

RESULTADOS EN SALUD DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

Vila Torres E¹, Rodríguez Martínez M¹, Fraga Fuentes MD², García Gómez C³, Fernández Arévalo M⁴,
González Gero Y⁵, Sánchez de la Nieta MD⁶, Hernández Ruíz MB⁷

Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real¹

Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan²

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete³

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo⁴

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca⁵

Servicio de Nefrología. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real⁶

Servicio de Hematología. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real⁷

Eculizumab es el primer fármaco anti-C5 autorizado para el tratamiento de enfermedades mediadas por el complemento como son la Hemoglobinuria paroxística nocturna y el Síndrome hemolítico urémico atípico. Se trata de un medicamento huérfano. Éstos se caracterizan por una mayor incertidumbre de la evidencia científica y un elevado impacto económico, por lo que es importante la medida de resultados en salud para mejorar la calidad asistencial y la gestión de recursos sanitarios. Esta publicación muestra los resultados de un estudio de efectividad y seguridad de eculizumab en práctica clínica habitual en Castilla-La Mancha.

SUMARIO

- Introducción
- Metodología
- Resultados
- Discusión
- Conclusiones

INTRODUCCIÓN

Las denominadas **enfermedades raras** son aquellas que tienen un límite de prevalencia de no más de cinco casos por cada 10.000 personas¹. Habitualmente son enfermedades de curso crónico y progresivo, con una elevada morbi-mortalidad y/o que pueden conllevar un alto grado de discapacidad.

El manejo de estas enfermedades, actualmente, plantea un desafío en términos de salud pública en España debido a la acreditada especialización que requiere, al coste elevado de los tratamientos disponibles y a la necesidad de adoptar decisiones clínicas y de financiación de medicamentos.

Debido a su baja incidencia y a la gran complejidad etiológica, diagnóstica, pronóstica y terapéutica, requieren de un equipo multidisciplinar para su manejo y seguimiento ya que los profesionales sanitarios se pueden encontrar dificultades formativas en el abordaje terapéutico de las mismas.

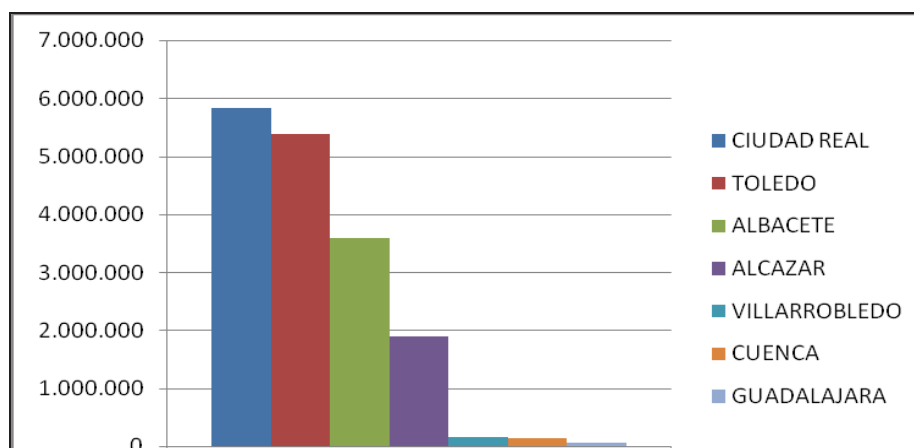
Una forma de compartir el conocimiento, la experiencia y la investigación es mediante la creación de unidades de referencia especializadas en diferentes grupos de patologías poco frecuentes. En los casos en los que esto no sea posible, se debe realizar el esfuerzo de registrar los resultados en salud para poder analizar grupos de pacientes más amplios que los del propio centro asistencial y de esa manera generar nueva evidencia que ayude a tomar mejores decisiones terapéuticas. Tener identificados los profesionales especializados en alguna patología poco frecuente en la Comunidad Autónoma (CCAA) de Castilla-La Mancha (CLM) y disponer de su apoyo, ayuda a aumentar la calidad de la asistencia sanitaria.

Eculizumab es un anticuerpo IgG_{2/4k} monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. Está indicado para el tratamiento en adultos y niños de la Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Recientemente se ha aprobado para una nueva indicación, miastenia gravis generalizada refractaria en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina que no está incluida en la prestación farmacéutica del SNS².

Está clasificado como **Medicamento Huérfano** que es el término con que se denomina a aquellos medicamentos que van dirigidos a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad rara. La investigación de este tipo de fármacos es difícil sin medidas que la estimulen por parte de las distintas agencias reguladoras. Los ensayos clínicos de estos medicamentos presentan dificultades por existir un número reducido de pacientes, no disponer de alternativas terapéuticas que sirvan como comparador y, tener una duración demasiado corta. Este hecho conlleva que la evidencia científica de sus resultados genere incertidumbre. En muchos casos obtienen una autorización de comercialización condicional o bajo circunstancias excepcionales³ y por tanto no se dispone de datos robustos de eficacia y seguridad en el momento de la autorización.

Otro aspecto importante es su elevado impacto presupuestario para las CCAA. CLM ha invertido 17.185.986 € en eculizumab desde 2012 a 2017 correspondientes a 4.310 viales (Gráfica 1). **El coste medio por paciente y año anual supera los 300.000 euros.**

Gráfica 1. Consumo total (€) eculizumab CLM periodo 2012-2017 por Gerencia



Por todo lo anteriormente expuesto, **se debe ser muy riguroso en los criterios de indicación, seguimiento y suspensión de estas terapias** desde el punto de la ética profesional, ya que el coste de oportunidad que se genera con su utilización si no se consiguen los resultados en salud esperados repercute directamente en otras áreas asistenciales. Actualmente existen sistemas de pago innovadores que implican el pago por resultados en salud y nos van a permitir garantizar el acceso del paciente al tratamiento y disminuir la incertidumbre sobre sus resultados.

Los profesionales que asistimos estas patologías en CLM estamos comprometidos con la eficacia, seguridad y calidad en la utilización racional de los medicamentos, así como en la eficiencia, y hemos tenido la iniciativa de realizar un estudio de utilización de eculizumab en la CCAA de CLM con el objetivo de conocer los resultados en salud de los pacientes y la posible variabilidad entre Gerencias para poder establecer protocolos consensuados de selección de pacientes, así como medidas de inicio, seguimiento y retirada que nos ayuden a mejorar la atención a nuestros pacientes.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de HPN y pacientes con sospecha clínica de SHUa o microangiopatía trombótica secundaria (SHUa secundario a enfermedades sistémicas, glomerulonefritis, fármacos y gestación) tratados con eculizumab en el Servicio de Salud de Castilla La-Mancha desde su comercialización en 2007 hasta septiembre 2017.

Para monitorizar la efectividad terapéutica y los resultados en salud de los pacientes se analizaron las variables de los principales estudios en HPN (TRIUMPH⁴, PNH registry⁵) y SHUa (C08-002, C08-003)⁶ a partir de los datos asistenciales generados en la práctica clínica habitual. Para el análisis de datos se dispuso de cuadernos de recogida de datos anonimizados que incluyeron variables demográficas del paciente, de la enfermedad, del medicamento, relacionadas con la respuesta clínica y los efectos adversos. El seguimiento de los pacientes se limitó al periodo de tiempo que duró el tratamiento con eculizumab. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 19.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 8 pacientes adultos con diagnóstico de HPN y 13 pacientes de SHUa. Las **características demográficas y clínicas de estos pacientes se detallan en las Tablas 1 y 2**. El tratamiento con eculizumab se realizó inicialmente a dosis estándar según ficha técnica (HPN: 600mg/semana durante 4 semanas y posteriormente 900 mg cada/14±2 días; SHUa: 900mg/semana durante 4 semanas y posteriormente 1.200 mg cada/14±2 días). Durante el seguimiento el 37,5% de los pacientes con HPN y 15% de los pacientes con SHUa precisaron modificar la pauta posológica: los pacientes de HPN y componente de aplasia medular o síndrome mielodisplásico (SMD) fueron los que necesitaron intensificar dosis acortando el intervalo posológico a cada 10-12 días o aumentando la dosis a 1.200 mg para control de la anemia y, en los pacientes de SHUa se aumentó el intervalo posológico a cada 21 días por retirada gradual del tratamiento y por reacción adversa. Todos los pacientes fueron vacunados frente a N.meningitidis con o sin tratamiento profiláctico antibiótico.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Característica	Valor
Total pacientes	8
Sexo mujer (%)	4 (50)
Edad al diagnóstico (años) – mediana (min; max)	34 (25; 62)
Edad al inicio tratamiento (años) – mediana (min; max)	47 (32; 63)
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio eculizumab (años) – mediana (min; max)	8 (0,6; 25)
<i>Tipo HPN:</i>	
HPN clásica (%)	5 (62,5)
HPN/aplasia (%)	2 (25)
No filiada (%)	1 (12,5)
Anemia sintomática ^a (%)	4 (50)
Hemoglobina (g/dL) – mediana (min; max)	7,9 (7,2; 8,6)
Transfusiones ^a (%)	5 (62,5)
Nº concentrados hematíes – mediana (min; max)	4 (2; 10)
LDH ≥1,5 x LSN ^a (%)	8 (100)
LDH máxima (UI/L) – mediana (min; max)	2.441 (985;7.678)
Historia de Trombosis (%)	5 (62,5)
Astenia (%)	7 (87,5)
Afectación del músculo liso (%)	1 (12,5)
Creatinina sérica (mg/dL) ^b – mediana (min; max)	0,73 (0,5; 1,4)
Duración del tratamiento (meses) – mediana (min; max)	81 (8; 114)
HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactato deshidrogenasa; Anemia sintomática: valores analíticos pre-transfusionales Hb<10g/dL en un mínimo de 3 determinaciones ⁷ ; Afectación del músculo liso: dolor intenso abdominal, lumbar o disfagia que ha requerido hospitalización o toma de opiodes ⁸ .	
^a En los 6 meses previos al inicio de tratamiento con eculizumab	
^b Al inicio de tratamiento con eculizumab	

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico

Característica	Valor
Total pacientes	13
Sexo mujer (%)	5 (38,5)
Edad al diagnóstico (años) – mediana (min; max)	46 (13;80)
Edad al inicio tratamiento (años) – mediana (min; max)	51 (18; 80)
Tiempo desde SHUa hasta inicio eculizumab (días) – mediana (min; max)	14 (1; 41)
<i>Tipo SHUa:</i>	
Primario (%)	6 (46,2)
Secundario (%)	7 (53,8)
Historia de trasplante renal (%)	3 (23,1)
Diálisis antes eculizumab (%)	7 (53,8)
Terapia plasmática antes eculizumab (%)	7 (53,8)
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) – mediana (min; max) ^a	106 (46; 224)
Hemoglobina (g/dL) – mediana (min; max) ^a	9,1 (6,2; 16,3)
LDH (UI/L) – mediana (min; max) ^a	435 (291; 1.539)
Creatinina sérica (mg/dL) ^b – mediana (min; max) ^a	4,4 (0,8; 8,7)
Duración del tratamiento (meses) – mediana (min; max)	6 (0,7; 42)
SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; LDH: lactato deshidrogenasa; ^a Al inicio de tratamiento con eculizumab	

En **HPN**, el 87,5% de los pacientes alcanzaron o mantuvieron unos niveles de hemoglobina superiores a 10g/dL durante el tratamiento con eculizumab. Del 12,5% restante, un paciente mantuvo niveles de hemoglobina inferiores pero sin necesitar transfusiones y otro paciente evolucionó a síndrome mielodisplásico con necesidad posterior de transfusiones regulares.

En todos los pacientes se observó un rápido descenso de la LDH con una mediana de reducción de la LDH respecto al valor inicial al mes de tratamiento de 1.137 UI/L (IQR: 424-2.619). El 75% de los pacientes mantuvieron niveles de LDH normalizados durante el tratamiento excepto fluctuaciones transitorias en algunos pacientes. En la **Tabla 3** se presenta el resultado de las variables de efectividad analizadas en HPN. Ninguno de los pacientes suspendió el tratamiento con eculizumab durante el periodo de estudio.

Tabla 3. Resultados de las variables analizadas en los pacientes diagnosticados de hemoglobinuria paroxística nocturna

Variable	Resultado
<i>Pacientes con transfusiones^a:</i>	
% pacientes con estabilización niveles de hemoglobina ^b	100% (5/5)
Nº CH transfundidos a los 6 meses vs 6 meses previos (mediana, IQR)	0 (0-1) vs 4 (2-8); $p < 0,05^{\#}$
% pacientes sin transfusión (6 meses)	80% (4/5)
Cambio LDH 6 meses vs inicial – mediana (min; max)	-1.308 (-4.112; 597) -76% (-88%; 66%)
Cambio hemoglobina a los 6 meses – mediana (min; max)	0,6 (-2,4; 2,3) g/dL
Incidencia eventos trombóticos (tasa/100 personas-año) ^c	2,1 eculizumab vs 8,3 pre-tratamiento
% pacientes con síntomas (fatiga/astenia)	37,5% (3/8) eculizumab vs 87,5% (7/8) pre-tratamiento
CH: concentrado de hematíes. LDH: lactato deshidrogenasa. IQR: rango intercuartil [#] Prueba U-Mann-Whitney ^a En los 6 meses previos al inicio de tratamiento con eculizumab ^b Hemoglobina que se mantiene por encima del nivel al cual se administró transfusión en ausencia de transfusión durante el periodo de seguimiento. ^c Tasa de incidencia de eventos trombóticos estimada para el mismo periodo pre y post tratamiento.	

Respecto a los pacientes con **SHUa**, aproximadamente el 69% alcanzaron o mantuvieron la normalización hematológica con ecuzumab. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la normalización hematológica fue de 4 meses (IQR: 2-15) y hasta la normalización de plaquetas en los pacientes trombocitopénicos al inicio del tratamiento fue de 2,4 meses (IQR: 2-4). Dos pacientes alcanzaron la respuesta completa durante el seguimiento en los centros de Castilla-La Mancha a los 4 y 6 meses del inicio del tratamiento.

En cuanto a resultados sobre la función renal, el 38,5% de los pacientes redujo el valor de creatinina sérica más de un 25% del valor basal y el 71% de los pacientes en diálisis al inicio del tratamiento mantuvo la dependencia de diálisis durante todo el tratamiento. En la **Tabla 4** se muestra el resultado de las variables de efectividad analizadas en SHUa. Ecuzumab se suspendió en 10 pacientes con una mediana de duración del tratamiento de 3 meses (IQR: 1,6-8). Ninguno de estos pacientes reinició el tratamiento con ecuzumab durante el periodo de estudio. Ecuzumab se mantuvo en los 3 pacientes con SHUa y mutaciones en el factor H.

Tabla 4. Resultados de las variables analizadas en los pacientes diagnosticados de síndrome hemolítico urémico atípico

Variable	Resultado
<i>Pacientes con tratamiento ≥6 meses :</i> Cambio plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) a los 6 meses vs inicial (media e IC95%)	65,1 (IC95%: -17,9 a 148,2)
% pacientes con normalización de plaquetas ^a : Plaquetas iniciales $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ Todos	71,4% (5/7) 76,9% (10/13)
% pacientes con estado libre de MAT ^b	53,8% (7/13)
% pacientes con normalización hematológica ^c	69,2% (9/13)
% pacientes con respuesta completa ^d	23% (3/13)
% pacientes con cambio hemoglobina $\geq 2\text{g/dL}$	69,2% (9/13)
% pacientes con LDH \leq LSN: Pacientes con LDH inicial $>$ LSN : Todos	66,7% (6/9) 76,9% (10/13)
% pacientes con descenso creatinina sérica $\geq 25\%$	38,5% (5/13)
MAT: microangiopatía trombótica. LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: limite superior de normalidad. ^a Plaquetas $\geq 150 \times 10^3/\text{L}$ mantenidas al menos en dos medidas consecutivas en un periodo ≥ 4 semanas. ^b Ausencia en las siguientes ≥ 12 semanas consecutivas de: descenso de plaquetas $>25\%$, terapia plasmática o nueva diálisis. En caso de duración del tratamiento <12 semanas, se ha considerado ausencia de MAT durante el tratamiento. ^c Normalización de plaquetas y LDH \leq LSN durante al menos 2 medidas consecutivas en un periodo ≥ 4 semanas. ^d Normalización hematológica y mejora de la función renal (reducción $\geq 25\%$ en la creatinina sérica durante al menos 2 medidas consecutivas en un periodo ≥ 4 semanas)	

Respecto a la seguridad, en la **Tabla 5** se resumen los posibles **efectos adversos** identificados durante el periodo de seguimiento que pudieran estar relacionados con el tratamiento (reacciones adversas descritas en ficha técnica) sin tener en cuenta su asociación con ecuzumab. Solo un paciente tuvo una reacción adversa grave relacionada en su diagnóstico con ecuzumab, un exantema medicamentoso generalizado y celulitis que requirió ingreso hospitalario y ampliación del intervalo posológico a cada 21 días con mejoría posterior de las lesiones.

Tabla 5. Posibles efectos adversos relacionados con ecuzumab

RAM	N (%)
Artralgia, dolor muscular, dolor extremidades	7 (33)
Infección gastrointestinal	6 (32)
Infección tracto respiratorio	5 (24)
Infección no especificada	4 (21)
Exantema	3 (16)
Dolor abdominal	3 (16)
Cefalea	3 (16)
Nasofaringitis	2 (11)
Diarrea, náuseas, vómitos	2 (11)
Alopecia	1 (5)
Tos, dolor orofaríngeo	1 (5)
Celulitis	1 (5)
Infección tracto urinario	1 (5)
Pirexia	1 (5)
Bacteriemia	1 (5)

DISCUSIÓN

Este estudio aporta información de cómo se está utilizando eculizumab en los hospitales públicos del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha siendo mayoritario su uso en SHUa/SHUa secundario.

El análisis de nuestros resultados en **HPN** muestra que **todos los pacientes con anemia sintomática en los seis meses previos al inicio del tratamiento con eculizumab han alcanzado la estabilización en los valores de hemoglobina durante la fase de seguimiento**. Eculizumab ha mostrado efectividad tanto en la reducción del número de concentrados de hematíes transfundidos como en el porcentaje de pacientes con independencia transfusional a los 6 meses de tratamiento. De igual forma, ha sido efectivo en reducir la hemólisis con una reducción de la LDH a los 6 meses de tratamiento del 76% similar a la observada en los ensayos clínicos (**Tabla 6**). A pesar de la subjetividad de la astenia que no ha sido medida mediante cuestionarios de calidad de vida ni registros estandarizados, se observa una reducción en el porcentaje de pacientes que manifiesta este síntoma. Así como una reducción en la tasa de incidencia de eventos tromboticos durante el periodo de seguimiento de los pacientes. Tan solo los pacientes con componente de aplasia medular/síndrome mielodisplásico hipoplásico han necesitado aumentar la dosis de eculizumab para control de la anemia, sin lograr en un paciente la independencia transfusional por evolución de la enfermedad a síndrome mielodisplásico. Destacar que el número de pacientes tratados es limitado para extraer conclusiones firmes y desconocemos si se obtendrían los mismos resultados con estrategias de optimización de la pauta posológica (espaciamento).

Tabla 6. Resultados de eficacia de eculizumab de los principales estudios en HPN

Referencia	Variable	Resultado
<i>Variables principales</i>		
TRIUMPH ⁴ (N=43 eculizumab vs N=44 placebo)	% pacientes con estabilización niveles de hemoglobina ^a	49% eculizumab vs 0% placebo; p<0,001
	Nº CH transfundidos a las 26 semanas (mediana)	0 eculizumab vs 10 placebo; p<0,001
	<i>Variable secundarias</i>	
	% pacientes sin transfusión (26 semanas)	51% eculizumab vs 0 placebo; p<0,001
	Tiempo hasta la primera transfusión (mediana)	24 semanas eculizumab vs 4 semanas placebo ⁹
<i>Variable principal</i>		
PNH Registry ⁵ (N=45 eculizumab)	Cambio LDH a los 6 meses (mediana; min-max) (% cambio respecto valor basal)	-1.042 (-4.215; 597) -78% (-92%; 66%)
	<i>Variables secundarias</i>	
	Cambio hemoglobina a los 6 meses (mediana)	0,9 g/dL
	Incidencia de eventos tromboticos (tasa/100 personas-año)	0 eculizumab vs 6,15 pre-tratamiento [#]
	% pacientes con síntomas (fatiga/astenia)	72% eculizumab vs 90% pre-tratamiento
CH: concentrado de hematíes. LDH: lactato deshidrogenasa. # Estimación a partir de los TE/MAVE. ^a Valor de hemoglobina que se mantuvo por encima del nivel al cual se administró transfusión cualificada en ausencia de transfusión durante el periodo de tratamiento de 26 semanas.		

Respecto a **SHUa**, eculizumab se ha iniciado de forma temprana con una mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento similar a otras series (13 días¹⁰; 0,8 meses¹¹). El 77% de los pacientes han suspendido el tratamiento mayoritariamente tras mejorar los parámetros hematológicos y, en algunos casos la función renal, que se han alterado durante el episodio agudo de microangiopatía trombotica. Los pacientes con mutaciones asociadas a mayor recurrencia de la enfermedad (como las mutaciones del factor H) son los que mantienen el tratamiento a largo plazo. **De forma general, eculizumab ha mostrado efectividad en normalizar las plaquetas y reducir la LDH; sin embargo, la respuesta completa se ha alcanzado en un bajo porcentaje (23%) de nuestros pacientes muy inferior a la observada en los ensayos clínicos para pacientes resistentes a terapia plasmática (Tabla 7)**. Entre otros muchos factores patológicos y/o clínicos que pudieran justificar este resultado, cabe destacar la variabilidad en la duración de

los tratamientos ya que se desconoce la duración óptima antes de considerar a un paciente no respondedor a eculizumab y se sugiere por algunos autores como mínimo 3-6 meses¹². Además, parte de los pacientes tratados corresponden a SHUa secundarios donde probablemente la desregulación del complemento sea debida a otra enfermedad subyacente y en los que la evidencia actual se apoya en series de casos ya que no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de eculizumab. Datos recientemente publicados¹³ del registro francés en SHUa secundario muestran que tan solo el 13% de los pacientes tratados con eculizumab alcanzaron la respuesta completa renal y hematológica; además observaron resultados similares entre los pacientes con/sin tratamiento con eculizumab. Futuros estudios deberían confirmar la eficacia de eculizumab en este grupo de entidades clínicas tan heterogéneas.

Tabla 7. Resultados de eficacia de eculizumab de los principales estudios en SHUa

Referencia	Variable	Resultado
Estudios C08-002 (TP-R) (N=17 eculizumab) /C08-003 (TP-C) (N=20 eculizumab) ¹⁴	<i>Variables principales</i>	
	Cambio plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) a la semana 26 (media e IC95%)	TP-R: 73 (IC95%: 40 a 105); TP-C: 5 (IC95%: -17 a 28)
	% pacientes con normalización plaquetas ^a (26 semanas)	TP-R: 82%
	Estado libre de MAT ^b	TP-R: 88%; TP-C: 80%
	Normalización hematológica ^c	TP-R: 76%; TP-C: 90%
	<i>Variables secundarias</i>	
	% pacientes con respuesta completa ^d	TP-R: 65%; TP-C: 25%
	% pacientes con cambio hemoglobina $\geq 2\text{g/dL}$	TP-R: 65%; TP-C: 45%
	% pacientes con LDH $\leq \text{LSN}$	TP-R: 82%; TP-C: 95%
	% pacientes con descenso creatinina sérica $\geq 25\%$	TP-R: 65%; TP-C: 15%
LDH: lactato deshidrogenasa. MAT: microangiopatía trombótica. TP-R: población de pacientes resistentes a terapia plasmática (≥ 4 TP en la semana previa). TP-C: población de pacientes en tratamiento con terapia plasmática crónica (≥ 1 TP cada 2 semanas y no más de 3 TP/semana en las 8 semanas previas). LSN: límite superior de normalidad. ^a Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ mantenidas al menos en dos medidas consecutivas en un período ≥ 4 semanas. ^b Ausencia en las siguientes ≥ 12 semanas consecutivas de: descenso de plaquetas $>25\%$, terapia plasmática o nueva diálisis. ^c Normalización de plaquetas y LDH $\leq \text{LSN}$ durante al menos 2 medidas consecutivas en un período ≥ 4 semanas. ^d Normalización hematológica y mejora de la función renal (reducción $\geq 25\%$ en la creatinina sérica durante al menos 2 medidas consecutivas en un período ≥ 4 semanas)		

En general, eculizumab ha sido bien tolerado por los pacientes. El único paciente con una reacción adversa relacionada con eculizumab obligó a espaciar su administración a cada 21 días sin observar empeoramiento clínico del paciente a pesar de ser portador de una mutación de alto riesgo de recurrencia. **La posibilidad de optimizar la pauta posológica en pacientes estabilizados con tratamientos prolongados es una opción razonable ya que varios estudios, tanto en HPN como SHUa, han evidenciado que con las pautas estándar se pueden alcanzar concentraciones de eculizumab muy superiores a las necesarias para lograr la inhibición del complemento^{15, 16, 17}.** Algunos estudios muestran experiencias de espaciamiento de dosis (cada 3 o 4 semanas) en SHUa sin observar recurrencias de la enfermedad^{18, 19}. El beneficio esperable es la reducción del riesgo de efectos adversos, particularmente el de infecciones, y una importante reducción de costes directos. Actualmente no existe una técnica analítica clínicamente validada para realizar ajustes posológicos y se debe valorar de forma individualizada en función de la evolución clínica de cada paciente. Una de las técnicas que se proponen para monitorizar la respuesta a eculizumab es la determinación de la actividad del complemento total (CH50)²⁰.

Ninguno de los pacientes con SHUa a los que se les suspendió eculizumab tras estabilizar la enfermedad necesitó reiniciar el tratamiento por recaída durante el periodo de estudio. Resaltar que los pacientes con mutaciones en el factor H no interrumpieron el tratamiento. Así, series de casos publicadas han observado que la mayoría de pacientes con recaída de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con eculizumab presentaban estas mutaciones^{21, 22}. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico para valorar el riesgo de recaída en los dos años siguientes a la suspensión del tratamiento que seguramente aportará más información para tomar las decisiones más adecuadas en la prevención de la recaída²³.

Como limitaciones del estudio, el análisis retrospectivo con registros no estandarizados que puede ocasionar sesgos por falta de información. Otra limitación es que nuestro análisis de efectividad terapéutica en SHUa incluye los pacientes con SHUa secundario por lo que su comparación con los resultados de los ensayos clínicos en SHUa se debe interpretar con cautela. A pesar de que en el presente estudio se han analizado las variables de los ensayos clínicos en HPN, hay estudios publicados que muestran un aumento de la supervivencia en pacientes tratados con eculizumab²⁴.²⁵ No obstante, cabe destacar que se trata de comparaciones con cohortes históricos cuya validez interna es insuficiente para establecer conclusiones de forma definitiva.

CONCLUSIONES

1. Eculizumab se ha mostrado como un medicamento efectivo y seguro en los pacientes de CLM a los que se ha administrado tanto en la indicación de HPN como SHUa (en este caso principalmente en la respuesta hematológica). El bajo porcentaje de respuestas completas (hematológica y renal) observado en este estudio podría estar relacionado con la inclusión de pacientes con SHUa secundario.
2. Los tratamientos con eculizumab que se mantienen en el tiempo son los de los pacientes con HPN y SHUa con alto riesgo de recaída (mutaciones en el factor H). En el caso de pacientes con SHUa no se han registrado recaídas tras la suspensión del tratamiento.
3. Una estrategia a valorar con el fin de reducir el riesgo de efectos adversos y el coste del tratamiento (superior a 300.000 euros por paciente y año) es la individualización posológica (espaciamiento) cuando el paciente está estabilizado, ya que la evidencia muestra que con las pautas estándar se pueden alcanzar concentraciones de eculizumab muy superiores a las necesarias para lograr la inhibición del complemento.
4. Es necesario estandarizar protocolos de utilización de este medicamento en toda CLM, especialmente en SHUa/SHUa secundario, con el fin de garantizar la equidad tanto en el acceso como en los resultados en salud.
5. Por tratarse de enfermedades poco frecuentes, y por tanto asistir a pocos pacientes en cada centro hospitalario, los autores proponemos la creación de un comité central asesor de la utilización de este medicamento en CLM que defina atendiendo a la evidencia disponible criterios objetivos de valoración de la respuesta, y que sirva de apoyo a los equipos multidisciplinares de los distintos centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. <https://boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-80074%20>. [Consultado en: mayo 2018].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Soliris ®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf. [Consultado en: Noviembre 2017].
3. Committee for Medicinal Products for Human use. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) NO 726/2004. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf. [Consultado en: mayo 2018].
4. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006 21;355(12):1233-43.
5. EMA/CHMP/204109/2015. Extension of indication variation assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0066-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Consultado en: Noviembre 2017].
6. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-81.
7. Criteris clínics en relació amb eculizumab en el tractament de persones malaltes diagnosticades d'hemoglobinúria paroxística nocturna (HPN) en l'àmbit del CatSalut. Versió 3. GENCAT. 2016. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/eculizumab/criteris-clinics-eculizumab-HPN-versio-3.pdf. [Consultado en Mayo 2018].

8. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de eculizumab (Soliris®) en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eculizumab-soliris-HPN.pdf>. [Consultado en: Noviembre 2017].
9. Informe técnico sobre las recomendaciones de uso de eculizumab en HPN. SESCAM. 2012. <https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/hpn.pdf>. [Consultado en Mayo 2018].
10. Cavero T, Rabasco C, López A et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):466-474.
11. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84-93.
12. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):40-8.
13. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int*. 2019 Jun;95(6):1443-1452.
14. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23):2169-81.
15. Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R et al. Eculizumab Dosing Regimen in Atypical HUS: Possibilities for Individualized Treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):671-678.
16. Gatault, P, Brachet G, Ternant D et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs*. 2015; 7:1205–1211.
17. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
18. Cugno M, Gualtierotti R, Possenti I et al. 2014. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1440-8.
19. Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018 (3):457-461.
20. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-551.
21. Fadi Fakhouri, Marc Fila, Francois Provot et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):50-59.
22. Ardissino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):172-3.
23. Study Assessing an Algorithm-based Strategy of Eculizumab Discontinuation in Children and Adults With aHUS (STOPECU). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574403>. [Consultado en: Enero 2019].
24. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 23;117(25):6786-92.
25. Loschi M, Porcher R, Barraco F et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):366-70.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Vila Torres E, García Díaz Guerra R, Romero Candel G, Garrigues Sebastia M, Pérez Alpuente I, Rodríguez Samper MC, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
I.S.S.N.: 2530-8920