



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/19112014

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014

El Síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la triada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT). La mayoría de los casos de SHU (aproximadamente 90%) se asocian con la infección entérica de bacterias productoras de toxina Shiga, siendo la más frecuente la infección por *E. coli* serotipo O157:H7 Shiga (STEC: Shiga Toxin Escherichia Coli), o más raramente por otros gérmenes productores de verotoxina (VTEC), dando lugar a lo que se conoce como SHU típico o STEC (VTEC)-SHU. Por contraposición, se denomina SHU atípico (SHUa) a todo cuadro de SHU no causado por STEC. Esto incluye formas de SHUa primario o genético causado por desregulación del sistema del complemento, y también formas de SHUa secundario a múltiples causas. En la actualidad, la mayoría de los autores utilizan la denominación SHUa para designar únicamente al SHUa mediado por complemento (1). El SHUa es una enfermedad muy rara con una prevalencia estimada aunque aproximada de 1 caso por 100.000 habitantes (2,3). En un estudio multicéntrico internacional de SHUa se ha observado una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes de entre 0 y 18 años (4).

El mecanismo patogénico parece depender de un estímulo (por ejemplo una infección respiratoria alta), que causa la activación continua de la vía alternativa del complemento en un individuo susceptible por mutaciones genéticas o anticuerpos anti-proteínas del complemento. Generalmente la triada clínica se precede de un periodo prodrómico de malestar, fiebre, dolor abdominal, náuseas o vómitos, aunque el diagnóstico sólo se suele establecer cuando aparece la triada clásica. El inicio de la clínica suele ser abrupto, aunque en un 20% de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses) con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada (4).

El paciente puede presentar de forma permanente un estado inflamatorio y trombótico crónico caracterizado por la activación endotelial y plaquetaria con elevado riesgo de trombosis, insuficiencia renal crónica y otras manifestaciones graves de MAT (fenómenos isquémicos, miocardiopatía, vasculopatía difusa, manifestaciones neurológicas, etcétera).

El curso clínico depende del componente del complemento afecto, ya que mientras pacientes con mutaciones en el factor H, el factor I o ganancia de función de C3 y CFB presentan un riesgo elevado de insuficiencia renal terminal o muerte en el primer episodio o tras un periodo de 3 a 5 años, los pacientes pediátricos afectados de mutaciones en la proteína cofactor de membrana presentan un curso más favorable (5, 6). Sin embargo, es importante destacar que la mortalidad en pacientes pediátricos es superior a la observada en adultos.

Las opciones terapéuticas son limitadas, basadas inicialmente en medidas de soporte y plasmaféresis o infusión de plasma si esta no está disponible; aunque no existen datos de ensayos clínicos que avalen el uso de estas. Se trata de procedimientos complejos, no carentes de complicaciones como infecciones, trombosis, reacciones alérgicas, etc, que en ocasiones debe mantenerse de forma prolongada; aunque la desventaja más importante de este tratamiento es la moderada y variable respuesta hematológica y la mala respuesta a nivel renal que consigue, que depende en gran medida del componente del sistema alternativo del complemento afecto (7). En casos refractarios es preciso recurrir al trasplante renal o hepático-renal, aunque las recidivas suelen ocasionar fallo del trasplante en un porcentaje muy elevado de pacientes (tasa global de recurrencia del SHUa en el riñón trasplantado del 60%, con una supervivencia del injerto a los 5 años del 30%). La recurrencia post-trasplante no suele responder al tratamiento con plasma habitualmente, y en conjunto el mal pronóstico con frecuencia contraindican el trasplante renal (7).

ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína C5 del complemento. Se trata de una inmunoglobulina IgG2/4 kappa que consta de regiones constantes humanas y regiones murinas determinantes de complementariedad unidas a regiones ligeras y pesadas variables. Se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, inhibiendo su escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal.

Ha sido autorizado en hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y en SHUa.

Eculizumab se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión de 300 mg (10 mg/ml; vial de 30 ml). Debe diluirse hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml, utilizándose como diluyente cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) solución para inyección o solución glucosada al 5%.

La pauta posológica para pacientes adultos en el SHUa (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento. La dosis es mayor a la autorizada en HPN, ya que se ha observado hemólisis e inhibición incompleta del complemento en pacientes con HPN. El límite de 35 µg/ml se ha considerado el umbral para bloquear la activación del complemento, ya que las concentraciones de C5 pueden oscilar entre 70 y 90 µg/ml (eculizumab se une a dos moléculas de complemento). La concentración diana es por tanto más elevada (50 µg/ml).

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administran 900 mg de eculizumab en perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administran 1.200 mg de eculizumab en perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguidos de 1.200 mg de eculizumab en perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

En pacientes SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de eculizumab es:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Para pacientes adultos y pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de eculizumab en caso de tratamiento concomitante con plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco.

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada unidad de plasma infundida	60 minutos antes de cada unidad de plasma fresco infundido

El tratamiento dentro de los ensayos clínicos, se administró de forma prolongada (8).

Eficacia

Para evaluar la eficacia de eculizumab en el tratamiento del SHUa en la evaluación inicial de esta indicación se utilizaron datos de 37 pacientes procedentes de dos ensayos clínicos fase II, prospectivos, abiertos, con un único brazo de tratamiento (C08-002A/B y C08-003A/B). También se recogieron los datos retrospectivamente de 30 pacientes tratados con eculizumab fuera de ensayos clínicos (C09-001r).

Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos y adolescentes (>12 años que pesaban más de 40 kg). Los ensayos clínicos estaban dirigidos a poblaciones con características basales y evolución diferentes. En el primero se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico o en recaída, con MAT e insuficiencia renal, resistentes o intolerantes a los tratamientos con plasma; mientras que el segundo reclutó pacientes con SHUa en los que la MAT se había podido controlar mediante terapia plasmática de manera crónica.

No se exigía la presencia de mutaciones determinadas siempre que clínicamente los pacientes fuesen diagnosticados de SHUa (es decir se excluyesen otras etiologías como *E coli*, tóxico...). Todos los pacientes incluidos en ambos ensayos prospectivos tenían un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5%.

Los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir eculizumab o en caso de requerir tratamiento previo a la finalización del periodo de vacunación, recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. En todos los ensayos, la dosis de eculizumab fue la recomendada en ficha técnica.

Las variables de eficacia principales fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde la situación basal y la normalización hematológica en el ensayo C08-002A/B y el estado libre de MAT en el ensayo C08-003A/B (definido como ausencia durante al menos 12 semanas de: disminución en el recuento de plaquetas de > 25% respecto al valor basal, tratamientos plasmáticos o nueva diálisis) y la normalización hematológica. Como variables de evaluación adicionales se incluyeron la tasa de intervención para la MAT, la respuesta completa de la MAT, los cambios en la LDH, la función renal y la calidad de vida. Las intervenciones para la MAT se definieron como plasmaféresis (PF) / Recambio plasmático (RP) / Infusión plasma fresco (IPF) o nueva diálisis por paciente/día. La normalización hematológica se definió como la normalización del recuento de plaquetas y de los niveles de LDH de manera sostenida mediante ≥2 mediciones consecutivas durante ≥4 semanas. La respuesta completa de la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción ≥25% de la creatinina sérica de forma sostenida en ≥2 mediciones consecutivas durante ≥4 semanas.

Los pacientes SHUa de ambos ensayos recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo de

tratamiento, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento como parte de un estudio de extensión, siendo la mediana de duración del tratamiento inicial de 64-62 semanas (rango de 2 semanas a 90 semanas en el primer estudio; 26-74 semanas en el segundo).

En el ensayo C08-002A/B, 14/17 pacientes (82%) presentaron una normalización del recuento plaquetario de forma sostenida tras 26 semanas de tratamiento y 16/17 (94%) tuvieron un recuento mayor de 150.000 plaquetas/mm³. 13/17 pacientes presentaron además normalización hematológica tuvieron o no mutaciones de factores de regulación del complemento o anticuerpos anti factor H. Estos resultados fueron significativos (ANOVA, cambio respecto a los valores basales). También hubo mejoría en la tasa de MAT y en los parámetros de calidad de vida.

Durante el tratamiento con eculizumab mejoró la tasa de filtración glomerular estimada. Cuatro de los cinco pacientes en el ensayo C08-002A/B, que requerían de diálisis a la entrada en el ensayo, suspendieron esta durante el tratamiento con eculizumab, mientras que un paciente la inició en la semana 64.

Existen datos recientes procedentes del congreso anual de la Sociedad Americana de Nefrología en forma de resumen (9) que describen los datos de 13 de los 17 pacientes incluidos inicialmente en el estudio. La mediana de duración de tratamiento para esta actualización fue de 100 semanas (rango de 2 a 186). Cinco pacientes continuaron en tratamiento durante un periodo superior a las 130 semanas. Los datos de esta actualización apoyan los resultados iniciales del estudio, quedando todos ellos recogidos en las tablas 1 y 2.

En el ensayo C08-003A/B, 16/20 pacientes (80%) confirmaron el estado libre de eventos de MAT en la semana 26, que se mantuvo hasta la 40. 18/20 pacientes (90%) presentaron normalización hematológica. Todos los pacientes presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal, mejoró la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) y ningún paciente requirió una nueva diálisis o tratamiento plasmático.

Procedentes del Congreso Anual de la Sociedad Americana de Nefrología, se han comunicado también los datos en forma de resumen con un seguimiento a tres años (10). La mediana de duración de tratamiento de eculizumab fue de 156 semanas (26-176). La mejoría en la función hematológica se mantuvo a los tres años (tablas 3 y 4).

En ambos ensayos se observaron efectos similares en pacientes SHUa en tratamiento con eculizumab, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores de la regulación del complemento.

En el estudio C09-001r se incluyeron un total de 30 pacientes, de los cuales 15 eran pacientes pediátricos (2 meses a 12 años). En conjunto, los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes. Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con eculizumab.

Además, recientemente se presentaron en este mismo congreso anual de la Sociedad Americana de Nefrología en forma de resumen los resultados de los ensayos clínicos C10-003 (11) y del C10-004 (12), que actualmente se encuentran en evaluación. El primero, se trata de un ensayo clínico fase 2, no controlado, prospectivo en pacientes pediátricos. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes libre de MTA en la semana 26 (definida como la normalización de la LDH, recuento plaquetario y mejoría de la creatinina ≥ al 25%). Se incluyeron 22 pacientes (rango de edad: 1 mes a 17 años). En la mayoría de los casos se trataba de pacientes de reciente diagnóstico (73%). Un 50% de los pacientes precisaban diálisis en el momento basal y un 82% presentaban TFG ≤60

mL/min/1,73m². En la semana 26 el 64% de los pacientes cumplieron la variable primaria, 82% pudieron interrumpir la diálisis y ninguno de los pacientes que no la requería al inicio del estudio la precisó durante este. Todos los pacientes que habían iniciado tratamiento plasmático pudieron interrumpirlo.

El segundo de estos nuevos ensayos, el C10-004 (12), es un nuevo fase 2, no controlado, que incluyó pacientes ≥ 18 años con SHUa que podían haber recibido tratamiento previo con terapias plasmáticas aunque en esta ocasión no era un requisito para la inclusión en el estudio. La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la MAT en la semana 26. Se incluyeron 41 pacientes, de los cuales 30 habían sido diagnosticados recientemente (mediana desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 2 semanas). Seis pacientes no habían recibido tratamiento plasmático durante el episodio objeto de estudio. En la semana 26, un 73% de los pacientes cumplieron el objetivo primario. Un 59% de los pacientes (24/41 pacientes) requerían diálisis en el momento basal, y la mayoría (20 pacientes, 83%), la habían podido interrumpir en la semana 26. La mejoría media de TFG fue de 26,1 mL/min/1,73 m² (IC 95%: 19,8; 32,4; P<0,0001). Dos pacientes que no precisaban diálisis al inicio del tratamiento la requirieron a lo largo del estudio.

En los ensayos clínicos realizados mencionados más arriba, el tratamiento se mantuvo de forma prolongada. Sin embargo, existen datos recientemente presentados en forma de resumen (13), de un estudio unicéntrico independiente en el que en un intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes, minimizar el riesgo de reacciones adversas, reducir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y minimizar el coste del tratamiento, se interrumpió el tratamiento a los pacientes en remisión estable tratados con eculizumab, realizándose un seguimiento estrecho de microhematuria en tira reactiva en domicilio 3 veces por semana. Durante un periodo acumulativo de 59 meses, 3 de los 11 pacientes que interrumpieron el tratamiento recayeron. Las recaídas ocurrieron precozmente (2 meses), y tras reintroducir el tratamiento los pacientes experimentaron una recuperación completa y una normalización de la creatinina.

Seguridad

Los datos de seguridad del medicamento en esta indicación se basaban en los de 37 pacientes incluidos en ensayos clínicos y los 30 del estudio retrospectivo; a los que se unen ahora los 41 procedentes del estudio C-10-004. Además, se dispone de los datos de eculizumab en HPN.

En los estudios iniciales de la indicación que nos ocupa, prácticamente todos los pacientes tratados con eculizumab presentaron un acontecimiento adverso (AA), de los que un 43% fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador. 54% de los pacientes presentaron un AA grave (AAG) en los dos primeros estudios, 5 de ellos en relación con infecciones (dos infecciones respiratorias de vías altas, infección por varicela, gastroenteritis y diarrea por *C difficile* y 5 presentaron un AAG relacionado con el tratamiento. Hubo tres AAG relacionados con el Sistema Nervioso Central (crisis convulsiva, leucoencefalopatía e hipertensión). Los 4 AAG relacionados con el fármaco fueron hipertensión (HTA) acelerada, hipertensión y peritonitis. También hubo dos AAG de origen cardiogénico (bradicardia y derrame pericárdico).

Un 73% de los pacientes presentaron trastornos gastrointestinales, siendo los más frecuentes diarrea (32%), vómitos (22%), náusea (19%), y dolor abdominal (11%). Otros acontecimientos adversos frecuentes fueron cefalea (30%), anemia (24%) e hipertensión (24%). Se detectaron infecciones en 65% de los pacientes (rinofaringitis 22%, infección respiratoria de vías altas

19% e infección del tracto urinario (ITU) (16%). Alteraciones generales y del sitio de administración en 51%. Alteraciones del sistema musculoesquelético y del sistema nervioso en 41%. Alteraciones vasculares en 41%, alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas en 30%.

En el estudio retrospectivo, 22/30 pacientes experimentaron un AA. 57% presentaron infecciones, siendo las más frecuentes las infecciones de vías aéreas superiores, rinofaringitis y gripe, trastornos gastrointestinales en el 40% de los pacientes, siendo los más frecuentes diarrea (27%) y vómitos (23%). También se detectó dolor abdominal (10%), trastornos del estado general (37%), tos (23%) y congestión nasal (13%).

El perfil de AA de eculizumab en HPN es similar (los más frecuentes fueron las infecciones, cefalea, náuseas, estreñimiento, mialgias, dolor en extremidades, dolor cervical, fiebre, astenia, síndrome pseudogripal y epistaxis).

Aunque no hubo muertes en los ensayos clínicos tras el seguimiento inicial, sí ocurrieron en los pacientes cuyos datos se recogieron para el estudio retrospectivo (una muerte en una paciente de 13 años secundaria a una angioplastia carotídea con disección secundaria, y un paciente de 47 años, con disfunción multiorgánica por reacción injerto contra huésped. Además, se notificó una muerte no relacionada con el eculizumab en la extensión del estudio C08-003).

En cuanto a las infecciones por *N meningitidis*, no hubo casos en los ensayos clínicos, aunque sí casos postautorización. En el estudio C10-004, se detectaron dos casos de infección meningocócica, pese a lo cual uno de los pacientes continuó en tratamiento.

La hipertensión es consecuencia de la insuficiencia renal progresiva, y el 89% de los pacientes estaban en tratamiento antihipertensivo previo a la inclusión. En los pacientes con HPN, se han detectado reducciones significativas de tensión arterial diastólica (TAD) y tensión arterial sistólica (TAS), en probable relación con la inhibición del complemento y el consecuente aumento de óxido nítrico (NO). En los ensayos clínicos que nos ocupan, un 35% experimentó un AA relacionado con la HTA, incluyendo 6 AAG. La mayoría de estos AA fueron considerados no relacionados con la medicación de estudio, aunque dos casos de HTA acelerada y un caso de HTA grave fueron consideradas relacionadas con el medicamento. No hubo aumentos de las enzimas hepáticas durante el tratamiento.

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos parece similar al de la población adulta, con algunas particularidades (mayor incidencia de fiebre, taquicardia, eventos oculares y diarrea).

El 41% de los pacientes habían padecido un trasplante renal antes de entrar en el estudio, sin que se detectaran cambios en el estado del trasplante durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

Para la autorización de la indicación de eculizumab en el SHUa se realizaron inicialmente dos ensayos clínicos no aleatorizados y un estudio retrospectivo. El número total de pacientes incluidos en los ensayos clínicos fue de 37. Los dos ensayos estaban dirigidos a poblaciones con diferente tiempo de evolución de la enfermedad, el C08-002A/B a pacientes refractarios a tratamientos plasmáticos y el C08-003A/B a pacientes en fase crónica sometidos a tratamientos plasmáticos. Actualmente se encuentran en evaluación los datos de un estudio posterior de diseño similar si bien los pacientes presentaban un diagnóstico reciente de SHUa. También se está evaluando un ensayo clínico en pacientes pediátricos.

La bajísima prevalencia de la enfermedad hace imposible la realización de ensayos clínicos controlados al uso. Los datos del primer ensayo (C08-002A/B) revelaron un aumento significativo del recuento plaquetario y una mejoría de la función renal durante el tratamiento, que además se mantuvo en el tiempo. También se detectó normalización hematológica en un porcentaje elevado de pacientes. Los resultados de variables secundarias fueron concordantes (normalización de LDH, tasa de intervención para la MAT, mejoría de función renal etc...).

En cuanto al segundo estudio, el 003, también se detectaron mejoría en la tasa de intervención de MAT de forma sostenida y de normalización hematológica, así como del resto de variables secundarias (similares a las del estudio 002).

Asimismo, se demostró beneficio en los pacientes sobre los que se recabaron datos para el estudio retrospectivo C09-001. En este estudio se incluyó un porcentaje significativo de pacientes pediátricos. Este hecho es especialmente relevante, pues la enfermedad es más prevalente en niños y es en este grupo de pacientes en los que puede considerarse más necesario.

Datos recientes de los dos últimos ensayos clínicos realizados desde la autorización de la indicación de SHUa complementan los resultados de los primeros, en pacientes pediátricos y en pacientes con diagnóstico reciente de SHUa que podían o no haber recibido tratamiento previo con tratamientos plasmáticos. Los resultados en estas dos poblaciones son concordantes con los hallazgos previos y demuestran un beneficio clínico como tratamiento del brote agudo.

En cuanto al perfil de seguridad no parece especialmente desfavorable, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad de la que se trata. Los AA más frecuentes fueron infecciones menores, síntomas generales y digestivos, y otros en los que es difícil discriminar si se trata de empeoramiento de síntomas basales como el agravamiento de la hipertensión, alteraciones hematológicas, insuficiencia renal etc. Los acontecimientos adversos graves se relacionaron con el sistema inmune, especialmente las infecciones graves que se produjeron en 5 pacientes.

Hasta la autorización de eculizumab no existía ningún medicamento autorizado en una enfermedad como el SHUa. Los pacientes debían ser tratados con medidas de soporte y tratamiento plasmático (1,4). Recientemente se ha llevado a cabo una revisión del tratamiento recibido por 71 pacientes pediátricos antes de la autorización de eculizumab. A pesar del tratamiento con plasma, al mes de la enfermedad un 17% de los niños permanecía en diálisis, un 17% no habían alcanzado la remisión hematológica, y un 32% presentaron complicaciones relacionadas con el acceso central necesario para la realización de plasmaféresis (19). El uso de estos tratamientos tampoco se basa en ensayos clínicos sino en la experiencia y en las opiniones de expertos (14,15,16). Se trata de procedimientos que debían realizarse inicialmente de forma diaria. Son complejos, costosos, sujetos a complicaciones, y no podían evitar que un elevado porcentaje de pacientes se viera abocado a diálisis o trasplante renal, procedimientos igualmente complejos y con complicaciones inherentes. Además, no existen datos sobre la magnitud del beneficio de los tratamientos plasmáticos a largo plazo; ya que de hecho, la activación del complemento parece persistir tras estos, al igual que tras el trasplante renal. La mejoría de la MAT parece ser exclusivamente transitoria, siendo el riesgo de recurrencia del 50-100 % tras el trasplante, y la pérdida del injerto del 80-90 % cuando esto sucede con independencia de que los pacientes reciban o no plasmaterapia (7). Se recomendaba igualmente la realización de tratamientos plasmáticos preventivos (17), aunque la recurrencia post-trasplante no parece responder al tratamiento plasmático y suele conllevar la rápida pérdida del injerto en una gran mayoría de los pacientes.

Es innegable por tanto que nos encontramos en una situación que requiere de tratamientos adicionales, y que los datos del desarrollo de eculizumab en esta indicación se encuentran condicionados por la bajísima prevalencia de la enfermedad. Debe reconocerse que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con el mejor tratamiento disponible carecería de la potencia estadística necesaria para encontrar diferencias significativas. En este mismo sentido, debe tomarse en consideración el curso progresivo y predecible de la enfermedad en caso de no instaurarse tratamiento.

La ausencia de brazo control determina igualmente la selección de las variables y el análisis estadístico con medidas repetidas; si bien debe reconocerse que las variables pueden considerarse clínicamente relevantes e indicadoras de beneficio clínico; especialmente la tasa de procedimientos para la MAT, al igual que el porcentaje de pacientes implicados. Además, se ha demostrado beneficio en una variable de indudable beneficio clínico en enfermedades de estas características, la calidad de vida, aun teniendo en cuenta que se trata de un estudio abierto sin brazo control con las implicaciones que esto supone. En este sentido es necesario mencionar que las variables principales son lo suficientemente objetivas y no están sujetas a los sesgos inherentes a los estudios abiertos.

Eculizumab puede considerarse un nuevo estándar de tratamiento para pacientes con un episodio agudo de MAT causado por SHUa debido a su capacidad de detener la activación desregulada de la vía alternativa del complemento, evitando así la microangiopatía y preservando la función renal de los pacientes afectos. En este sentido, pacientes que presentan un primer episodio de MAT por SHUa sin una franca mejoría de la función renal durante los tratamientos plasmáticos iniciales, pacientes con recaídas por SHUa y pacientes no tributarios a realizar terapia plasmática por problemas en accesos vasculares (1, 14), pueden verse beneficiados del uso de eculizumab. Algunos autores incluso recomiendan su uso precoz en pacientes con alto riesgo de recidiva tras el trasplante (4).

En cuanto a la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes estabilizados, si bien los datos recogidos en los estudios son escasos y aunque en los ensayos clínicos realizados el tratamiento se empleó de forma prolongada, recientemente se han presentado datos en forma de resumen en el Congreso Nacional de la ASN, en los que se evaluó la interrupción del tratamiento en pacientes con enfermedad estable. La monitorización se realizó de forma exhaustiva (incluyendo la realización de tiras reactivas en domicilio), la mayoría de los pacientes no recayeron y los que lo hicieron presentaron una buena respuesta a la reintroducción del tratamiento. Por tanto, la interrupción del tratamiento con eculizumab deberá ser contemplada de manera individualizada considerando el beneficio esperado en cada paciente (especialmente en pacientes con predisposición genética de elevado riesgo de recidiva, historia de recurrencias precoces y graves) frente el riesgo de mantener el tratamiento de manera prolongada pese a tener un buen control del SHUa.

CONCLUSIÓN

El SHUa es una enfermedad grave con un curso desfavorable en la mayoría de ocasiones. El tratamiento con eculizumab puede mejorar o estabilizar la función renal, los parámetros hematológicos y los síntomas sistémicos (calidad de vida). Los resultados son convincentes, por su magnitud y robustez, en una población con una enfermedad grave, de incierto pronóstico y carente de alternativas farmacológicas de tratamiento.

El objetivo principal del tratamiento sería disminuir la mortalidad relacionada con SHUa y evitar el desarrollo de

insuficiencia renal terminal, por lo que su uso estaría indicado fundamentalmente durante el episodio agudo de microangiopatía trombótica en los siguientes casos:

- **Pacientes adultos que presentan un primer episodio de SHUa:** una vez se haya confirmado el diagnóstico, salvo en aquellos casos en los que se observe una franca mejoría de la función renal con las primeras sesiones de terapia plasmática administrada desde el momento de la admisión hasta la confirmación diagnóstica de SHUa. Si durante este intervalo de tiempo, y a pesar de la terapia plasmática (TP), se observara un rápido deterioro de la función renal, **podría iniciarse tratamiento con eculizumab según criterio clínico**, que debería reconsiderarse tras el diagnóstico de confirmación.
- **En el episodio de debut en pacientes pediátricos** se recomienda seguir la misma pauta de actuación anterior, siempre que, a criterio clínico, la TP sea factible. **En caso contrario podrá iniciarse tratamiento con eculizumab**, que deberá reconsiderarse tras disponer de todos los elementos necesarios para el diagnóstico de certeza.
- **Pacientes adultos y niños ya diagnosticados de SHUa que presenten un nuevo episodio.** En pacientes que hayan respondido previamente de forma satisfactoria a la TP con un periodo prolongado libre de recidiva, podría valorarse el uso de TP.
- **El uso de eculizumab puede considerarse en pacientes candidatos a trasplante renal con alto riesgo de recidiva.** La estimación del riesgo deberá realizarse individualmente, teniendo siempre en cuenta, entre otros factores, el tipo de mutación presente en cada paciente (las mutaciones de factor H, gen CFH/CFHR1 híbrido anormal y mutación ganancia de función de C3 se asocian con un riesgo particularmente elevado de recidiva).

Una vez estabilizado el paciente, la interrupción del tratamiento con eculizumab deberá ser contemplada de manera individualizada en función de la mutación existente y la evolución clínica de cada enfermo, valorando el balance beneficio-riesgo de mantener o retirar el tratamiento.

Sería deseable que el tratamiento con eculizumab pudiese ser evaluado caso por caso y quedase restringido a unidades con experiencia.

REFERENCIAS

1. Loirat. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60. 2011-2013 Nov 15. Disponible en <http://www.ojrd.com/content/6/1/60>
2. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med 2009; 361:1676-1687
3. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes periódicos de Orphanet. Núm 2. Junio 2013 -[citado 2013 Nov 15 Disponible en http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2134
4. Campistol et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2013;33(1):27-45
5. Sellier-Leclerc AL. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. Am Soc Nephrol. 2007;18(8):2392
6. Rathbone J et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). BMJ Open. 2013 Nov 4;3(11):e003573. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003573.
7. Noris M et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1844
8. EMA. Ficha técnica de Soliris. En EMA.Europa.eu. Londres. 2007-[citado 2013 Nov 15]. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf (acceso noviembre 2014)
9. Gaber O et al. Eculizumab (ecu) maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) patients (pts) with progressing thrombotic microangiopathy (tma): 3-year (yr) update. C08-002 3-year update ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract] -[citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5311&terms=&type=abstract]
10. Delmas Y et al. Eculizumab (ecu) in atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) patients (pts) with long disease duration and chronic kidney disease (ckd): sustained efficacy at 3 years. C08-003 3-year update ASN Annual Meeting 2013 [abstract] Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5506&terms=&type=abstract]
11. Greenbaum et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). C10-003 ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5579&terms=&type=abstract]
12. Fakhouri et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) [FR-OR057]. [abstract]. ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=1231&type=abstract]
13. Ardissino et al. Discontinuation of Eculizumab Maintenance Treatment in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. [SA-PO890] [abstract]. ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Citado 28 de enero de 2014. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=1231&type=abstract
14. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008, 23:1957-1972
15. Ariceta G. et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 2009, 24:687-696
16. Taylor CM et al. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol 2010, 148:37-47
17. Saland JM et al. Consensus Study Group: Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2009, 20:940-949



18. Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013 April ; 25(2): 209–215
19. Johnson S et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2014; in press]

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Aitana Calvo

Farmacóloga clínica y oncóloga médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut

Álvaro Urbano

Hematólogo. Hospital Universitari Clínic Barcelona

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Nefrología, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica y la Asociación Síndrome Hemolítico Urémico atípico han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.