overall survival - not measured	See comment	See comment	Not estimable	87 (1 study)	See comment	This outcome was not measured in the included study
All-cause mortality Follow-up: at 26 weeks of treatment ²	See comment	See comment	Not estimable	87 (1 study)	See comment	No patients died during the execution of the included study. The small sample size of the included trial does not allow to make judgments about the quality of evidence
Health-related quality of life European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Scale from: 0 to 100 (a higher score means a better outcome) Follow-up: at 26 weeks of	The mean change from baseline in the health-related quality of life score in the control group was -8.5	The mean change from baseline in the health-related quality of life score in the intervention group was 19.4 higher (8.25 to 30.55)		87 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	

treatment ²					
Fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue). Scale from: 0 to 52 (a higher score means a better outcome) Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	The mean change from baseline in the fatigue score in the control group was -4.0 points	The mean change from baseline in the fatigue score in the intervention group was 10.4 higher (9.97 to 10.83 more)		87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ³
Adverse events (serious and nonserious) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Follow-up: data at 26 weeks of treatment ^{2,9}	205 per 1000	92 per 1000 (31 to 280)	RR 0.45 (0.15 to 1.37)	87 (1 study)	⊕⊕○○ low ⁵
Transfusion independence Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	20 per 1000 ⁶	920 per 1000 (58 to 1000)	RR 46.02 (2.88 to 735.53)	87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁷
Withdrawal for any reason Follow-up: data at 26 weeks of treatment ²	227 per 1000	45 per 1000 (11 to 200)	RR 0.20 (0.05 to 0.88)	87 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁸

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Assumed risk is based on the risks for the control group in the included trial.

² In the TRIUMPH trial patients received treatment for 26 weeks.

³ Limitations in design and execution: Outcome assessment was performed in an open fashion (for subjective outcomes), and attrition in placebo group due to the perceived a lack of efficacy could bias the reported estimates.

⁴ Imprecision: Low sample size (87 participants) resulting in confidence intervals suggesting moderate to important changes in quality of life.

⁵ Imprecision: Low rate of adverse events (13 in total) resulting in wide confidence intervals; quality of evidence lowered by two levels due to very serious imprecision.

⁶ Assuming a control group risk of 2% (equivalent to one event in this group).

⁷ Imprecision: Low rate of adverse events (22 in total, none of them in control group) resulting in wide confidence intervals.

⁸ Imprecision: Low rate of adverse events (12 in total) resulting in wide confidence intervals.

⁹ Quality of evidence rated and effect estimates obtained for serious adverse effects.

BACKGROUND

For a glossary of medical terms, see [Appendix 1](#).

Description of the condition

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a disorder of the hematopoietic stem cells, but it is not a malignant disease ([Parker 2009a](#); [Parker 2012](#); [Pu 2011](#)). The first two cases were reported by William Gull and Paul Strübing between 1866 and 1882, respectively ([Rosse 1980](#); [Wilmanns 1982](#)). In 1925, Enneking introduced the term 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' ([Brodsky 2009b](#)). The term 'nocturnal' is misleading, as the hemolysis can occur at any time ([Brodsky 2008a](#)).

PNH arises as a consequence of nonmalignant clonal expansion of one or more hematopoietic stem cells that have acquired a somatic mutation of the X chromosome gene called phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) ([Brodsky 2006](#); [Brodsky 2008a](#); [Parker 2012](#)). The protein encoded by PIGA is essential for synthesis of the glycosyl phosphatidylinositol (GPI) moiety that serves as the membrane anchor for a functionally diverse group of cellular proteins. As a consequence of mutant PIGA, all GPI proteins are deficient on progeny of affected stem cells ([Parker 2012](#); [Risitano 2012](#)). Decay accelerating factor (CD-55) and membrane inhibitor of reactive lysis (CD59) are complement regulatory proteins which are anchored to blood red cells surface ([Thurman 2104](#)). These proteins interact with complement proteins, mainly C3b and C4b, and inhibit the convertase complexes thereby halting prolonged activation. The deficiency of CD55 and CD59 in PNH therefore results in prolonged and uncontrolled activation of the complement pathways, resulting in complement-mediated intravascular hemolysis ([Parker 2005](#)).

Diagnosis of PNH is based on the following criteria ([Parker 2005](#)).

1. Evidence of a population of peripheral blood cells (erythrocytes, granulocytes, or preferably both) deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins detected by flow cytometric analysis.
2. Complete blood count, reticulocyte count, serum concentration of lactate dehydrogenase, bilirubin (fractionated), and haptoglobin.
3. Bone marrow aspirate, biopsy, and cytogenetics.

Currently, flow cytometry to detect populations of glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient cells is firmly established as the method of choice for diagnosis and monitoring paroxysmal hemoglobinuria ([Borowitz 2010](#); [Richards 2000](#)).

PNH is a rare disease with an estimated incidence of 1.3 new cases per one million individuals per year ([Borowitz 2010](#); [Brodsky 2008a](#); [Brodsky 2008b](#)).

According to the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Interest Group (I-PIG), PNH is classified into three categories:

1. classic PNH;

2. PNH in the setting of another specified bone marrow disorder (e.g. PNH/aplastic anemia, or PNH/refractory anemia-myelodysplastic syndrome); and

3. PNH-subclinical, in the setting of another specified bone marrow disorder (e.g. PNH-subclinical/aplastic anemia) ([Parker 2005](#); [Parker 2009a](#)).

Classic PNH

Affected patients have clinical evidence of intravascular hemolysis (reticulocytosis, abnormally high concentration of serum lactate dehydrogenase and indirect bilirubin, and abnormally low concentration of serum haptoglobin), but without evidence of another defined bone marrow abnormality. A cellular marrow with erythroid hyperplasia and normal or near-normal morphology, but without nonrandom karyotypic abnormalities, is related with classic PNH ([Parker 2005](#)).

PNH in the setting of another specified bone marrow disorder

This subcategory have clinical and laboratory evidence of hemolysis showing concomitantly, or have had a history of, a defined underlying marrow abnormality. Bone marrow analysis and cytogenetics are used to determine if PNH arose in association with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, or other myelopathy (e.g. myelofibrosis). Nonrandom karyotypic abnormalities that are associated with a specific bone marrow abnormality may contribute diagnostically (e.g. abnormalities of chromosomes 5q, 7, and 20q are associated with myelodysplastic syndrome) ([Parker 2005](#)).

PNH-subclinical in the setting of another specified bone marrow disorder

The patients in this subcategory have no clinical or laboratory evidence of hemolysis. Small populations of glycosyl phosphatidylinositol-anchored protein-deficient hematopoietic cells (peripheral blood erythrocytes, granulocytes, or both) are detected by very sensitive flow cytometric analysis. It is observed in association with bone marrow failure syndromes, particularly aplastic anemia and refractory anemia-myelodysplastic ([Parker 2005](#)).

Nonhematological clinical findings

Patients with PNH show clinical findings in gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary, cerebral, and urogenital systems, as well as clotting disorders which are mediated by the consumption of nitric oxide ([Rother 2005](#); [Savage 2007](#)). It is associated with a hypercoagulable state (thrombosis) ([al-Hakim 1993](#); [Audebert 2005](#); [Barbui 2010](#); [Dunphy 1994](#); [Gayer 2001](#); [Inafuku 1993](#)). The main nonhematological clinical findings include acute or chronic renal failure ([Chow 2001](#); [de Charry 2012](#); [Guasch 2010](#); [Hillmen 2010](#); [Jackson 1992](#); [Nair 2008](#); [Sechi 1988](#)), pulmonary hypertension ([Heller 1992](#); [Misztal 2011](#)), and an increasing

risk for splanchnic vein thrombosis syndrome called Budd-Chiari (Graham 1996; Hauser 2003; Jain 2010; Jimenez 1999; Hoekstra 2009; Torres 2010; Yin 2009). Visceral thrombosis, cerebrovascular events and pulmonary embolism predict a poor outcome (Ziakas 2008). The exact reason for an increase of thrombosis risk in patients with PNH is unknown (Brodsky 2009b; van Bijnen 2012a). However, a major role of complement activation has been suggested to explain this clinical finding (van Bijnen 2012b).

Prognosis (overall survival)

PNH is a chronic disorder associated with significant morbidity and mortality (Harris 1999; Hernandez-Campo 2008; Rachidi 2010). The overall survival at 10 years after diagnosis with PNH has been variously estimated to be 65% (Socié 1996), 77.6% (Ge 2012), and 68% (Tudela 1993).

Description of the intervention

The treatment of PNH has been largely empirical and symptomatic, with blood transfusions, anticoagulation, and supplementation with folic acid or iron (Luzzatto 2011; Röth 2011). These interventions are mainly aimed to alleviate anemia and thrombotic episodes. The interventions include pharmacological and nonpharmacological interventions.

A) Interventions for treating hemolytic anemia and diminished hematopoiesis

Pharmacological interventions

1. Glucocorticoids (prednisone) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) (Bourantas 1994; Etienne-Martin 1954; Firkin 1968; Funderberg 1954; Hoffman 1952; Leonardi 1955). Prednisone is effective in hemolytic anemia but does not affect the hematopoiesis and the effective doses are generally higher (Parker 2005).
2. Danazol (Harrington 1997; Murakawa 1990).
3. Erythropoietin (Astori 1997; Balleari 1996b; Balleari 1996a; Bourantas 1994; McMullin 1996). Higher doses of erythropoietin and its derivatives may be beneficial, particularly if renal impairment is also present.
4. Iron replacement therapy when iron stores are deficient, and folic acid supplementation because of the high red cell turnover in these patients.
5. Immunosuppressive therapy such as antithymocyte globulin and cyclosporine (Ebenbichler 1996; Nakasone 2008; Paquette 1997; Scheinberg 2010). The immunosuppressive agents are an alternative to hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. However, the hemolytic components remain unchanged.

6. Recombinant granulocyte stimulating factor alone or in combination with cyclosporine in PNH granulocytopenic patients (Jego 1997; Schubert 1997).

Nonpharmacological interventions

1. Washed red blood cell transfusion (Guasch 1969; Jackson 1992).
2. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can cure classic PNH, but treatment-related toxicity suggests caution for this management approach (Antin 1985; Graham 1996; Kawahara 1992; Lee 2003; Matos-Fernandez 2009; Parker 2011; Raiola 2000; Röth 2011; Woodard 2001). It has been suggested as a therapeutic option in life threatening and resistant disease associated with aplastic anemia, significant neutropenia and thrombocytopenia and severe thrombotic episodes. This treatment is used in every pediatric PNH patient with bone marrow failure, since children tolerate it better than adults (van den Heuvel-Eibrink 2005).

B) Interventions for treating thrombotic episodes

Pharmacological interventions

1. Glucocorticoids (prednisone) (Firkin 1968).
2. Anticoagulant: heparin (Emadi 2009), and warfarin (Hall 2003).
3. Thrombolytic therapy (Araten 2012; Hauser 2003; McMullin 1994; Sholar 1985; Taniguchi 2011).

Nonpharmacological interventions

1. Whole blood or packed red blood cell transfusion (Guasch 1969).
2. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Graham 1996; Vergniol 2005).

C) Pharmacological intervention for preventing hemolytic anemia and severe thrombotic episodes

Eculizumab is a new targeted and disease-modifying treatment strategy that inhibits a section of the complement cascade (Davis 2008; Hill 2005a; Lindorfer 2010; Luzzatto 2010; Risitano 2013; Rother 2007; Schrezenmeier 2009; Schrezenmeier 2012; Thompson 2007; Woodruff 2011; Weitz 2012). This drug effectively inhibits the formation of the membrane attack complex and intravascular hemolysis (Schrezenmeier 2012; Weitz 2012; Woodruff 2011). Eculizumab has shown significant efficacy with a marked decrease in anemia, fatigue, transfusion requirements, renal impairment, pulmonary hypertension, and risk of severe thromboembolic events, ultimately resulting in improved quality of life and survival (Brodsky 2008c; Brodsky 2009b; Hill 2005a; Hill 2005b; Hill 2010a; Hill 2010b; Hillmen 2004; Hillmen

2006; Kelly 2011; Schubert 2008). There is a need to establish the precise indications for starting treatment with eculizumab, its prophylactic role in thrombotic complications and the consideration of other available choices which include allogeneic hematopoietic cell transplantation and immunosuppressive regimens.

Clinical pharmacology of eculizumab

Treatment with eculizumab consists of an infusion of 600 mg over 25 to 45 minutes once a week for four weeks, followed by 900 mg in the fifth week. After this, the dose is maintained at 900 mg, given approximately every two weeks (EMEA 2012). Adverse events like fever, headache, back pain, nasopharyngitis, urinary tract infections, respiratory tract infections, gastrointestinal infections, nausea, fatigue, syncope, accelerated hypertension, infusion reactions, and life-threatening desquamating rash have been reported in patients receiving eculizumab (Dmytrijuk 2008; Knoll 2008).

Eculizumab was approved by the Food and Drug Administration for the treatment of patients with PNH in March 2007 (Dmytrijuk 2008; Dubois 2009; Parker 2007; Parker 2009b). This drug was recommended for approval for the treatment of patients with PNH with a history of transfusions in the European Union in April 2007 (Parker 2007).

How the intervention might work

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that binds specifically to complement protein C5 with high affinity, preventing its cleavage into C5a and C5b, thereby inhibiting complement-mediated intravascular hemolysis in patients with PNH (Hill 2008; Hill 2010a; McKeage 2011; Parker 2007; Risitano 2009; Risitano 2011; Risitano 2012; Risitano 2013; Weitz 2012). C5 being common to all pathways of complement activation, its blockade effectively halts progression of the cascade regardless of the stimuli. Prevention of C5 cleavage also blocks the generation of the potent proinflammatory C5a and cell lytic molecules C5b-9 (Dmytrijuk 2008). While a dramatic decrease in intravascular hemolysis is found in most trials, many patients still have persistent anemia, reticulocytosis, and hemolysis which may be due to immune-mediated extravascular hemolysis (Hill 2010a). The mechanism could be CD55-deficient PNH red cells becoming overloaded with C3 fragments because of inhibition of the terminal complement cascade steps by eculizumab (Risitano 2009). However, this is a rare phenomenon and treatment with eculizumab has shown better hemolytic outcomes in terms of higher rates of hemoglobin stabilization, decreased need for transfusion, greater transfusion independence and an overall improvement in quality of life (Dmytrijuk 2008; Schubert 2008; TRIUMPH 2006).

Why it is important to do this review

Controversy exists as to which patients suffering from PNH should be treated with this drug (Haspel 2008). Eculizumab therapy is associated with risk of infection by *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) (McKeage 2011) and viral infections such as influenza or viral gastroenteritis (Brodsky 2008c; Brodsky 2009a; Brodsky 2009b). There is risk of *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) infection even after vaccination, and patients frequently require re-vaccination when on eculizumab treatment. Since eculizumab has no effect on the underlying cellular abnormality in PNH, treatment, once started, may require prolonged administration. This also raises economic concerns since eculizumab is an expensive drug (Parker 2007). Thus, there is a need for a critical appraisal of RCTs to assess eculizumab in patients with PNH (TRIUMPH 2006). This systematic review analyzing the available data might provide more definitive evidence regarding the role and safety of eculizumab in these patients.

Eventually, this Cochrane review will help clinicians to make informed decisions on the use of eculizumab for treating patients with PNH.

OBJECTIVES

To assess the clinical benefits and harms of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), and to evaluate which patients might benefit most from its use.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

According to the protocol of this review (Martí-Carvajal 2013), we included RCTs irrespective of their publication status (trials may be unpublished or published as an article, an abstract, or a letter), language and country. We did not apply limits with respect to period of follow-up. We excluded quasi-RCTs.

Types of participants

We included any patient with a confirmed diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) according to the International PNH interest group criteria (Parker 2005). We did not apply restrictions with respect to gender or ethnicity.

Types of interventions

We planned the following two separate comparisons.

1. Eculizumab versus placebo.
2. Eculizumab versus other treatment: best available therapy.

We only found one trial comparing eculizumab with placebo. For future updates we will continue to search for RCTs of eculizumab versus other treatment: best available therapy, or any other comparison.

Types of outcome measures

Primary outcomes

1. Overall survival defined as the time from randomisation until death from any cause, and measured in the intent-to-treat population (FDA 2007).

Secondary outcomes

1. All-cause mortality.
2. Health-related quality of life and fatigue assessed by a validated scale.
3. Any fatal or nonfatal thrombotic event.
4. Transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia.
5. Adverse events (serious and nonserious). A serious adverse event, defined according to the International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP 1997), is any untoward medical occurrence that at any dose results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect. All other adverse events will be considered nonserious.
6. Development and recurrence of aplastic anemia on treatment.
7. Transfusion independence.
8. Withdrawal for any reason.

Search methods for identification of studies

We developed the search strategy as indicated in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Lefebvre 2011). We conducted this process with the support of the Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG) Trials Search Co-ordinator (TSC) and adjusted it for each database.

Electronic searches

We searched the following electronic databases.

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library* 2014, Issue 05).

- MEDLINE (Ovid) and Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (from 1946 to 15 May 2014).
- PubMed (up to May 2014).
- EMBASE (OVID) (from 1980 to 25 June 2014).
- LILACS (from 1982 to 25 June 2014).

See Appendix 2; Appendix 3; Appendix 4; Appendix 5; Appendix 6 for details.

Searching other resources

- We searched the following trial databases for ongoing and unpublished trials on June 2014.

1. The Clinical Trials Search Portal of the World Health Organization (WHO)
2. The Metaregister of Controlled Trials
3. ClinicalTrials.gov

- We searched the following conference proceedings from 2000 to December 2012, (if they were not included in CENTRAL).

1. American Society of Hematology (ASH): *Blood* (Volume 104(11) 2004; 106(11) 2005; 108(11) 2006; 110(11) 2007; 112(11) 2008; 114(22) 2009; 116(21) 2010; 118(21) 2011; 120(21) 2012).
2. European Hematology Association (EHA): *Haematologica* (Vol 91 2006; 92 2007; 93 2008; 94 2009; 95 2010; 96 2011; 97 2012).
3. American Society for Clinical Oncology (ASCO): *Journal of Clinical Oncology* (Vol 22(14S) 2004; 23(16S) 2005; 24(18S) 2006; 25(18S) 2007; 26 (15S) 2008; 27(15S) 2009; 27(18S) 2009; 28(15) 2010; 28(18) 2010; 29(15) and (18) 2011; 30(15) and (18) 2012).
4. European Society of Medical Oncology (ESMO): *Annals of Oncology* (Volumen 15 (Suppl 3) (Suppl 4) 2004; 16 (Suppl 2), 2005; 17 (Suppl 9) and (Suppl 10) 2006; 18 (Suppl 9) 2007; 19(Suppl 7) and (Suppl 8) 2008; 21 (Suppl 7) and (Suppl 8) 2010; 23 (Suppl 9) and (Suppl 10) 2012).

- We also searched the following websites on June 2014.

1. Food and Drug Administration
2. European Medicines Agency
3. www.epistemonikos.org/

We handsearched the references of all identified included trials, of relevant review articles and of current treatment guidelines. We also contacted the authors from included trials to identify unpublished trials. We did not apply any language restrictions.

Data collection and analysis

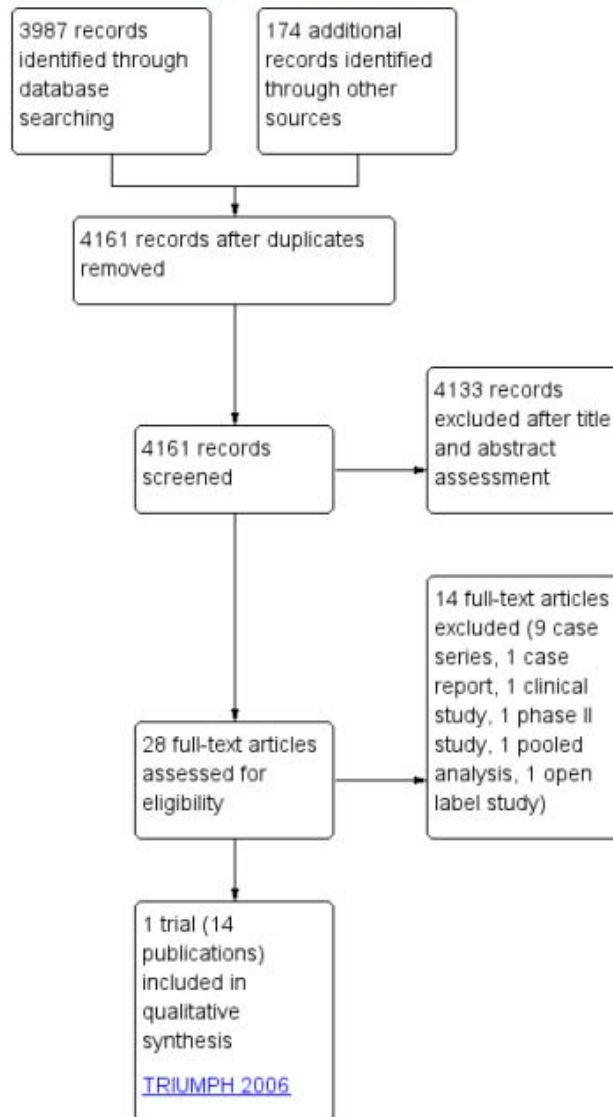
We summarized data using standard Cochrane Collaboration methodologies (Higgins 2011a).

Selection of studies

Methods for study selection followed the steps delineated by the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011a).

AMC, VA and AFC screened the titles and abstracts identified from the above sources to identify potential studies for inclusion. If this could not be done satisfactorily from the title and abstract, we sought a full text version for assessment. We presented the results of the study selection according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Moher 2009). See Figure 1.

Figure 1. Study flow diagram.



We resolved any disagreement through discussion and consensus, or if required, we consulted Ivan Solà.

Data extraction and management

We used a form to extract data. Overall, we extracted and filled in the following data: review, review author and study information, eligibility criteria, characteristics of the participants (age, gender, country), trial design and funding, related variables, intervention duration and dosage, outcomes. We extracted quality criteria according to risk of bias using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias: random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants, personnel, and outcome assessors; incomplete outcome data; selective reporting; and other bias (Higgins 2011a).

For each eligible trial, AMC and VA extracted the data using the agreed form in duplicate. We resolved discrepancies through discussion or, if required, we consulted AFC and IS. AMC and VA entered data into Review Manager software (RevMan 2014) and IS checked it for accuracy.

Assessment of risk of bias in included studies

AMC and VA and IS in pairs, independently assessed the risk of bias of each trial using a simple form, and followed the domain-based evaluation as described in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011b). We resolved any discrepancies through discussion or consultation with AFC.

We assessed the following domains as 'low risk of bias', 'unclear' or 'high risk of bias'.

1. Generation of allocation sequence.
2. Allocation concealment.
3. Blinding of participants and personnel.
4. Blinding of outcome assessors.
5. Incomplete outcome data.
6. Selective reporting.
7. Other sources of bias.

Overall risk of bias

We considered low risk of bias trials to be those that adequately generated their allocation sequence; had adequate allocation concealment, adequate blinding, adequate handling of incomplete outcome data; were free of selective outcome reporting; and were free of other bias, according to the criteria given in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011b). As it was unlikely that we would find many trials at low risk of bias in all items, we chose three core domains instead of all: generation of allocation sequence, incomplete outcome data, and selective reporting bias.

Measures of treatment effect

For the following binary outcomes, we would have calculated the relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI):

1. All-cause mortality.
2. Any fatal or nonfatal thrombotic event.
3. Adverse events (serious and nonserious).
4. Transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia.
5. Development, and recurrence of aplastic anemia on treatment.
6. Transfusion independence.
7. Withdrawal due to any reason.

For continuous outcomes (health-related quality of life and fatigue assessed by a validated scale), we would have calculated the standardized mean difference with 95% CI.

For time-to-event outcomes (overall survival), we would have calculated the hazard ratio for each outcome with 95% CI.

Dealing with missing data

We would have used the following procedures (and will apply these for future updates, if possible). We would have noted levels of attrition and explored the impact of high levels of missing data in the overall assessment of treatment effect by using sensitivity analysis.

For all outcomes we would have carried out analysis, as far as possible, on an intention-to-treat basis (i.e. we would have attempted to include all participants randomized to each group in the analyses). The denominator for each outcome in each trial would have been the number randomized minus any participants whose outcomes are known to be missing (Higgins 2011b).

Assessment of heterogeneity

We did not conduct a meta-analysis because we identified only one RCT. In future updates, we will assess statistical heterogeneity in each meta-analysis using the T^2 , I^2 and Chi^2 statistics. We will regard heterogeneity as substantial if I^2 is greater than 30% and either T^2 is greater than zero, or there is a low P value (less than 0.10) in the Chi^2 test for heterogeneity. We will investigate possible causes of heterogeneity through subgroup analysis (Deeks 2011).

Assessment of reporting biases

We would have used the following procedures for reporting bias (and will apply these for future updates, if possible). We would have attempted to assess whether the review was subjected to publication bias by using a funnel plot to illustrate variability graphically between trials. We would have assessed publication bias if at

least 10 trials were available so that it was possible to make judgments about asymmetry, and if asymmetry was present, we would have explored causes other than publication bias (Sterne 2011).

Data synthesis

We would have used the following procedures (and will apply these for future updates, if possible). We would have carried out statistical analysis using Review Manager software (RevMan 2014). If the eligible trials were sufficiently comparable in their clinical characteristics, we would have summarized their findings using a random-effects model according to the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* section 9.4 (Deeks 2011). If the I^2 statistic had been greater than 0, we would have reported the results from both random-effects and fixed-effect models.

'Summary of findings' table

We used the principles of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group (Guyatt 2011a) to assess the quality of the body of evidence associated with up to seven outcomes. We constructed a 'Summary of findings' table using the GRADE profiler software (GRADEpro 2008). The GRADE approach appraises the quality of a body of evidence based on the extent to which one can be confident that an estimate of effect or association reflects the item being assessed. Evaluation of the quality of a body of evidence considers within-study risk of bias, the directness of the evidence, heterogeneity in the data, precision of effect estimates and risk of publication bias (Balshem 2011; Brozek 2011; Guyatt 2011b; Guyatt 2011c; Guyatt 2011d; Guyatt 2011e; Guyatt 2011f; Guyatt 2011g; Guyatt 2011h; Guyatt 2011i; Guyatt 2011j; Guyatt 2012). Due to the inclusion of a unique study in the review, we reported in the 'Summary of findings' table the outcomes that reported the included trial. We maintained the most patient important outcomes planned at the protocol stage (see *Differences between protocol and review* section), and added fatigue, transfusion independence, and withdrawal for any reason. Although TRIUMPH 2006 did not assess overall survival, we included this outcome because it is the primary outcome of this Cochrane review.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We will use the following procedures, and will apply these for future updates, if possible. We will devote further efforts to identifying possible causes of heterogeneity. We will explore the impact of the included trials' risk of bias and the condition of the individuals by subgroup analyses. We anticipate clinical heterogeneity for the following participant and intervention characteristics.

1. Age.
2. Duration of follow-up.

3. Type of PNH: classical, subclinical or associated with other bone marrow disorders.
4. Aplastic anemia.
5. Thrombotic episodes.
6. PIGA mutation status at screening.
7. Previous PNH therapy including dose and duration of therapy.

These different variables will justify subgroup analyses. We will perform subgroup analysis only for primary outcomes.

Sensitivity analysis

We will use the following procedures for future updates, if possible. We will conduct sensitivity analyses according to the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* section 9.4 (Deeks 2011).

If sufficient trials are identified, we will conduct a sensitivity analysis excluding the following.

1. Those RCTs at a high risk of bias (see *Assessment of risk of bias in included studies*). Trials at high risk of bias would not have been removed from the main analysis but would be analyzed separately.
2. Those RCTs with a total attrition of more than 30%, or where baseline differences between the groups exceed 10%, or both.

We will conduct a trial sequential analysis (TSA), which is a methodology that combines an information size calculation (cumulated sample sizes of included trials) for meta-analysis with the threshold of statistical significance. TSA is a tool for quantifying the statistical reliability of data in a cumulative meta-analysis adjusting P values for repetitive testing on accumulating data. We will conduct a TSA on binary and continuous outcomes (Brok 2009; Pogue 1997; Pogue 1998; Thorlund 2009; Wetterslev 2008; Wetterslev 2009) in future updates, if applicable. Meta-analysis may result in type I errors due to sparse data or due to repeated significance testing when updating meta-analysis with new trials (Brok 2009; Higgins 2011c; Wetterslev 2008). In a single trial, interim analysis increases the risk of type I errors. To avoid type I errors, group sequential monitoring boundaries are applied to decide whether a trial could be terminated early because of a sufficiently small P value, that is, the cumulative Z-curve crosses the monitoring boundaries (Lan 1983). Sequential monitoring boundaries can be applied to meta-analysis as well, called trial sequential monitoring boundaries (Wetterslev 2008; Wetterslev 2009). In TSA, the addition of each trial in a cumulative meta-analysis is regarded as an interim meta-analysis and helps to clarify whether additional trials are needed. The idea in TSA is that if the cumulative Z-curve crosses the boundary, a sufficient level of evidence is reached and no further trials may be needed. If the Z-curve does not cross the boundary then there is insufficient evidence to reach a conclusion. To construct the trial sequential monitoring boundaries, the required information size is needed, and is calculated as the

least number of participants needed in a well-powered single trial (Brok 2009; Pogue 1997; Pogue 1998; Wetterslev 2008). We will apply TSA since it prevents an increase of the risk of type I error (< 5%) due to potential multiple updating in a cumulative meta-analysis, and provides us with important information in order to estimate the level of evidence of the experimental intervention. Additionally, TSA will provide us with important information regarding the need for additional trials and the required sample size of such trials. We will apply trial sequential monitoring boundaries according to a heterogeneity-adjusted required information size based on an a priori 10% relative risk reduction (employing $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.20$). We will conduct TSA using the TSA software (CTU 2011; Thorlund 2011).

RESULTS

Description of studies

Results of the search

We retrieved 3987 references from electronic searches, and 174 through other sources. After removing duplicates, we screened 4161 unique references for eligibility. The revision of title and abstracts led to the exclusion of 4133 references, and the obtainment of 28 publications for their review in detail. We excluded 14 of these publications. The rest of these publications were related to a unique trial (TRIUMPH 2006). Figure 1 shows a flowchart of the study selection following PRISMA guidance (Moher 2009).

Included studies

The included trial compared eculizumab (infusions of 600 mg every week for four weeks, followed one week later by 900 mg,

and then by a maintenance dose of 900 mg every two weeks) with placebo. This trial included 87 participants and the median age of the participants was 41 years (range: 20 to 85). Over 50% (52/87) of the participants were female. The trial was conducted in 34 sites in Europe, Australia, Canada and the US from October 2004 to June 2005. The trial was conducted using the parallel trial design and had a follow-up of 26 weeks (TRIUMPH 2006). The Characteristics of included studies table shows a detailed description of the TRIUMPH 2006.

Excluded studies

Fourteen publications were excluded for the following reasons: case series studies (Arnold 2008; Brodsky 2010; Hill 2012; Hillmen 2006; Höchsmann 2012; Kelly 2011; Kim 2010; Lopez 2011; Reiss 2011; Szer 2012); controlled or noncontrolled trials (AEGIS 2008; SHEPHERD 2008); case report (John 2012); and pooled analysis of two studies (Schubert 2008a). See Characteristics of excluded studies table.

Multiple and duplicate publications

TRIUMPH 2006 is associated with 14 publications.

Ongoing studies

We found two ongoing RCTs (NCT00098280; NCT00112983). Both ongoing trials are subsets of randomized trial records such as is reported in The Metaregister of Controlled Trials and ClinicalTrials.gov (accessed on 25 June 2014). These trials have been reported as completed. See Characteristics of ongoing studies for details.

Risk of bias in included studies

The risk of bias of the included trial (TRIUMPH 2006) is summarized in Figure 2 and Figure 3.

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

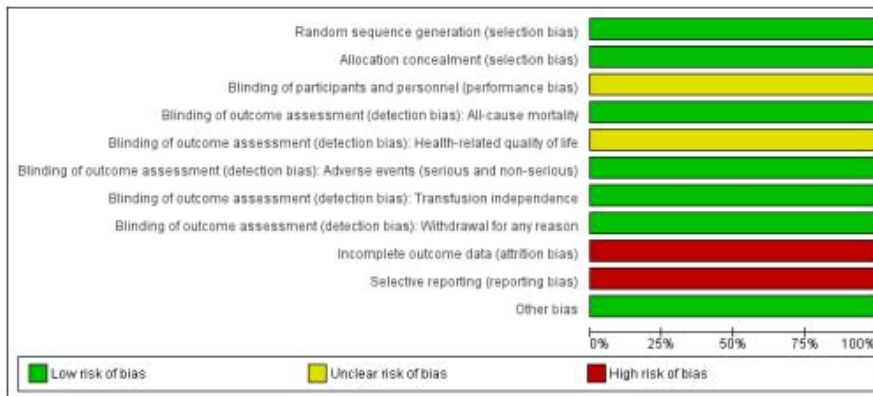


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

TRIUMPH 2006		Random sequence generation (selection bias)
		Allocation concealment (selection bias)
		Blinding of participants and personnel (performance bias)
		Blinding of outcome assessment (detection bias): All-cause mortality
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Health-related quality of life
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Adverse events (serious and non-serious)
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Transfusion independence
		Blinding of outcome assessment (detection bias): Withdrawal for any reason
		Incomplete outcome data (attrition bias)
		Selective reporting (reporting bias)
		Other bias

Allocation

Randomization was performed centrally by means of an interactive voice-response system. Therefore, we considered the risk of bias arising from the method of generation of the allocation sequence and allocation concealment to be low (TRIUMPH 2006).

Blinding

TRIUMPH 2006 was reported as a double-blind trial. However, the method of blinding was not described to guarantee an appropriate masking. Therefore, we rated the risk of bias arising from lack of blinding of participants and personnel as unclear (Wood 2008).

We rated the risk of bias arising from lack of blinding of outcome assessment as low for adverse events (serious and nonserious), patients with transfusion independence, and withdrawal for any reason, because these are objective endpoints.

We rated the risk of bias arising from lack of blinding of outcome assessment as unclear for health-related quality of life and fatigue as the method of blinding described did not guarantee an appropriate masking (Wood 2008).

Incomplete outcome data

In TRIUMPH 2006, 14% of participants dropped out and there was an imbalance between groups of 18%. The eculizumab group lost 5% (2/43) due to pregnancy, and the research center being a long distance from participants' homes. In contrast, the placebo group lost 23% (10/44) because the participants perceived a lack of efficacy. In conclusion, we rated the risk of attrition bias as high.

Selective reporting

We rated risk of reporting bias as high because TRIUMPH 2006 did not assess one or more clinically relevant and reasonably expected outcomes, and data on these outcomes were likely to have been recorded. This trial did not report information on transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia.

Other potential sources of bias

We did not detect any other potential sources of bias.

Effects of interventions

See: [Summary of findings for the main comparison Eculizumab compared with placebo for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). The results are based on one trial involving 87 participants (TRIUMPH 2006). See [Summary of findings for the main comparison](#).

Primary outcomes

Overall survival

The included study did not assess this outcome, but the main publication reported that no patients died during the study (TRIUMPH 2006).

Secondary outcomes

TRIUMPH 2006 reported on only five of our outcomes of interest. No data were available on the other outcomes (transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia on treatment).

All-cause mortality

No patients died during the execution of the included trial.

Health-related quality of life and fatigue

The assessment of health-related quality of life was based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (scores can range from 0 to 100, with higher scores on the global health status and functioning scales and lower scores on the symptom scales and single-item measures indicating improvement). Among the 87 participants, there was a statistically and clinically significant increase in the global health status scale in the eculizumab group compared with the placebo group (mean difference (MD) 19.4, 95% confidence interval (CI) 8.25 to 30.55; $P = 0.0007$) (Analysis 1.1).

The assessment of fatigue was based on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue instrument (scores can range from 0 to 52, with higher scores indicating improvement in fatigue). A change of three or more points in scores on this instrument represents a clinically important difference. The 43 participants into eculizumab group showed a statistical and clinical significant reduction in fatigue compared with the 44 participants of the placebo group (MD 10.4, 95% CI 9.97 to 10.83; $P = 0.00001$) (Analysis 1.2).

Any fatal or nonfatal thrombotic event

Over the course of the trial, an episode of thrombosis occurred in the placebo group. This event was considered a single thrombosis (TRIUMPH 2006).

Adverse events

TRIUMPH 2006 reported a low rate of serious adverse effects that resulted in a nonsignificant statistical difference between the eculizumab group: 9.3% (4/43) versus the placebo group: 20.4% (9/44) (RR 0.45, 95% CI 0.15 to 1.37; $P = 0.16$, 87 participants). There was a nonsignificant statistical difference according to specific serious adverse events (Analysis 1.3).

There was a nonsignificant statistical difference according to the most frequent adverse events (Headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, back pain, and nausea) (Analysis 1.4).

Transfusion independence

TRIUMPH 2006 reported 22 out of 43 participants with transfusion independence in the eculizumab group (51% (22/43)) and none in the placebo group (RR 46.02, 95% CI 2.88 to 735.53; $P = 0.007$) (Analysis 1.5).

Withdrawal for any reason

TRIUMPH 2006 reported a statistical significant reduction of withdrawal for any reason in the eculizumab arm (4.7% (2/43)) compared with the placebo group (22.7% (10/44)) (RR 0.20, 95% CI 0.05 to 0.88; $P = 0.03$) (Analysis 1.6).

DISCUSSION

Summary of main results

Our aim was to assess the influence of eculizumab on the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). This Cochrane review found one sponsored drug company trial with 26 weeks of follow-up, comparing eculizumab against placebo, involving 87 patients (TRIUMPH 2006). Eculizumab improved health-related quality of life, showed a higher proportion of patients with transfusion independence, and reduced fatigue and withdrawal for any reason. The administration of eculizumab did not affect the occurrence of adverse events (serious or not serious). No patients died during the trial, and one case of thrombosis was reported in the placebo group. The trial did not assess overall survival, any fatal or nonfatal thrombotic event, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia on treatment. See [Summary of findings for the main comparison](#).

Overall completeness and applicability of evidence

PNH is classified into three categories (Parker 2012). The included trial involved only classic PNH (TRIUMPH 2006). It was conducted with fewer than 100 patients, and rated as high or unclear risk of bias in many domains. Therefore, three issues emerge. First, external validity is restricted to patients with classic PNH. Second, a low number of participants carry a risk of random error (play of chance). It is also known as type I error (alpha error) and type II error (beta error) (Porta 2008). Type I error (alpha error) is the error of wrongly rejecting a null hypothesis, i.e. declaring that a difference exists when it does not (Porta 2008). Type II error (beta error) is the error of failing to reject a false null hypothesis, i.e. declaring that a difference does not exist, when in fact it does (Porta

2008). Third, TRIUMPH 2006 had a high risk of systematic errors (bias, that is, overestimation of benefits - positive false result - and underestimation of harms - negative false result) (Button 2013; Kjaergard 2001; Savovi: 2012; Savovi: 2012a; Thorlund 2011a). Thus, overall completeness and applicability of evidence is poor due to potential spurious findings.

Three additional issues can reduce the applicability of the evidence: selective outcome reporting, incomplete outcome data issues, and unblinding for the outcome assessment of quality of life and fatigue. These issues may be particularly relevant to consider as a further trial is planned. TRIUMPH 2006 did not report the main clinical outcomes. Trials should adopt an agreed upon set of core outcomes for each medical condition (Clarke 2007). This approach may reduce the impact of outcome reporting bias (Kirkham 2010). The impact of outcome reporting bias may be reduced for adopting the recommendations of The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) (PCORI 2012). PCORI's research is intended to give patients a better understanding of the prevention, treatment and care options available, and the science that supports those options (Basch 2012; Gabriel 2012; PCORI 2012). Eculizumab is an expensive drug (Parker 2007). Therefore, the outcomes should take into account the financial aspects. TRIUMPH 2006 was analyzed using an intention to treat analysis approach, however, the trial had a high risk of attrition bias which acts as selection bias. Finally, lack of blinding for the outcome assessment of quality of life and fatigue reduce the reliability of the evidence (Savovi: 2012; Wood 2008).

Quality of the evidence

We rated the quality of evidence for the relevant outcomes of the review (see [Summary of findings for the main comparison](#)). The quality of evidence for eculizumab in patients with PNH is moderate to low due to limitations in the design and execution of the included trial, and imprecision in some effect estimates. The unblinded outcome assessment and the high attrition due to the perceived lack of efficacy within the patients that received placebo in the TRIUMPH trial could bias the differences observed in quality of life and fatigue scores. For quality of life we also downgraded the quality of evidence for the imprecision of the effect estimate, suggesting the possibility of a moderate to important effect in the EORTC QLQ-C30 scores. Instead, the effect estimates and the values in the confidence interval for fatigue are included between those established in the literature as minimally important differences (Cella 2002; Webster 2003). We downgraded the quality of evidence for the low rate of events reported for the rest of the outcomes.

Potential biases in the review process

In the process of performing a systematic review, there is a group of biases called significance-chasing biases (Ioannidis 2010). This group includes publication bias, selective outcome reporting bias, selective analysis reporting bias, and fabrication bias (Ioannidis 2010). Publication bias represents a major threat to the validity of systematic reviews, particularly in reviews that include small trials. This Cochrane review has a low risk of publication bias due to the thorough trial search process. Selective outcome reporting bias operates through suppression of information on specific outcomes and has similarities to study publication bias, in that 'negative' results remain unpublished (Ioannidis 2010). This Cochrane review found that TRIUMPH 2006 has a high risk of selective outcome reporting because this trial did not report overall survival and other main clinical outcomes such as any fatal or nonfatal thrombotic events, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia on treatment.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

There are no other systematic reviews for comparison with this Cochrane review. The AEGIS clinical trial, an open-label, single-arm, multicenter study in 29 Japanese patients who were 12 years of age or older with a diagnosis of PNH for at least six months, reported reduction in transfusion requirements, and reduction in fatigue (AEGIS 2008). However, this trial is limited by the methodology issue.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Regarding clinical effectiveness and harms, there is limited evidence of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The results are based on one small sponsored drug company RCT with a high risk of bias. Even though this trial reports no mortality; information is absent for the main clinical outcomes such as nonfatal thrombotic events,

transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia. In addition, safety data remain unclear. Therefore, prescription of eculizumab for treating patients with PNH can neither be supported nor rejected, unless new evidence from a large high quality trial alters this conclusion.

Implications for research

This Cochrane review identified the need for well designed, adequately powered RCTs to assess the clinical benefits and harms of eculizumab on overall survival as the primary outcome in PNH. Potential trials should also include clinical outcomes such as health-related quality of life and fatigue, all-cause mortality, fatal or nonfatal thrombotic events, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, development and recurrence of aplastic anemia, and adverse events.

For increasing external validity, potential trials should include any PNH-category patients. The trial should be reported according to the Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) statement for improving the quality of reporting of efficacy and to get better reports of harms in clinical research (Ioannidis 2004; Moher 2010; Turner 2012). Future trials should be planned according to the recommendations of Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) (Chan 2013; Chan 2013a) and the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research (Basch 2012; Gabriel 2012).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the editors and the editorial base of the Cochrane Haematological Malignancies Review Group for their comments. We thank Ina Monsef for significant help in conducting this Cochrane review.

Arturo Martí-Carvajal is a PhD student at the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, and Preventive Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

REFERENCES

References to studies included in this review

TRIUMPH 2006 *(published data only)*

Brodsky RA, Muus P, Dührsen U, Hill A, Bessler M, Coutre S, et al. Effect of the terminal complement inhibitor eculizumab on patient reported outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): phase III Triumph study results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; Vol. 108:3770.

Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2010;149(3):414–25. [PUBMED: 20230403]

Hill A, Rother RP, Wang X, Sapsford RJ, Collinson PO, Gaze DC, et al. Eculizumab reduces pulmonary hypertension through inhibition of hemolysis-associated nitric oxide consumption in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;112:486. [CN=00782913]

Hill A, Schubert J, Duhrsen U, Young NS, Elebute M, Szer J, et al. TRIUMPH, a randomized placebo-controlled phase III trial, demonstrates that the terminal complement inhibitor eculizumab improves anaemia in PNH. *British Journal of Haematology* 2007;137(Suppl 1):33–4.

Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2010;85(8):553–9. [PUBMED: 20658586]

Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(12):4123–8. [PUBMED: 17702897]

Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013;162(1):62–73. [PUBMED: 23617322]

Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in a phase III trial in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2006;91:0535. [CN=00625348]

* Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England Journal of Medicine* 2006;355(12):1233–43. [PUBMED: 16990386]

Kelly R, Arnold L, Richards SJ, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. Successful pregnancy outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with long-term eculizumab treatment. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;

Vol. 112:4576.

Roth A, Korper S, Hochsmann B, Siegmund-Schulz H, Murawski N, Schubert J, et al. Treatment with the terminal complement inhibitor eculizumab improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: phase III TRIUMPH-study results. *Onkologie* 2007; Vol. 30, issue Suppl 3:92. [CN=00661421]

Schubert J, Hillmen P, Dührsen U, Young NS, Elebute M, Szer J, et al. Treatment with the terminal complement inhibitor eculizumab improves anemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: phase III Triumph study results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; Vol. 108:124.

Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute M, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2008;142(2):263–72. [PUBMED: 18503589]

Socie G, Muus P, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Maciejewski JP, Weitz JC, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab improves complement-mediated platelet consumption and thrombocytopenia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009; Vol. 114:4030.

References to studies excluded from this review

AEGIS 2008 *(published data only)*

Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: AEGIS phase II clinical study results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; Vol. 112:3438.

* Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *International Journal of Hematology* 2011;93(1):36–46. [PUBMED: 21222185]

Arnold 2008 *(published data only)*

Arnold LM, Brooksbank GL, Kelly RJ, Hill A, Richards SJ, Senior R, et al. Continued benefit from prolonged treatment with eculizumab in 130 patients with PNH in the UK: home delivery of eculizumab is safe, convenient and associated with very high levels of patient satisfaction. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; Vol. 118: 4368.

* Arnold LM, Stephenson J, Kelly R, Buchanan D, Jones G, Hillmen P. Home infusion of eculizumab: a unique and innovative model of drug delivery to reduce treatment-associated burden and enhance quality of life for patients with PNH. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; Vol. 112:4671.

Brodsky 2010 *(published data only)*

Brodsky RA, de Castro C, Schrezenmeier H, Risitano AM, Schubert J, Maciejewski JP, et al. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; Vol. 116:4237.

Hill 2012 *(published data only)*

Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A report of all 153 patients treated in the UK. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; Vol. 120:3472.

Hillmen 2006 *(published data only)*

Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Young NS. The terminal complement inhibitor eculizumab reduces thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006; Vol. 108:123.

Höchsmann 2012 *(published data only)*

Höchsmann B, Leichte R, von Zabern I, Kaiser S, Flegel WA, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test. *Vox Sanguinis* 2012; **102**(2):159–66. [PUBMED: 21929681]

John 2012 *(published data only)*

John S, Parekh HD, Qubaiah OM, Selby GS, Holter JL. Hypoplastic MDS with PNH clone treated successfully with eculizumab. *Journal of Clinical Oncology* (ASCO Annual Meeting Proceedings). 2012; Vol. 30:e17010.

Kelly 2011 *(published data only)*

Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; **117**(25):6786–92. [PUBMED: 21460245]

Kim 2010 *(published data only)*

Kim JS, Lee JW, Kim BK, Lee JH, Chung J. The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris(R)) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Korean Journal of Hematology* 2010; **45**(4):269–74. [PUBMED: 21253430]

Lopez 2011 *(published data only)*

Lopez Rubio M, Morado M, Gaya A, Alonso Rosa D, Ojeda E, Munoz JA, et al. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with eculizumab: Spanish experience] [Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España]. *Medicina Clínica* 2011; **137**(1): 8–13. [PUBMED: 21296371]

Reiss 2011 *(published data only)*

Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Ware RE, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; Vol. 118:1034.

Schubert 2008a *(published data only)*

Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2008; **142** (2):263–72. [PUBMED: 18503589]

SHEPHERD 2008 *(published data only)*

* Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; **111**(4):1840–7. [PUBMED: 18055865]

Schrezenmeier H, Luzzatto L, Rotoli B, Young NS, Schubert J, Urbano-Ispizua A. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: SHEPHERD phase III clinical study results. *Haematologica* 2007; Vol. 92, issue Suppl 1. [CN=00646861]

Young NS, Antonioli E, Rotoli B, Schrezenmeier H, Schubert J, Urbano-Ispizua A. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim SHEPHERD phase III clinical study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006; Vol. 108:971.

Szer 2012 *(published data only)*

Szer J, Muus P, Roeth A, Elebute MO, Risitano A, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 1260. 2012.

References to ongoing studies

NCT00098280 *(published data only)*

Eculizumab to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ongoing study December 2004.

NCT00112983 *(published data only)*

Eculizumab in treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ongoing study November 2004.

Additional references

al-Hakim 1993

al-Hakim M, Katirji B, Osorio I, Weisman R. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of two cases. *Neurology* 1993; **43** (4):742–6. [PUBMED: 8469333]

Antin 1985

Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rapoport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood* 1985; **66**(6):1247–50. [PUBMED: 3904867]

Araten 2012

Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H, et al. Thrombolytic therapy is effective

- in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica* 2012; 97(3):344–52. [PUBMED: 22133780]
- Astori 1997**
Astori C, Bonfichi M, Pagnucco G, Bernasconi P, Lazzarino M, Orlandi E, et al. Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 with cytofluorometric assay. *British Journal of Haematology* 1997;97(3):586–8. [PUBMED: 9207404]
- Audebert 2005**
Audebert HJ, Planck J, Eisenburg M, Schrezenmeier H, Haber RL. Cerebral ischemic infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. *Journal of Neurology* 2005;252(11):1379–86. [PUBMED: 16021362]
- Balleari 1996a**
Balleari E, Gatti AM, Mareni C, Massa G, Marmont AM, Ghio R. Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 1996;81(2):143–7. [PUBMED: 8641643]
- Balleari 1996b**
Balleari E, Mareni C, Marmont AM, Ghio R. Therapy with recombinant erythropoietin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 1996; Vol. 94, issue 2:424. [PUBMED: 8759911]
- Balslem 2011**
Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64(4):401–6. [PUBMED: 21208779]
- Barbui 2010**
Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010;115(4):778–82. [PUBMED: 19965680]
- Basch 2012**
Basch E, Aronson N, Berg A, Flum D, Gabriel S, Goodman SN, et al. Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA* 2012;307(15):1636–40. [PUBMED: 22511692]
- Borowitz 2010**
Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Clinical Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry Part B* 2010;78(4):211–30. [PUBMED: 20533382]
- Bourantas 1994**
Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematologica* 1994;91(2):62–5. [PUBMED: 8023644]
- Brodsky 2006**
Brodsky RA, Hu R. PIG-A mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and in normal hematopoiesis. *Leukemia and Lymphoma* 2006;47(7):1215–21. [PUBMED: 16923549]
- Brodsky 2008a**
Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Annals of Internal Medicine* 2008;148(8):587–95. [PUBMED: 18413620]
- Brodsky 2008b**
Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Reviews* 2008; 22(2):65–74. [PUBMED: 18063459]
- Brodsky 2008c**
Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111(4):1840–7. [PUBMED: 18055865]
- Brodsky 2009a**
Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113(26):6522–7. [PUBMED: 19372253]
- Brodsky 2009b**
Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Chapter 30. In: Hoffman R, Furie B, Benz EJ, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ editor(s). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5th Edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:385–94.
- Brok 2009**
Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive: trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *International Journal of Epidemiology* 2009;38(1):287–98. [PUBMED: 18824466]
- Brozek 2011**
Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011;66(5):588–95. [PUBMED: 21241318]
- Button 2013**
Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14(5):365–76. [PUBMED: 23571845]
- Cella 2002**
Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;24(6):547–61. [PUBMED: 12551804]

- Chan 2013**
Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586. [PUBMED: 23303884]
- Chan 2013a**
Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Annals of Internal Medicine* 2013;158(3):200–7. [PUBMED: 23295957]
- Chow 2001**
Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37(2):E17. [PUBMED: 11157403]
- Clarke 2007**
Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007;8:39. [PUBMED: 18039365]
- CTU 2011**
Copenhagen Trial Unit. TSA - Trial Sequential Analysis. Copenhagen: Copenhagen Trial Unit, 2011.
- Davis 2008**
Davis J. Eculizumab. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008;65(17):1609–15. [PUBMED: 18714106]
- de Charry 2012**
de Charry C, de Charry F, Lemoigne F, Lamboley JL, Pasquet F, Pavic M. Renal vein infarction, a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Infarctus renal veineux, une complication de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne]. *Nephrologie and Therapeutique* 2012;8(7):537–9. [PUBMED: 22609136]
- Deeks 2011**
Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Dmytrijuk 2008**
Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Oncologist* 2008;13(9):993–1000. [PUBMED: 18784156]
- Dubois 2009**
Dubois EA, Cohen AF. Eculizumab. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009;68(3):318–9. [PUBMED: 19740388]
- Dunphy 1994**
Dunphy CH, Sotelo-Avila C, Luisiri A, Chu JY. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria associated with venous thrombosis and papillary endothelial hyperplasia presenting as ulcerated duodenal mass. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1994;118(8):837–9. [PUBMED: 8060237]
- Ebenbichler 1996**
Ebenbichler CF, Würzner R, Sandhofer AD, Niederwieser D, Dierich MP, Patsch JR. Anti-thymocyte globulin treatment of a patient for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-aplastic anaemia syndrome: complement activation and transient decrease of the PNH clone. *Immunobiology* 1996; 196(5):513–21. [PUBMED: 9145329]
- Emadi 2009**
Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2009; Vol. 84, issue 10:699–701. [PUBMED: 19705437]
- EMA 2012**
European Medicines Agency. Eculizumab. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000791/WC500054210.pdf (accessed 4 September 2005).
- Etienne-Martin 1954**
Etienne-Martin P, Clot M, Klepping J, Troubat M, Klepping C. First case of Marchiafava-Micheli syndrome treated and cured by ACTH [Premier cas de syndrome de Marchiafava-Micheli traite et gueri par l'ACTH]. *Bulletins et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris* 1954;70(11-12):371–4. [PUBMED: 13172623]
- FDA 2007**
Food, Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Guidance for Industry 2007:1–22.
- Firkin 1968**
Firkin F, Goldberg H, Firkin BG. Glucocorticoid management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Australasian Annals of Medicine* 1968;17(2):127–34. [PUBMED: 5668172]
- Funderberg 1954**
Funderberg H, Palmer WL, Kirsner JB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; report of a case with rare hemoglobinuria treated with corticotropin. *The American Journal of the Medical Sciences* 1954;227(1):32–8. [PUBMED: 13114212]
- Gabriel 2012**
Gabriel SE, Normand SL. Getting the Methods Right - The Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *The New England Journal of Medicine* 2012;367(9):787–90. [PUBMED: 22830434]
- Gayer 2001**
Gayer G, Zandman-Goddard G, Raanani P, Hertz M, Apter S. Widespread abdominal venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed on CT. *Abdominal Imaging* 2001;26(4):414–9. [PUBMED: 11441556]
- Ge 2012**
Ge M, Li X, Shi J, Shao Y, Zheng Y. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal

- nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China. *Annals of Hematology* 2012;91(7):1121-8. [PUBMED: 22281992]
- GRADEpro 2008**
GRADE Working Group. GRADEpro. 3.2 for Windows. McMaster University, 2008.
- Graham 1996**
Graham ML, Rosse WF, Halperin EC, Miller CR, Ware RE. Resolution of Budd-Chiari syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 1996;92(3):707-10. [PUBMED: 8616041]
- Guasch 1969**
Guasch J. Indications for whole blood transfusion or erythrocyte concentrates and transfusion of washed erythrocytes with or without simultaneous heparin administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (HPN) [Indicaciones de la transfusión de sangre total o de concentrado de hematías y de la infusión de hematías lavados con o sin administración simultánea de heparina, en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)]. *Sangre* 1969;14(3):358-61. [PUBMED: 5406587]
- Guasch 2010**
Guasch A. Improving renal outcomes in chronic anemia: learning from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2010; Vol. 85, issue 8: 551-2. [PUBMED: 20658585]
- Guyatt 2011a**
Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al.GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1283-93. [PUBMED: 21839614]
- Guyatt 2011b**
Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al.GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1294-302. [PUBMED: 21803546]
- Guyatt 2011c**
Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al.GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1277-82. [PUBMED: 21802904]
- Guyatt 2011d**
Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al.GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1303-10. [PUBMED: 21802903]
- Guyatt 2011e**
Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al.GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64(12):1311-6. [PUBMED: 21802902]
- Guyatt 2011f**
Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al.GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):407-15. [PUBMED: 21247734]
- Guyatt 2011g**
Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):383-94. [PUBMED: 21195583]
- Guyatt 2011h**
Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al.GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):395-400. [PUBMED: 21194891]
- Guyatt 2011i**
Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):380-2. [PUBMED: 21185693]
- Guyatt 2011j**
Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al.GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(12):1277-82. [PUBMED: 21802904]
- Guyatt 2012**
Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al.GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;66(2):151-7. [PUBMED: 22542023]
- Hall 2003**
Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102(10):3587-91. [PUBMED: 12895760]
- Harrington 1997**
Harrington WJ Sr, Kolodny L, Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Danazol for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 1997;54(2):149-54. [PUBMED: 9034290]
- Harris 1999**
Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leukemia and Lymphoma* 1999;32(5-6): 401-26. [PUBMED: 10048414]
- Haspel 2008**
Haspel RL, Hillmen P. Which patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) should be treated with eculizumab? ASH evidence-based review 2008. *Hematology* 2008;35. [PUBMED: 19074053]
- Hauser 2003**
Hauser AC, Brichta A, Pabinger-Fasching I, Jäger U. Fibrinolytic therapy with rt-PA in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome. *Annals of Hematology* 2003;82(5):299-302. [PUBMED: 12707719]

- Heller 1992**
Heller PG, Grinberg AR, Lencioni M, Molina MM, Roncoroni AJ. Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chest* 1992;102(2):642-3. [PUBMED: 1643968]
- Hernandez-Campo 2008**
Hernandez-Campo PM, Almeida J, Orfao A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Hemoglobinuria paroxística nocturna]. *Medicina Clinica* 2008;131(16):617-30. [PUBMED: 19080854]
- Higgins 2011a**
Higgins JPT, Deeks JJ (editors). Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Higgins 2011b**
Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Higgins 2011c**
Higgins JP, Whitehead A, Simmonds M. Sequential methods for random-effects meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2011;30(9):903-21. [PUBMED: 21472757]
- Hill 2005a**
Hill A. Eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2005;3(11):849-50. [PUBMED: 16491626]
- Hill 2005b**
Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(7):2559-65. [PUBMED: 15985537]
- Hill 2008**
Hill A. Update on eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2008;6(7):499-500. [PUBMED: 18654116]
- Hill 2010a**
Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95(4):567-73. [PUBMED: 20145265]
- Hill 2010b**
Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on hemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2010;149(3):414-25. [PUBMED: 20230403]
- Hillmen 2004**
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. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(6):552-9. [PUBMED: 14762182]
- Hillmen 2010**
Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2010;85(8):553-9. [PUBMED: 20658586]
- Hoekstra 2009**
Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *Journal of Hepatology* 2009;51(4):696-706. [PUBMED: 19664836]
- Hoffman 1952**
Hoffman BJ, Powell VE. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with ACTH without benefit. *Blood* 1952;7(10):1038-41. [PUBMED: 12977835]
- ICH-GCP 1997**
International Conference on Harmonisation Expert Working Group. *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice CFR & ICH Guidelines*. Vol. 1, Media, PA: Barnett International/PAREXEL, 1997.
- Inafuku 1993**
Inafuku T, Hata T, Akutsu T, Kanda T. Superior sagittal sinus thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-an autopsied case. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33(4):427-33. [PUBMED: 8370205]
- Ioannidis 2004**
Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of Internal Medicine* 2004;141(10):781-8. [PUBMED: 15545678]
- Ioannidis 2010**
Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. *Research Synthesis Methods* 2010;1(3-4):169-84.
- Jackson 1992**
Jackson GH, Noble RS, Maung ZT, Main J, Smith SR, Reid MM. Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Journal of Clinical Pathology* 1992;45(2):176-7. [PUBMED: 1541704]
- Jain 2010**
Jain P. An unusual cause of Budd-Chiari syndrome: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; Vol. 19, issue 1: 107-8. [PUBMED: 20361088]
- Jego 1997**
Jego P, Le Strat A, Girard L, Sebillot M, Grosbois B, Le Blay R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: efficacy of

prolonged treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1997; Vol. 90, issue 7:2841-3. [PUBMED: 9326254]

Jimenez 1999

Jimenez Marco M, Garcia Grande A, Canales Albendea M, Fernandez-Prieto A, Hernandez Navarro F. The Budd-Chiari syndrome coinciding with a hemolytic crisis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Sindrome de Budd-Chiari coincidiendo con crisis hemolítica en paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna]. *Revista Clínica Española* 1999; Vol. 199, issue 1:50-1. [PUBMED: 10089784]

Kawahara 1992

Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 1992;39(4):283-8. [PUBMED: 1553957]

Kirkham 2010

Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:c365.

Kjaergard 2001

Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(11):982-9. [PUBMED: 11730399]

Knoll 2008

Knoll BM, Letendre L, Steensma DP. Life-threatening desquamating rash and hyperammonemia following administration of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Hematology* 2008; Vol. 83, issue 11:881-3. [PUBMED: 18756538]

Lan 1983

Lan GKK, Demets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70(3):659-63.

Lee 2003

Lee JL, Lee JH, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *European Journal of Haematology* 2003;71(2):114-8. [PUBMED: 12890150]

Lefebvre 2011

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Leonardi 1955

Leonardi P, Locatelli C. Marchiafava-Micheli hemolytic anemia; results of treatment with ACTH, cortisone and transfusion of erythrocytes [Anemia emolitica di Marchiafava-Micheli; risultati del trattamento con ACTH, cortisone e trasfusioni di emazie]. *Acta Medica Patavina* 1955;15(3):366-96. [PUBMED: 13394164]

Lindorfer 2010

Lindorfer MA, Pawluczko AW, Peek EM, Hickman K, Taylor RP, Parker CJ. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: both complement-mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood* 2010;115(11):2283-91. [PUBMED: 20068220]

Luzzatto 2010

Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica* 2010; Vol. 95, issue 4:523-6. [PUBMED: 20378572]

Luzzatto 2011

Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. *British Journal of Haematology* 2011;153(6):709-20. [PUBMED: 21517820]

Martí-Carvajal 2013

Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD010340]

Matos-Fernandez 2009

Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15(6):656-61. [PUBMED: 19450749]

McKeage 2011

McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs* 2011;71(17):2327-45. [PUBMED: 22085388]

McMullin 1994

McMullin ME, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Journal of Internal Medicine* 1994;235(1):85-9. [PUBMED: 8283166]

McMullin 1996

McMullin ME, Hillmen P, Elder GE, Lappin TR, Luzzatto L. Serum erythropoietin levels in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: implications for therapy. *British Journal of Haematology* 1996;92(4):815-7. [PUBMED: 8616071]

Misztal 2011

Misztal T, Tomasiak M. Pathophysiological consequences of hemolysis. Role of cell-free hemoglobin [Patofizjologiczne konsekwencje Hemolizy. Rola Wolnej Hemoglobiny]. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 2011;65:627-39. [PUBMED: 22100795]

Moher 2009

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009;62(10):1006-12. [PUBMED: 19631508]

- Moher 2010**
Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010;63(8):e1-37. [PUBMED: 20346624]
- Mummary 2011**
Mummary C, Wilmur I, Van De Stolpe A, Roellen BA]. Selected glossary of terms. In: Mummary C, Wilmur I, Van De Stolpe A, Roellen BA] editor(s). *Stem Cells*. Oxford, UK: Elsevier Inc, 2011:293-8. [ISBN 978-0-12-381535-4]
- Murakawa 1990**
Murakawa M, Shibuya T, Harada M, Okamura T, Asano Y, Okamura H, et al. Danazol treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Japanese Journal of Medicine* 1990;29(4):417-22. [PUBMED: 2273626]
- Nair 2008**
Nair RK, Khaira A, Sharma A, Mahajan S, Dinda AK. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *International Urology and Nephrology* 2008;40(2):471-5. [PUBMED: 18368508]
- Nakasone 2008**
Nakasone H, Iijima K, Asano H, Nakamura F, Kida M, Izutsu K, et al. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Rinsho Ketsueki* 2008;49(7):498-504. [PUBMED: 18709982]
- Paquette 1997**
Paquette RL, Yoshimura R, Veiseh C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 1997;96(1):92-7. [PUBMED: 9012693]
- Parker 2005**
Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-709. [PUBMED: 16051736]
- Parker 2007**
Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Experimental Hematology* 2007;35(4):523-33. [PUBMED: 17379062]
- Parker 2009a**
Parker CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2009;23(2):333-46. [PUBMED: 19327587]
- Parker 2009b**
Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373(9665):759-67. [PUBMED: 19144399]
- Parker 2011**
Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology* 2011;2011:21-9. [PUBMED: 22160008]
- Parker 2012**
Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Current Opinion in Hematology* 2012;19(3):141-8. [PUBMED: 22395662]
- PCORI 2012**
Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Preliminary draft methodology report: "Our questions, our decisions: Standards for patient-centered outcomes research". <http://www.pcori.org/assets/Preliminary-Draft-Methodology-Report.pdf> (accessed 18 February 2013).
- Pogue 1997**
Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Controlled Clinical Trials* 1997;18(6):580-93; discussion 661-6. [PUBMED: 9408720]
- Pogue 1998**
Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998;351(9095):47-52. [PUBMED: 9433436]
- Porta 2008**
Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*. 5th Edition. New York: Oxford University Press, 2008.
- Pu 2011**
Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clinical and Translational Science* 2011;4(3):219-24. [PUBMED: 21707954]
- Rachidi 2010**
Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *European Journal of Internal Medicine* 2010;21(4):260-7. [PUBMED: 20603032]
- Raiola 2000**
Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Benvenuto F, Figari O, et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2000;85(1):59-62. [PUBMED: 10629593]
- RevMan 2014**
The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Richards 2000**
Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 2000;42(4):223-33. [PUBMED: 10934341]
- Risitano 2009**
Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113(17):4094-100. [PUBMED: 19179465]

- Risitano 2011**
Risitano AM, Perna F, Selleri C. Achievements and limitations of complement inhibition by eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the role of complement component 3. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2011;11(6):528–35. [PUBMED: 21561403]
- Risitano 2012**
Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology* 2012;217(11):1080–7. [PUBMED: 22964233]
- Risitano 2013**
Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2013;734:155–72. [PUBMED: 22990701]
- Rosse 1980**
Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present status and future prospects. *The Western Journal of Medicine* 1980;132(3):219–28. [PUBMED: 7376658]
- Rother 2005**
Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293(13):1653–62. [PUBMED: 15811985]
- Rother 2007**
Rother RP, Rollins SA, Mojcić CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology* 2007;25(11):1256–64. [PUBMED: 17989688]
- Röth 2011**
Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *European Journal of Haematology* 2011;87(6):473–9. [PUBMED: 21883481]
- Savage 2007**
Savage WJ, Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 2007;12(5):371–6. [PUBMED: 17852463]
- Savović 2012**
Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2012;157(6):429–38. [PUBMED: 22945832]
- Savović 2012a**
Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technology Assessment* 2012; 16(35):1–82. [PUBMED: 22989478]
- Scheinberg 2010**
Scheinberg P, Marte M, Nunez O, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica* 2010;95(7):1075–80. [PUBMED: 20595102]
- Schrezenmeier 2009**
Schrezenmeier H, Hochsmann B. Eculizumab opens a new era of treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Review of Hematology* 2009;2(1):7–16. [PUBMED: 21082989]
- Schrezenmeier 2012**
Schrezenmeier H, Hochsmann B. Drugs that inhibit complement. *Transfusion and Apheresis Science* 2012;46(1): 87–92. [PUBMED: 22169380]
- Schubert 1997**
Schubert J, Scholz C, Geissler RG, Ganser A, Schmid R. G-CSF and cyclosporin induce an increase of normal cells in hypoplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Annals of Hematology* 1997;74(5):225–30. [PUBMED: 9200995]
- Schubert 2008**
Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebutu MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2008;142(2):263–72. [PUBMED: 18503589]
- Sechi 1988**
Sechi LA, Marigliano A, Tedde R. Venous thrombosis and acute renal failure in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1988; Vol. 3, issue 5: 708–9. [PUBMED: 3146740]
- Sholar 1985**
Sholar PW, Bell WR. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Annals of Internal Medicine* 1985;103(4):539–41. [PUBMED: 4037558]
- Socié 1996**
Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Lepoëtier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348(9027):573–7. [PUBMED: 8774569]
- Sterne 2011**
Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002. [PUBMED: 21784880]
- Taniguchi 2011**
Taniguchi K, Okada M, Yoshihara S, Sawada A, Tokugawa T, Ishii S, et al. Strategy for bone marrow transplantation in eculizumab-treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *International Journal of Hematology* 2011;94(4):403–7. [PUBMED: 21927799]

- Thompson 2007**
Thompson CA. FDA approves drug to treat rare hemoglobinuria. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; Vol. 64, issue 9:906. [PUBMED: 17468139]
- Thorlund 2009**
Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JP, Thabane L, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses?. *International Journal of Epidemiology* 2009; **38**(1):276–86. [PUBMED: 18824467]
- Thorlund 2011**
Thorlund K, Engström J, Wetterslev J, Brok J, Imberger G, Gluud C. User manual for Trial Sequential Analysis (TSA). <http://ctu.dk/tsa/files/tsa%20manual.pdf> (accessed 30 April 2012).
- Thorlund 2011a**
Thorlund K, Imberger G, Walsh M, Chu R, Gluud C, Wetterslev J, et al. The number of patients and events required to limit the risk of overestimation of intervention effects in meta-analysis—a simulation study. *PLoS One* 2011; **6**(10):e25491. [PUBMED: 22028777]
- Thurman 2014**
Thurman JM. New anti-complement drugs: not so far way. *Blood* 2014; **123**(13):1975–6. [PUBMED: 24677397]
- Torres 2010**
Torres J, De Vroey B, Noel MP, Nottoghem B, Colombel JF. Recurrent small bowel ischemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology* 2010; **7**(7):410–4. [PUBMED: 20440280]
- Tudela 1993**
Tudela M, Jarque I, Perez-Sirvent ML, Palau J, Sanz MA. Clinical profile and course of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Perfil clínico y evolutivo de la hemoglobinuria paroxística nocturna]. *Sangre* 1993; **38**(4):301–7. [PUBMED: 8235945]
- Turner 2012**
Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. [DOI: 10.1002/14651858.MR000030.pub2]
- van Bijnen 2012a**
van Bijnen ST, Van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; **10**(1):1–10. [PUBMED: 22077430]
- van Bijnen 2012b**
van Bijnen ST, van Rijn RS, Koljenovic S, Te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *British Journal of Haematology* 2012; Vol. 157, issue 6:762–3. [PUBMED: 22372429]
- van den Heuvel-Eibrink 2005**
van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *British Journal of Haematology* 2005; **128**(4):571–7. [PUBMED: 15686469]
- Vergniol 2005**
Vergniol J, Laharie D, Drouillard J, Etienne G, Pigneux A, Plessier A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome: therapeutic challenge with bone marrow transplantation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, and vena cava stent. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; **17**(4):453–6. [PUBMED: 15756100]
- Webster 2003**
Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; **1**:79. [PUBMED: 14678568]
- Weitz 2012**
Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thrombosis Research* 2012; **130**(3):361–8. [PUBMED: 22542362]
- Wetterslev 2008**
Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008; **61**(1):64–75. [PUBMED: 18083463]
- Wetterslev 2009**
Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Medical Research Methodology* 2009; **9**:86. [PUBMED: 20042080]
- Wilmanns 1982**
Wilmanns JC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria first described in 1882 by Paul Strubing: an example of cooperation between clinical and basic research. *Blut* 1982; **45**(6):367–73. [PUBMED: 6753969]
- Wood 2008**
Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; **336**(7644):601–5. [PUBMED: 18316340]
- Woodard 2001**
Woodard P, Wang W, Pitts N, Benaïm E, Horwitz E, Cunningham J, et al. Successful unrelated donor bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Bone Marrow Transplantation* 2001; **27**(6):589–92. [PUBMED: 11319587]

Woodruff 2011

Woodruff TM, Nandakumar KS, Tedesco F. Inhibiting the C5-C5a receptor axis. *Molecular Immunology* 2011;48(14):1631-42. [PUBMED: 21549429]

Yin 2009

Yin DL, Liu LX, Zhang SG, Tian LT, Lu ZY, Jiang HC. Portal hypertension resulted from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and review of literature. *International Journal of Hematology* 2009;89(3):302-4. [PUBMED: 19319631]

Ziakas 2008

Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review. *Current Vascular Pharmacology* 2008;6(4):347-53. [PUBMED: 18855722]

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

TRIUMPH 2006

Methods	<p>Phase: 3 Multicenter: yes (34 sites) Countries: The United States of America, Canada, Europe, and Australia Follow-up: 26 weeks</p>
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized: 115 <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 43 2. Placebo: 44 • Age (years) (median- range) <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 41 (20 to 85) 2. Placebo: 35 (18 to 78) • Gender (female): <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 53.4% (23/43) 2. Placebo: 66 % (29/44) • Duration of PNH - yr median (range) <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 4.3 (0.9 to 29.8) 2. Placebo: 9.2 (0.5 to 38.5) • History of aplastic anemia - number <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 6 (14%) 2. Placebo: 12 (27%) • History of myelodysplastic syndrome - number <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 2 (5%) 2. Placebo: 0 • History of thrombosis number <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab: 9 (21%) 2. Placebo: 8 (18%) • Inclusion criteria: <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 years of age or older 2. Patients had received at least four transfusions during the previous 12 months 3. A PNH type III erythrocyte proportion of 10% or more, platelet counts of at least 100,000 x 10⁹/L, and lactate dehydrogenase levels that were at least 1.5 times the upper limit of the normal range • Exclusion criteria: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patients receiving transfusions who had a mean hemoglobin level greater than 10.5 g/dL before transfusion during the 12 months before entry into the study 2. Patients received another investigational drug within 30 days before the first visit 3. Complement deficiency 4. Active bacterial infection 5. History of meningococcal disease 6. Undergone bone marrow transplantation
Interventions	<p>Screening-period: 2 weeks</p> <p>Observation period: up to 3 months</p>

	<p>Treatment period: 26 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eculizumab: infusions of 600 mg every week (\pm 2 days) for 4 weeks, followed by 1 week (\pm 2 days) later by 900 mg, and then by a maintenance dose of 900 mg every 2 weeks (\pm 2 days) through week 26 • Placebo: infusions of 600 mg every week (\pm 2 days) for 4 weeks, followed by 1 week (\pm 2 days) later by 900 mg, and then by a maintenance dose of 900 mg every 2 weeks (\pm 2 days) through week 26 • Cointerventions (provided that the doses were constant before and throughout the study): erythropoietin, immunosuppressive drugs, corticosteroids, coumarin, low molecular-weight heparins, iron supplements, and folic acid. All patients were vaccinated against <i>Neisseria meningitidis</i> (<i>N. meningitidis</i>) with the use of locally approved vaccines
<p>Outcomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: <ol style="list-style-type: none"> 1. Stabilization of hemoglobin levels 2. Number of units of packed red cells transfused • Secondary: <ol style="list-style-type: none"> 1. Transfusion independence 2. Hemolysis (as measured by the lactate dehydrogenase value for the area under the curve from baseline to 26 weeks) 3. Changes in the level of fatigue (as assessed from baseline to 26 weeks with the use of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) instrument (scores can range from 0 to 52, with higher scores indicating improvement in fatigue) 4. Changes in lactate dehydrogenase levels from baseline through week 26 5. Presence of thrombosis 6. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of eculizumab 7. Time to the first transfusion during the treatment period and the proportion of PNH type III blood cells • Adverse events (They were coded with the use of preferred terms from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (www.msso.org/MSSOWeb/index.htm)) <p>Comment: adverse events were not described either primary or secondary</p>
<p>Notes</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identifier number: ClinicalTrials.gov number, NCT00122330 2. Official title: Randomized, double-blind, and placebo-controlled study using eculizumab in transfusion dependent PNH patients 3. Conducted date: October 2004 and June 2005 4. A priori sample estimation: yes (N = 75) 5. Support: funded by Alexion Pharmaceuticals. Quote " Data were collected by an electronic case-report form with the use of InForm software (version 4.0, Phase Forward) and were analyzed by the sponsor" (Page 1236) 6. Disclosure statement: Yes. Many authors involved in this trial have received honoraria or salary from Alexion Pharmaceuticals 7. We contacted main author of the TRIUMPH 2006
<p><i>Risk of bias</i></p>	
<p>Bias</p>	<p>Authors' judgement Support for judgement</p>

TRIUMPH 2006 (Continued)

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote "Randomization was performed centrally... by means of an interactive voice-response system... (page 1235)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote "Randomization was performed centrally... by means of an interactive voice-response system... (page 1235)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	The trial authors reported it as double-blind. However, they did not report any detail about how blinding was intended (Wood 2008)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All-cause mortality	Low risk	Assessment of this outcome was not likely to be influenced by lack of blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias) Health-related quality of life	Unclear risk	Incomplete information on blinding for assessing this outcome, probably unblinded
Blinding of outcome assessment (detection bias) Adverse events (serious and non-serious)	Low risk	Assessment of this outcome was not likely to be influenced by lack of blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias) Transfusion independence	Low risk	Assessment of this outcome was not likely to be influenced by lack of blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias) Withdrawal for any reason	Low risk	Assessment of this outcome was not likely to be influenced by lack of blinding
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Overall: 14% (12/87) Eculizumab arm: 5% (2/43): pregnancy, and the research center was very far home Placebo: 23% (10/44): participants perceived lack of efficacy Comment: although this trial was conducted by ITT analysis, there was a high loss of participants. Furthermore, there was an imbalance of loss between both comparison groups
Selective reporting (reporting bias)	High risk	One or more clinically relevant and reasonably expected outcomes were not reported, and data on these outcome were likely to have been recorded. This trial did not

TRIUMPH 2006 (Continued)

		assess overall survival, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development, and recurrence of aplastic anemia on treatment
Other bias	Low risk	-

PNH - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Characteristics of excluded studies (ordered by study ID)

Study	Reason for exclusion
AEGIS 2008	Open-label single-arm phase II study
Arnold 2008	Case-series study
Brodsky 2010	Case-series study
Hill 2012	Case-series study
Hillmen 2006	Clinical study
Höchstmann 2012	Case-series study
John 2012	Case report
Kelly 2011	Case-series study
Kim 2010	Case-series study
Lopez 2011	Case-series study
Reiss 2011	Case-series study
Schubert 2008a	Pooled analysis of two studies
SHEPHERD 2008	Open-label, non-placebo-controlled
Szer 2012	Case-series study

Characteristics of ongoing studies [ordered by study ID]

NCT00098280

Trial name or title	Eculizumab to treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Methods	Phase III
Participants	<p>INCLUSION CRITERIA - Screening period:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuals at least 18 years of age • Patients must have required at least 4 episodes of transfusions in the 12 months prior to visit 1 for anemia or anemia-related symptoms • Presence of a GPI-deficient red blood cell clone (type II cells) by flow cytometry of greater than or equal to 10% • Patients taking erythropoietin must be on a stable dose for 26 weeks prior to visit 1 and the dose must be expected to remain stable during the observation period and the treatment phase • Patients taking immunosuppressants must be on a stable dose for at least 26 weeks prior to visit 1 and the dose must be expected to remain stable during the observation period and the treatment phase • Patients taking corticosteroids must be on a stable dose for at least 4 weeks prior to visit 1. The dose level may be decreased during the study as clinically appropriate. If the corticosteroids need to be increased, they may not be increased above the dose reported at visit 1 • Patients are allowed to take coumadin, but must be at a stable INR level for 4 weeks prior to visit 1 and are expected to maintain a stable INR level during the observation period and the treatment phase • Patients taking iron supplements or folic acid must be on a stable dose for 4 weeks prior to visit 3 and be expected to remain stable during observation period and the treatment phase • Patients are allowed to take low molecular weight heparin, but must be on a stable dose for 4 weeks prior to visit 1 and the dose must be expected to remain stable during observation period and the treatment phase • Patient must be willing and able to give written informed consent • Patients must be vaccinated against <i>N. meningitidis</i> at visit 1 or at least 14 days prior to visit 3 • Patient must avoid conception during the trial using a method that is most appropriate for their physical state and culture <p>INCLUSION CRITERIA - Observation period:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documented LDH level greater than or equal to 1.5 x upper limit of normal either at visit 1 or during the observation period • Patients who have received one packed red blood cells (PRBC) transfusion during the observation period at a hemoglobin value of less than or equal to 9 gm/dL with symptoms, or at a hemoglobin value of less than or equal to 7 gm/dL without symptoms, and also within 1.5 gm/dL of the mean hemoglobin pretransfusion value for the previous 12 months. This transfusion should be in accordance with that patient's individual transfusion hemoglobin algorithm, and occur within 48 hours of the hemoglobin sample that precipitated the transfusion • Platelet count greater than or equal to 100,000/mm³ either at visit 1 or during the observation period <p>EXCLUSION CRITERIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients whose mean hemoglobin levels prior to transfusion over the previous 12 months is greater than 10.5 gm/dL • Absolute neutrophil count less than or equal to 500/microL • Presence or suspicion of active bacterial infection, in the opinion of the investigator, at visit 3 or recurrent bacterial infections • Known or suspected hereditary complement deficiency • Participation in any other investigational drug trial or exposure to other investigational agent, device, or procedure within 30 days prior to visit 1

NCT00098280 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnant, breast-feeding, or intending to conceive during the course of the study, including the post-treatment phase • History of meningococcal disease • History of bone marrow transplantation • Any condition that, in the opinion of the Investigator, could increase the patient's risk by participating in the study or confound the outcome of the study
Interventions	Eculizumab Placebo (salt solution with no active ingredient)
Outcomes	Not provided.
Starting date	December 2004
Contact information	Contact information is only displayed when the study is recruiting subjects
Notes	<p>Official title: A hemoglobin stabilization and transfusion reduction efficacy and safety clinical investigation, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, using eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients</p> <p>Current status trial: completed</p> <p>Sponsors and collaborators: National Heart, Lung, and Blood Institute</p> <p>ClinicalTrials.gov processed this record on July 15, 2013</p>

NCT00112983

Trial name or title	Eculizumab in treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Methods	Allocation: randomized Masking: double-blind
Participants	<p>Eligibility criteria</p> <p>1. Gender: both</p> <p>2. Disease characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of PNH • Must have required ≥ 4 episodes of transfusions for anemia or anemia-related symptoms within the past year: mean pretransfusion hemoglobin ≤ 10.5 g/dL over the past year • GPI-deficient red blood cell clone (type III cells) of $\geq 10\%$ by flow cytometry • Must have received 1 packed red blood cell transfusion during the study observation period (within 48 hours of the hemoglobin level that precipitated the transfusion) and within 1.5 g/dL of the mean pre-transfusion hemoglobin level over the past year: pretransfusion hemoglobin ≤ 9 g/dL with symptoms. Pretransfusion hemoglobin ≤ 7 g/dL without symptoms • Received Neisseria meningitidis (<i>N. meningitidis</i>) vaccination at least 2 weeks before initiation of study therapy <p>3. Patients characteristics:</p> <p>Age</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 and over <p>Performance status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified

	<p>Life expectancy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p>Hematopoietic</p> <ul style="list-style-type: none"> • See disease characteristics • Absolute neutrophil count > 500/mm³ • Platelet count ≥ 100,000/mm³ <p>Hepatic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactate dehydrogenase ≥ 1.5 times upper limit of normal <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p>Immunologic</p> <ul style="list-style-type: none"> • No known or suspected active bacterial infection • No recurrent bacterial infections • No history of meningococcal disease <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • No known or suspected hereditary complement deficiency • No other condition that would increase the patient's risk or confound the outcome of the study • Not pregnant or nursing • Negative pregnancy test • Fertile patients must use effective contraception <p>Prior concurrent therapy:</p> <p>Biological therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • See disease characteristics • No prior bone marrow transplantation • Concurrent epoetin alfa allowed* <p>Chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p>Endocrine therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concurrent corticosteroids allowed** <p>Radiotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p>Surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not specified <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • More than 30 days since prior participation in another investigational drug trial • More than 30 days since prior investigational agents, devices, or procedures • Concurrent immunosuppressants allowed* • Concurrent warfarin allowed provided INR level is stable for the past 4 weeks and expected to remain stable during observation and study treatment • Concurrent iron supplements or folic acid allowed** • Concurrent low-molecular weight heparin allowed** <p>NOTE: *Provided dose is stable for the past 26 weeks and during study observation and treatment</p> <p>NOTE: **Provided dose is stable for the past 4 weeks and expected to remain stable (or decrease for corticosteroids) during study observation and treatment</p>
Interventions	Biological: eculizumab
Outcomes	<p>1. Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determine the safety of eculizumab in patients with transfusion-dependent hemolytic PNH

	<ul style="list-style-type: none"> • Determine the efficacy of this drug, in terms of hemoglobin stabilization and the number of packed red blood cell units transfused during the 26-week treatment period, in these patients <p>2. Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compare the occurrence of transfusion avoidance, hemolysis (measured by LDH area under the curve), and the changes in fatigue during the 26-week treatment period in patients treated with this drug vs placebo • Compare LDH changes, quality of life changes, thrombosis, platelet activity, nitric oxide, and free hemoglobin measures during the 26-week treatment period in patients treated with these regimens
Starting date	November 2004
Contact information	Contact information is only displayed when the study is recruiting subjects Last Updated Date: May 29, 2013
Notes	<p>Official title: TRIUMPH: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients</p> <p>Other Study ID Numbers: ALEXION-C04-001, UCLA-0406101-01, CDR0000409569</p> <p>ClinicalTrials.gov processed this record on July 16, 2013</p> <p>Recruitment Status: completed</p> <p>Enrollment: not provided</p> <p>Completion Date: June 2005</p> <p>Primary Completion Date: not provided</p> <p>Location Countries: United States</p> <p>Study sponsor: Jonsson Comprehensive Cancer Center</p> <p>Investigators: Ronald Paquette, MD, Jonsson Comprehensive Cancer Center</p>

GPI - Glycosylphosphatidylinositol

INR - international normalized ratio

LDH - lactate dehydrogenase

PNH - paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

PRBC - packed red blood cells

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Eculizumab versus placebo

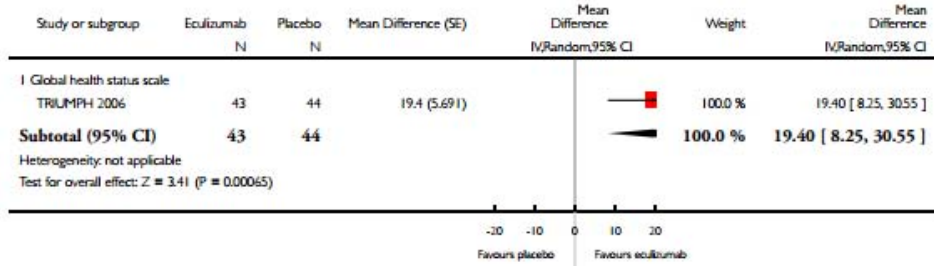
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Health-related quality of life and fatigue (Assessed by EORTC QLQ-C30 instrument)	1		Mean Difference (Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Global health status scale	1	87	Mean Difference (Random, 95% CI)	19.4 [8.25, 30.55]
2 Fatigue (Assessed by FACIT-Fatigue instrument)	1	87	Mean Difference (Random, 95% CI)	10.4 [9.97, 10.83]
2.1 Fatigue	1	87	Mean Difference (Random, 95% CI)	10.4 [9.97, 10.83]
3 Serious adverse events	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Overall serious adverse events	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.45 [0.15, 1.37]
3.2 Exacerbation of PNH	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.04, 3.15]
3.3 Renal colic	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.07 [0.13, 73.30]
3.4 Lumbar- or sacral-disk prolapse	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.07 [0.13, 73.30]
3.5 α -Hemolytic streptococcal bacteremia	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.07 [0.13, 73.30]
3.6 Central-line and urinary tract infections	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
3.7 Upper respiratory tract infection	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
3.8 Probable viral infection	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
3.9 Neutropenia	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
3.10 Cellulitis, folliculitis, and neutropenia	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
3.11 Anemia and pyrexia	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.01, 8.14]
4 Adverse event (most frequents)	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
4.1 Headache	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.62 [0.90, 2.92]
4.2 Nasopharyngitis	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.28 [0.56, 2.93]
4.3 Upper respiratory tract infection	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.61 [0.24, 1.54]
4.4 Back pain	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.05 [0.66, 6.30]
4.5 Nausea	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.43 [0.49, 4.17]
5 Transfusion independence	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	46.02 [2.88, 735.53]
6 Withdrawal for any reason	1	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.20 [0.05, 0.88]

Analysis 1.1. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 1 Health-related quality of life and fatigue (Assessed by EORTC QLQ-C30 instrument).

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 1 Health-related quality of life and fatigue (Assessed by EORTC QLQ-C30 instrument)

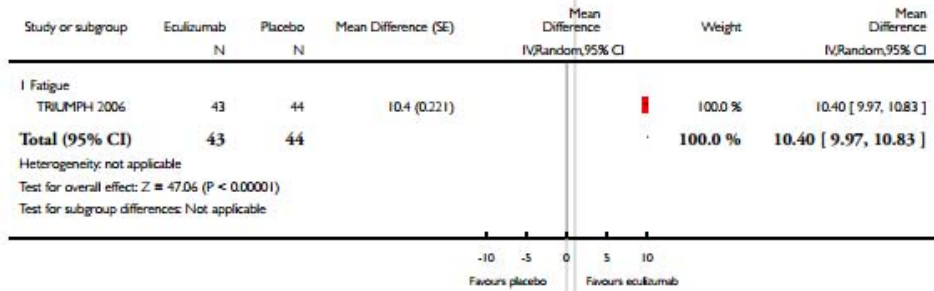


Analysis 1.2. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 2 Fatigue (Assessed by FACIT-Fatigue instrument).

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 2 Fatigue (Assessed by FACIT-Fatigue instrument)

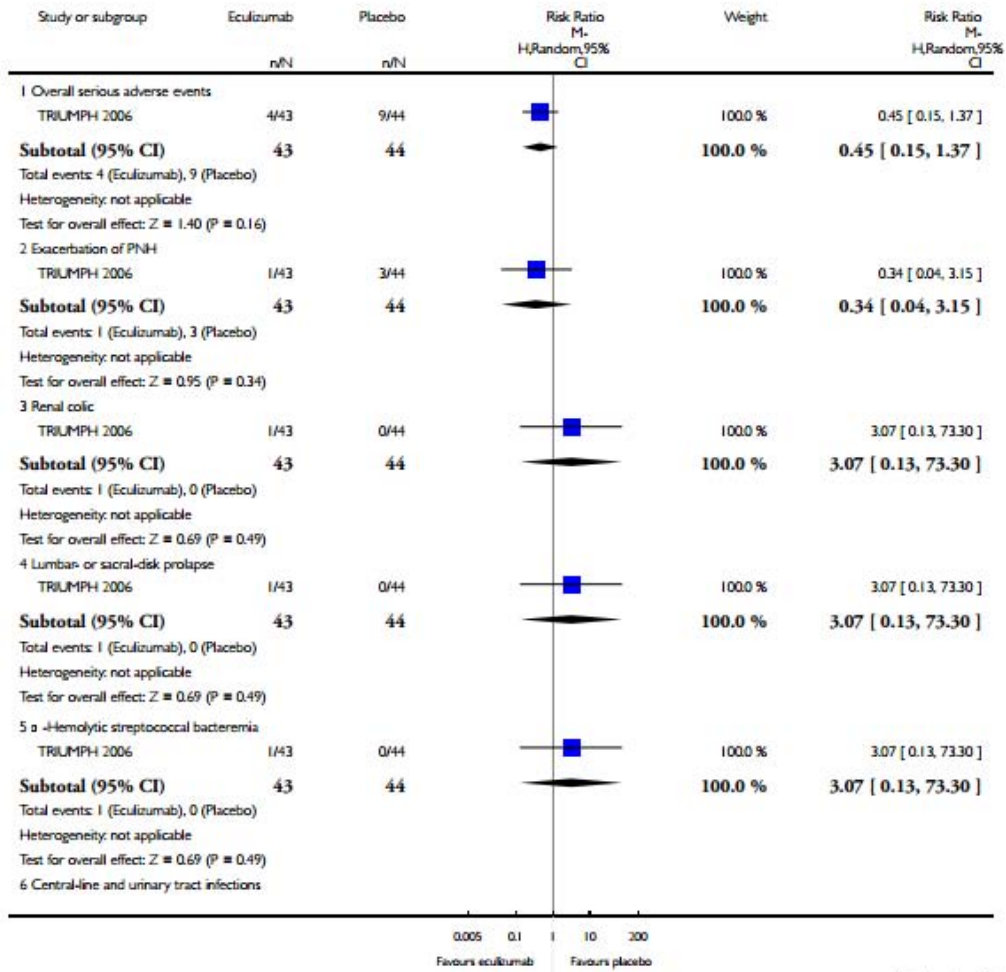


Analysis 1.3. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 3 Serious adverse events.

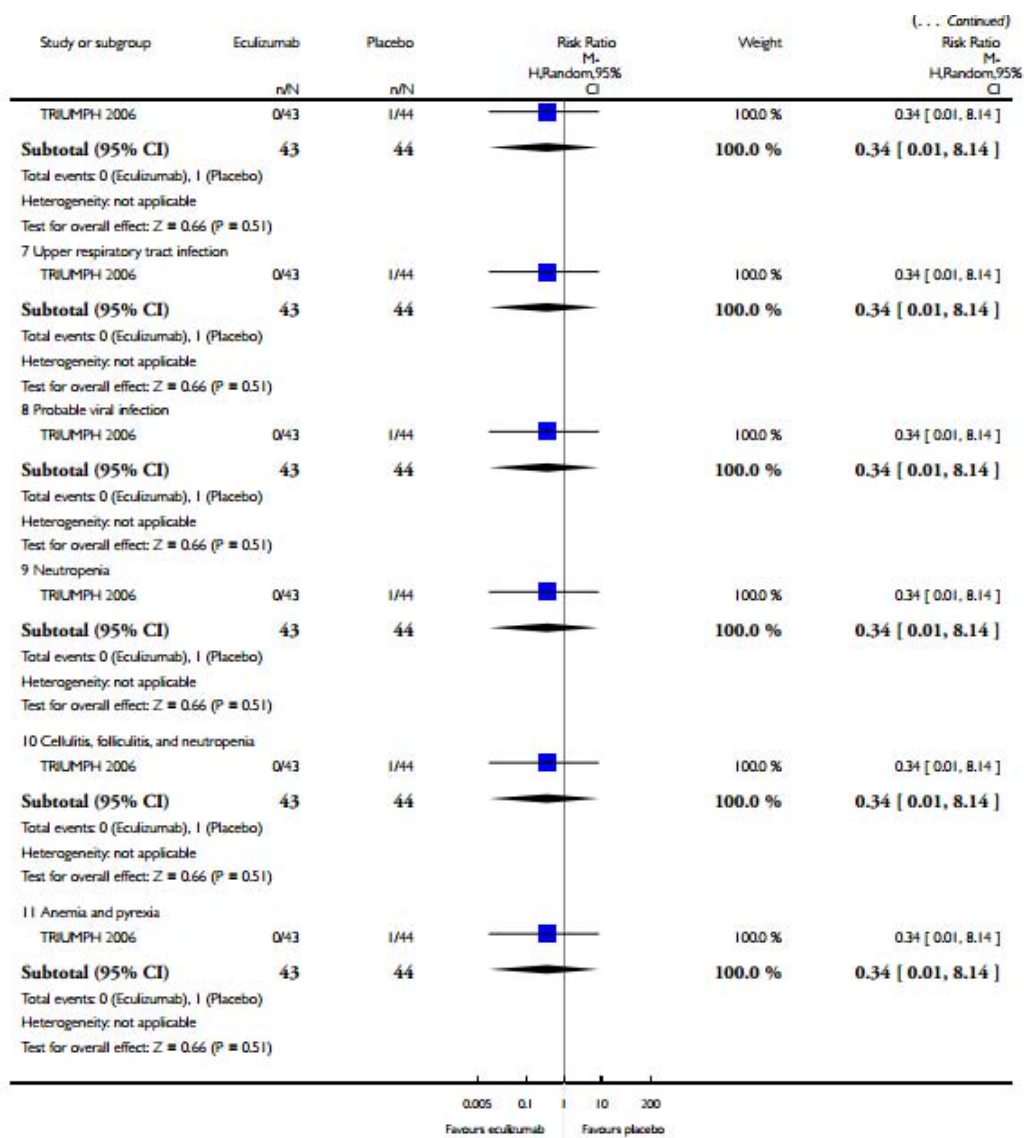
Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 3 Serious adverse events



(Continued ...)

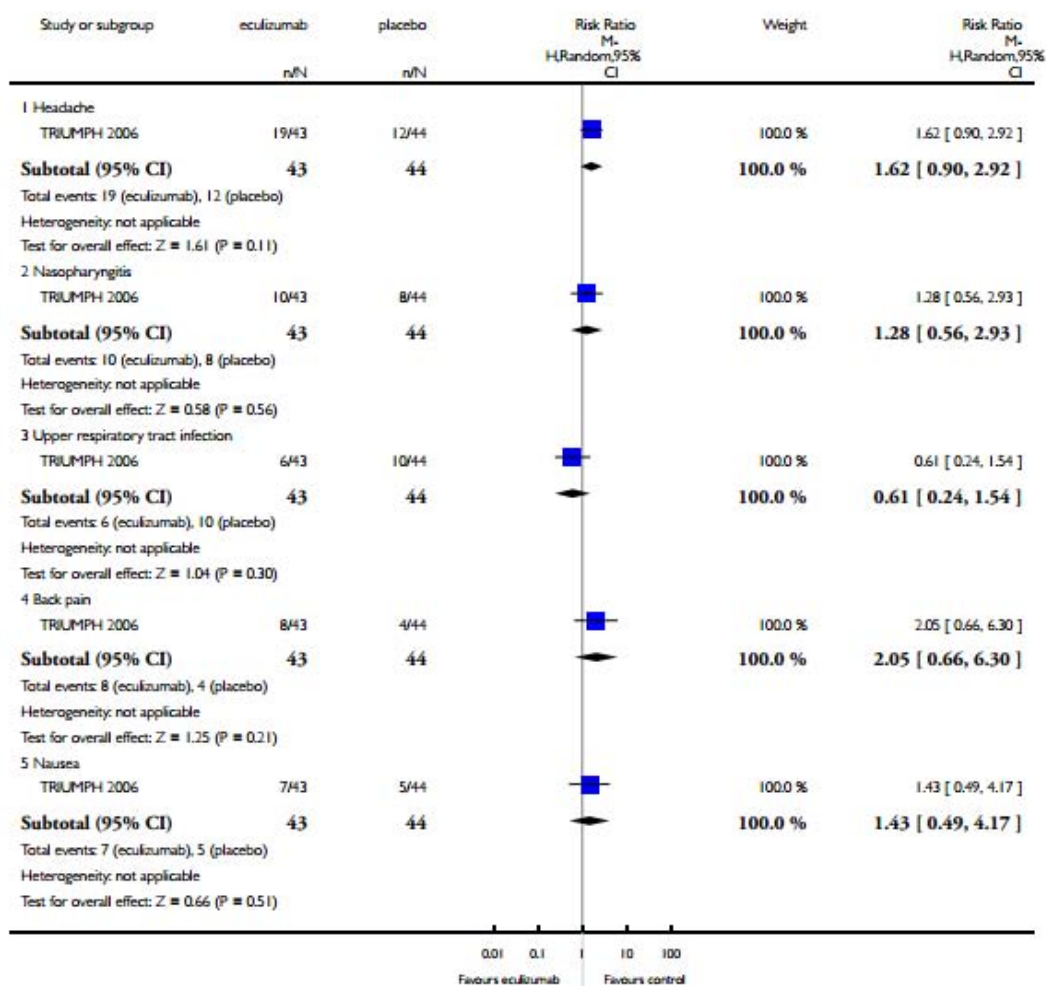


Analysis 1.4. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 4 Adverse event (most frequent).

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 4 Adverse event (most frequent)

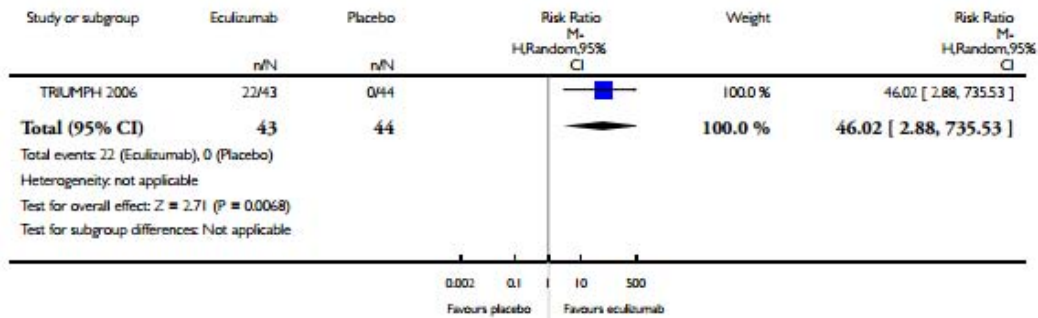


Analysis 1.5. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 5 Transfusion independence.

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 5 Transfusion independence

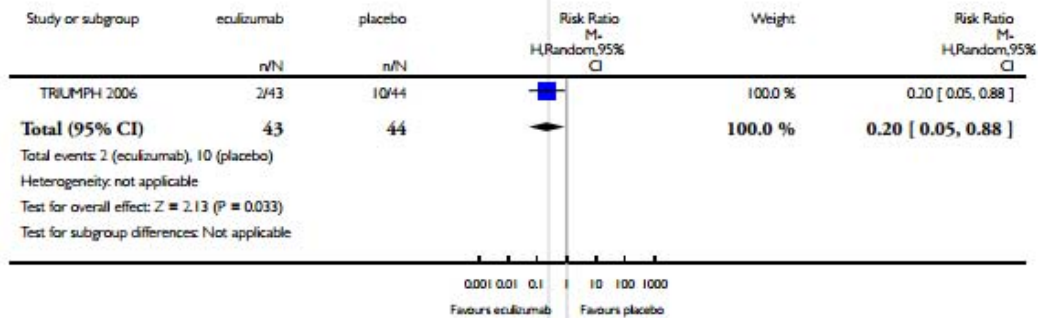


Analysis 1.6. Comparison 1 Eculizumab versus placebo, Outcome 6 Withdrawal for any reason.

Review: Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Comparison: 1 Eculizumab versus placebo

Outcome: 6 Withdrawal for any reason



Appendix 1. Medical glossary

Medical term	Definition	Source
Allogeneic stem cell transplantation	The transfer of stem cells from one individual to another within the same species or between species, or transfer within the same individual. The source and location of the stem cells determines their potency or pluripotency to differentiate into various cell types	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Abnormal karyotype	A variation from the normal set of chromosomes characteristic of a species	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Aerolysin Proaerolysin	A bacterial protein that binds selectively to GPI-APs. Protoxin secreted by the bacterium <i>Aeromonas hydrophila</i> . The GPI-anchored proteins serve as the receptor for this channel-forming toxin. The toxin does not bind to PNH cells, because they are deficient in GPI-anchored proteins	Parker 2005 Brodsky 2008a
Bone marrow	The soft tissue filling the cavities of bones. Bone marrow exists in two types, yellow and red. Yellow marrow is found in the large cavities of large bones and consists mostly of fat cells and a few primitive blood cells. Red marrow is a hematopoietic tissue and is the site of production of erythrocytes and granular leukocytes. Bone marrow is made up of a framework of connective tissue containing branching fibers with the frame being filled with marrow cells	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Cognate protein	Protein that possesses a glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment signal and is destined to be attached to the cell membrane by a GPI anchor	Brodsky 2008a
Complement	Serum glycoproteins participating in the host defense mechanism of complement activation that creates the complement membrane attack complex	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh

(Continued)

CD55	Cell-surface GPI-anchored protein that blocks C3 convertase. Its deficiency in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes is partly responsible for their increased susceptibility to complement-mediated intravascular hemolysis	Brodsky 2008a
CD59	GPI-anchored protein that normally functions to regulate formation of the membrane attack complex by interfering with its assembly	Brodsky 2008a
Chronic nonmalignant	Condition is not related to cancer	
Cytokine	Nonantibody proteins secreted by inflammatory leukocytes and some nonleukocytic cells, that act as intercellular mediators. They differ from classical hormones in that they are produced by a number of tissue or cell types rather than by specialized glands. They generally act locally in a paracrine or autocrine rather than endocrine manner	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Erythroid cells	The series of cells in the red blood cell lineage at various stages of differentiation	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Fluorescently labelled aerolysin (FLAER)	When used for flow cytometric analysis, leukocytes that express GPI-APs bind the fluorescently labelled reagent. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leukocytes do not bind FLAER because they do not express GPI-APs. Therefore, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria leukocytes are identified in the flow cytometric histogram as a population of cells with absent or dim fluorescence	Parker 2005
Gene	A DNA sequence in a chromosome which contains the code for a protein and which functions as a template to produce mRNA	Mummery 2011
Glycosyl phosphatidylinositol-anchored proteins (GPI-APs)	Highly evolutionarily conserved glycolipid moiety comprising a molecule of phosphatidylinositol, a glycan core containing 3 mannoses, and an ethanolamine phosphate that tethers certain proteins (eg. CD55 and CD59) to the cell membrane	Brodsky 2008a

(Continued)

Haptoglobin	Plasma glycoproteins that form a stable complex with hemoglobin to aid the recycling of heme iron. They are encoded in man by a gene on the short arm of chromosome 16	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Hemolysis	The destruction of erythrocytes by many different causal agents such as antibodies, bacteria, chemicals, temperature, and changes in tonicity	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Hemoglobinuria	The presence of free hemoglobin in the urine, indicating hemolysis of erythrocytes within the vascular system. After saturating the hemoglobin-binding proteins (haptoglobins), free hemoglobin begins to appear in the urine	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Hyperplasia	An increase in the number of cells in a tissue or organ without tumor formation. It differs from hypertrophy, which is an increase in bulk without an increase in the number of cells	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Karyotype	The full set of CHROMOSOMES presented as a systematized array of METAPHASE chromosomes from a photomicrograph of a single CELL NUCLEUS arranged in pairs in descending order of size and according to the position of the CENTROMERE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Karyotyping	Mapping of the karyotype of a cell	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Lysis	<i>/ly-sis/ (li' sis)</i> 1. destruction or decomposition, as of a cell or other substance, under influence of a specific agent. 2. mobilization of an organ by division of restraining adhesions. 3. gradual abatement of the symptoms of a disease	http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/
Lytic	Any agent causing destruction or dissolution of a cell or molecule. Cell lysis is frequently caused by a lysin. <i>lytic, adj</i>	http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/
Membrane attack complex	Comprises C5b, C6, C7, C8, and multiple units of C9. These terminal complement proteins form a channel that causes cell lysis A product of complement activation cas-	Brodsky 2008a http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh

(Continued)

	cade, regardless of the pathways, that forms transmembrane channels causing disruption of the target cell membrane and cell lysis. It is formed by the sequential assembly of terminal complement components (complement C5B; complement C6; complement C7; complement C8; and complement C9) into the target membrane. The resultant C5b-8-poly-C9 is the "membrane attack complex" or MAC	
Monoclonal antibody	Antibodies produced by a single clone of cells	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Neisseria meningitidis	A species of gram-negative, aerobic bacteria. It is a commensal and pathogen only of humans, and can be carried asymptotically in the nasopharynx. When found in cerebrospinal fluid it is the causative agent of cerebrospinal meningitis (meningitis, meningococcal). It is also found in venereal discharges and blood. There are at least 13 serogroups based on antigenic differences in the capsular polysaccharides; the ones causing most meningitis infections being A, B, C, Y, and W-135. Each serogroup can be further classified by serotype, serosubtype, and immunotype	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Phosphatidylinositol glycan class A (PIGA) gene	One of more than 20 genes required for the biosynthesis of GPI anchors. The PIGA gene is required for the first step in the pathway; mutations of this gene lead to a marked deficiency in or absence of all GPI-anchored proteins. All patients with PNH to date have been found to harbor clonal PIGA mutations	Brodsky 2008a
Reticulocytosis	An increase in circulating reticulocytes, which is among the simplest and most reliable signs of accelerated erythrocyte production. Reticulocytosis occurs during active blood regeneration (stimulation of red bone marrow) and in certain types of anemia, particularly congenital hemolytic anemia	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh
Splanchnic circulation	The circulation of blood through the blood vessels supplying the abdominal viscera	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh

(Continued)

Stem cells	A cell that can self renew and differentiate into one or more cell types	Mummery 2011
------------	--	--------------

Appendix 2. CENTRAL search strategy

ID	Search	Results
#1	(eculizumab*)	30
#2	soliris*	4
#3	alexion*	5
#4	5G1*	1
#5	anti-C5* or antiC5*	4
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	37
#7	#6 in Trials	29

Appendix 3. Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <15 May 2014>, Ovid MEDLINE(R) 1946 to 15 May 2014 search strategy

- 1 eculizumab\$.rw,kf,ot,nm. (336)
- 2 soliris\$.rw,kf,ot. (9)
- 3 alexion\$.rw,kf,ot. (13)
- 4 5G1-1.rw,kf,ot. (1)
- 5 (anti-C5\$ or antiC5\$).rw,kf,ot,nm. (334)
- 6 "5G1.1".rw,kf,ot. (13)
- 7 or/1-6 (649)
- 8 randomized controlled trial.pt. (338871)
- 9 controlled clinical trial.pt. (85068)
- 10 randomi?ed.ab. (305903)
- 11 placebo.ab. (140115)
- 12 clinical trials as topic.sh. (162062)
- 13 randomly.ab. (187671)
- 14 trial.ti. (109374)
- 15 or/8-14 (832422)
- 16 humans.sh. (12546056)
- 17 15 and 16 (718638)
- 18 7 and 17 (55)

Appendix 4. PubMed 30.01.2013

Search	Query	Items found
#2	Search ((eculizumab [tiab] AND pubstatusaheadofprint)	6
#1	Search ((eculizumab [tiab] NOT MEDLINE [sb]))	59

Appendix 5. EMBASE search strategy

#	Searches
1	'ECULIZUMAB'/de
2	soliris*:ab,ti
3	alexion*:ab,ti
4	allogen*:ab,ti
5	5G1*:ab,ti
6	anti-C5*:ab,ti OR antiC5*:ab,ti
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp
9	random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR trial:ti OR (doubl* NEXT/1 blind*):ab,ti
10	#8 OR #9
11	'animal'/de OR 'animal experiment'/de OR 'nonhuman'/de
12	'human'/de
13	#11 OR #12
14	#11 NOT #13
15	#10 NOT #14
16	#7 AND #15

Appendix 6. LILACS search strategy

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>

eculizumab\$ OR soliris\$ OR alexion\$ OR 5G1-1\$ OR 5G1.1\$ OR anti-C5\$ OR antiC5\$

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Arturo Martí-Carvajal conceived and drafted the protocol with comments from Vidhu Anand, Andrés Felipe Cardona and Ivan Solà.

Arturo Martí-Carvajal, Vidhu Anand, Andrés Felipe Cardona and Ivan Solà contributed to the conducting of the review and have provided relevant contributions to its discussion and conclusions. Arturo J Martí-Carvajal and Ivan Solà rated the quality of evidence and provided the final discussion about the findings of the review.

Arturo Martí-Carvajal is the guarantor of this Cochrane review.

DECLARATIONS OF INTEREST

In 2004 and 2007 Arturo Martí-Carvajal was employed by Eli Lilly to run a four-hour workshop on 'How to critically appraise clinical trials on osteoporosis and how to teach this'. This activity was not related to his work with The Cochrane Collaboration or any Cochrane review.

Vidhu Anand: none known

Andrés Felipe Cardona: none known

Ivan Solà: none known

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- No sources of support supplied

External sources

- Iberoamerican Cochrane Center, Spain.

Academic

- Cochrane Hematological Malignancies Group, Germany.

Academic

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

* In the review protocol we stated that trials with an unclear or high risk of bias in any of the assessed domains would be rated as a trial at high risk of bias. We changed this for a pragmatic approach focusing on generation of allocation sequence, incomplete outcome data, and selective reporting bias.

* We added an amendment to the assessment of heterogeneity in the 'Data synthesis' section. We would report fixed- and random-effects models with relevant I^2 values.

* Due to the inclusion of a unique study in the review, we reported the outcomes of this trial in the 'Summary of findings' (SoF) table. We maintained the most important patient outcomes planned at the protocol stage, and added fatigue, transfusion independence and withdrawal for any reason. We planned to include at the protocol stage the following outcomes but they were not reported in the final

version of the SoF table: any fatal or nonfatal thrombotic event; transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia; and development and recurrence of aplastic anemia on treatment.

* For missing data we changed the initially planned approach (worst- and best-case scenarios), for another that allowed us to assess this issue more pragmatically.

INDEX TERMS

Medical Subject Headings (MeSH)

Antibodies, Monoclonal, Humanized [*therapeutic use]; Clinical Trials, Phase III as Topic; Hemoglobinuria, Paroxysmal [*drug therapy]; Multicenter Studies as Topic; Randomized Controlled Trials as Topic

MeSH check words

Humans