

## **Informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria: Eculizumab para el tratamiento farmacológico del Síndrome Urémico Hemolítico atípico**

### **Solicitado por:**

Lic. Natalí Cambruzzi. Subsecretaría de gestión de medicamentos

Auditoria médica: Esp. med María José Traversa

### **Autores y equipo metodológico:**

Mg. med Fernando Tortosa. Coordinador de bio-tecnologías de la Provincia de Rio Negro.

Esp. med. Pedro Haluska. Miembro del comité asesor de biotecnologías de la Provincia de Rio Negro

Lic. Dana Prandi. Miembro del comité asesor de biotecnologías de la Provincia de Rio Negro

### **Revisión externa:**

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

- Fca. Jorgelina Alvarez. Coordinadora de Evaluación de tecnologías sanitarias del Ministerio de Salud de Mendoza
- Mag. Lic. Giselle Balaciano. Asesora Metodológica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de Argentina. Miembro de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).
- Esp. med. Clelia Chaves. Redarets. Asesora Metodológica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de Argentina. Miembro de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).

---

**Categoría de la tecnología evaluada:** Eculizumab

**Categoría de la condición:** Síndrome urémico hemolítico atípico

**Nivel de decisión:** Informe para decisión de cobertura

---

## **Tecnología evaluada: Eculizumab para el tratamiento del Síndrome Urémico Hemolítico Atípico**

Eculizumab, anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, es una IgG2/4k con elevada afinidad por la molécula de C5. Uniéndose a dicha molécula, bloquea su escisión en C5a (potente anafilotoxina) y sobre todo en C5b, evitando de esta manera la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9), responsable final del daño endotelial que genera el desarrollo de MAT en los pacientes con SHUa.

Fue aprobado por la FDA para el tratamiento del SHUa en el año 2011. En Argentina, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) permite la administración de esta droga bajo la modalidad de uso compasivo.

Eculizumab es considerado por la FDA (Food and Drugs Administration) como una “droga huérfana”. La FDA, a través de su Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos<sup>1 2</sup> (OOPD), otorga el estatus de huérfano a medicamentos y productos biológicos que están destinados al tratamiento, diagnóstico o prevención seguros y eficaces de enfermedades o trastornos raros que afectan a menos de 200.000 personas en los EE. UU. La designación de medicamento huérfano proporciona al desarrollador de medicamentos ciertos beneficios e incentivos, incluido un período de exclusividad de comercialización si finalmente se recibe la aprobación regulatoria para la indicación designada.

### **Indicación**

En adultos y niños para el tratamiento de pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa).

### **Información de dosificación**

Para pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad), el régimen de dosificación consiste en una fase inicial de cuatro semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: eculizumab 900 mg por infusión intravenosa (IV) durante 25 a 45 minutos cada semana durante las primeras cuatro semanas.

---

<sup>1</sup> See FDA, Orphan Drug Regulations, Final Rule, 78 Fed. Reg. 35117, 35120 (June 12, 2013).

<sup>2</sup> Alexion. (s. f.). FDA Grants Orphan Drug Designation to Soliris® (eculizumab) for the Treatment of Patients with Myasthenia Gravis (MG). Alexion Pharmaceuticals, Inc. Recuperado 19 de agosto de 2020, de <https://ir.alexion.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-orphan-drug-designation-soliris-r-eculizumab-treatment>

- Fase de mantenimiento: eculizumab 1200 mg por infusión intravenosa durante 25 a 45 minutos durante la quinta semana, seguido de 1200 mg cada  $14 \pm 2$  días.

Los pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 40 kg se tratan con la dosis para adultos. El resumen de las características del producto (RCP) proporciona detalles de las recomendaciones de dosificación para pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 40 kg.

Se requiere una dosis suplementaria de eculizumab en el contexto de plasmaféresis concomitante, intercambio de plasma o infusión de plasma fresco congelado. Consulte el SPC.

Se recomienda que el tratamiento con eculizumab continúe durante toda la vida del paciente, a menos que se suspenda clínicamente indicado.

Eculizumab debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos y / o renales.

Fecha de disponibilidad del producto 24 de noviembre de 2011. Eculizumab cumple los criterios ultra-huérfanos de SMC.

## **Descripción de la enfermedad blanco de la droga**

El síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) es una enfermedad muy rara<sup>3</sup> que se desarrolla debido a desregulaciones de la vía alternativa del complemento que dan como resultado una activación incontrolada del complemento<sup>4</sup>.

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es una entidad clínica caracterizada por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño renal, demostrando el estudio histológico la presencia de microangiopatía trombótica (MAT).

Tradicionalmente el SHU ha sido clasificado en 2 formas:

- **SHU típico**, que ocurre más frecuentemente en niños y es debido mayoritariamente a infecciones entéricas por bacterias productoras de toxina Shiga

---

<sup>3</sup> Hooman N, Khodadost M, Sadeghian M, Jahangiri F, Hosseini S, Sarvi F. Iran J Kidney Dis. 2020 May; 14(3):173-183.

<sup>4</sup> Blasco Pelicano, M., Rodríguez de Córdoba, S., & Campistol Plana, J. M. (2015). Síndrome hemolítico urémico atípico. Medicina Clínica, 145(10), 438–445. doi:10.1016/j.medcli.2014.08.006  
url to share this paper: sci-hub.tw/10.1016/j.medcli.2014.08.006

- **SHU atípico (SHUa)**, que se asocia en el 50-60% de los pacientes con mutaciones en genes del sistema del complemento y que tiene un peor pronóstico, causando en la mayoría de los pacientes una insuficiencia renal crónica terminal. En el trasplante renal, el SHU se manifiesta como consecuencia de la recurrencia del SHUa o como un proceso de novo postrasplante.

La enfermedad se caracteriza por un estado trombótico e inflamatorio crónico resultante de la activación de plaquetas y células endoteliales que aumenta el riesgo de coagulación sanguínea repentina, insuficiencia renal con la consiguiente diálisis y otras complicaciones graves de la microangiopatía trombótica (MAT) que con frecuencia conducen a muerte o falla renal crónica<sup>5</sup>.

Durante los últimos años, numerosos estudios han puesto de manifiesto que la desregulación del sistema del complemento es la causa responsable del daño endotelial que dispara el desarrollo de la MAT en la mayoría de los pacientes con SHUa. Estos avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables del SHUa, junto con la aparición reciente de nuevas opciones terapéuticas, han permitido desarrollar mejores estrategias para conseguir un diagnóstico precoz y un tratamiento etiológico, que están cambiando la historia natural del SHUa

### **La incidencia del SHU atípico**

Puede ocurrir en adultos y niños y, en aproximadamente la mitad de los pacientes, mutaciones en el complemento. Se han identificado genes reguladores y / o la presencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia estimada de SHUa es de 1 a 2 pacientes por millón de habitantes por año. En Europa, la incidencia notificada osciló entre 0,23 y 1,9 por millón anual en la población<sup>6</sup>. En Australia, el único estudio identificado se realizó en pediatría, se notificaron 14 casos con una incidencia calculada de 0,44 por millón al año<sup>7</sup>

---

<sup>5</sup> European Medicines Agency. CHMP variation assessment report for eculizumab (Soliris®). EMA/785583/2011 22 September 2011

<sup>6</sup> Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide french series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8 (4):554–562. doi:10.2215/CJN.04760512

<sup>7</sup> Durkan AM, Kim S, Craig J, Elliott E. The long-term outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome: a national surveillance study. Arch Dis Child. 2016;101(4):387–391. doi:10.1136/archdischild2015-309471

La incidencia para individuos menores de 20 años varió entre 0,26 y 0,75 por millón al año.<sup>8</sup> Mientras tanto, en estudios de adultos, la incidencia osciló entre 0,42 y 1,9 por millón anualmente. En individuos menores de 20 años, la prevalencia varió entre 2,21 y 9,4 por millón de personas.<sup>4</sup>

Jenssen 2014 informó además la prevalencia por grupo de edad y encontraron que la prevalencia más alta se da en niños entre 0 y 4 años (3 por millón de población infantil). Entre las edades de 5 a 9 y de 10 a 15 años, la prevalencia se redujo a 0,3 a 0 por millón de población infantil.<sup>9</sup> La mayor población de referencia estaba en Europa, con más de 16 millones de personas (16,427 365) y la prevalencia de El SHUa fue de 4,96 por millón de habitantes.<sup>4</sup>

### **Diagnóstico diferencial: SHU secundario**

Ante la sospecha clínica y/o confirmación histológica de microangiopatía trombótica (MAT) se abre un amplio abanico de posibilidades diagnósticas, entre las que se incluye el SHUa.

La clasificación de las entidades clínicas que pueden cursar con MAT está en constante revisión; no obstante, parece imponerse la distinción entre MAT primarias y secundarias, pudiendo existir solapamiento clínico y/o etiológico entre ambas (tabla 1). Del mismo modo que frente a otras enfermedades, para abordar inicialmente el diagnóstico de las MAT será imprescindible una detallada anamnesis y exploración física completa. La presentación clínica y la edad del paciente son de gran utilidad para la orientación inicial, aunque los signos y síntomas de los diferentes tipos de MAT no son específicos .

El SUH típico o (Síndrome uremico hemolítico secundario) STEC-SUH afecta predominantemente a niños (entre 6 meses y 5 años de edad), comenzando con afectación gastrointestinal en forma de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas (inicialmente sanguinolentas), apareciendo típicamente a los 4-10 días el fracaso renal agudo. No obstante, en el SHU típico se tiende a abandonar el concepto de SHU asociado a diarrea, ya que un porcentaje elevado de pacientes ya no presentan esta en el momento de la consulta, y hasta un 30% de los pacientes con SHUa pueden empezar con dicha clínica .

---

<sup>8</sup> Wuhl E, Van Stralen KJ, Wanner C, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29(Supplement4):iv1–iv8. doi:10.1093/ndt/gfu030

<sup>9</sup> Jenssen GR, Hovland E, Bjerre A, Bangstad HJ, Nygard K, Vold L. Incidence and etiology of hemolytic-uremic syndrome in children in Norway, 1999–2008 - a retrospective study of hospital records to assess the sensitivity of surveillance. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2334-14-265

En neonatos y niños < 6 años el diagnóstico más frecuente es el de SHUa, no obstante, deben descartarse también la aciduria metilmalónica, la purpura trombótica trombocitopenica (PTT) congénita y la infección por Streptococcus pneumoniae, entre otras.

En los adolescentes y adultos jóvenes las MAT más frecuentes son el SHUa y la PTT adquirida. La presentación clínica habitual de la PTT se caracteriza por una importante afectación del sistema nervioso central, mientras que el SHUa suele producir afectación renal grave. No obstante, hasta un 48% de los pacientes con SHUa pueden presentar sintomatología neurológica, y un 50% de los pacientes con PTT, afectación renal.

Tabla 1 - Causas de microangiopatía trombótica

### **Microangiopatías trombóticas primarias**

A) **SHU asociado a infecciones:** suponen el 90% de los casos de SHU. Asociado a infección por enterobacterias productoras de toxina Shiga, siendo el más frecuente Escherichia coli serotipo 0157:H7. La toxina Shiga produce una lesión directa sobre el endotelio vascular causando el desarrollo de MAT. Existen otras infecciones causantes, como: Shigella, Campylobacter y Streptococcus pneumoniae (productores de neuraminidasa; produce falsos positivos en el test de Coombs directo)

B) **PTT:** la causa es un déficit intenso (< 5-10%) en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13. Dicho déficit intenso (por la presencia de autoanticuerpos o mutaciones) provoca que los multímeros ultra largos del factor de von Willebrand no puedan ser escindidos en multímeros menores, propiciando la formación de trombos de plaquetas en la microvasculatura (MAT)

C) **SHUa:** la desregulación de la vía alternativa del complemento conlleva un daño endotelial mediado por el propio complemento, precipitando el desarrollo de MAT

### **Microangiopatías trombóticas secundarias**

A) **Fármacos:** anticonceptivos orales, mitomicina C, gemcitabina, cisplatino, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, anticancerígenos (ciclosporina y tacrolimus), interferón, valaciclovir, inhibidores de m-TOR (sirolimus, everolimus), radiación ionizante, ticlopidina, clopidogrel

B) **Relacionados con el embarazo:** SHU posparto, síndrome HELLP, PTT asociada a embarazo

C) **Relacionados con el trasplante:** trasplante de médula ósea (enfermedad del injerto contra el receptor, MAT asociada al tratamiento de acondicionamiento), trasplante de órgano sólido (rechazo agudo humoral; infecciones oportunistas: citomegalovirus, parvovirus B19, virus BK; toxicidad por anticalcineurínicos)

D) **Enfermedades sistémicas:** lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerodermia, artritis reumatoide

E) **Relacionados con otras enfermedades:** virus de la inmunodeficiencia humana, hipertensión arterial maligna, infección por virus H1N1, aciduria metilmalónica con homocistinuria, neoplasias, infección por citomegalovirus, infección por virus de Epstein-Barr ADAMTS13: desintegrina y metaloproteinasa con una trombospondina tipo 1, patrón 13; MAT: microangiopatía trombótica; mTOR: mammalian target of rapamycin («diana de rapamicina en células de mamífero»); SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

## **Tecnologías (terapias) alternativas**

Ningún otro medicamento está autorizado para su uso en el tratamiento del SHUa y los pacientes generalmente se tratan mediante sostén, diálisis e infusión de plasma o plasmaféresis.

## **Metodología**

Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la eficacia clínica y seguridad de eculizumab para pacientes con riñón nativo y Síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa)?

## **Desenlaces:**

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Enfermedad renal crónica estadio final (CRÍTICO)
- Trasplante renal (CRÍTICO)
- Resolución total de la MAT (IMPORTANTE)
- Eventos adversos graves (CRÍTICO)

## **Otros desenlaces**

- Parámetros hematológicos (rto de plaquetas, LDH) (subrogante: POCO IMPORTANTE)

- Función renal (IMPORTANTE)
- Intervenciones (plasmaféresis (PF) / Recambio plasmático (RP) / Infusión plasma fresco (IPF) o nueva diálisis por paciente/día) (subrogante: POCO IMPORTANTE)
- Calidad de vida (POCO IMPORTANTE)

## Búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica limitada sobre recursos clave PubMed, The Cochrane Biblioteca, bases de datos del Centro de Revisión y Difusión (CRD) de la Universidad de York, Canadá y las principales agencias internacionales de tecnología de la salud. No se aplicaron filtros metodológicos para limitar la recuperación por tipo de publicación. La búsqueda se limitó a documentos en inglés publicados entre el 1 de enero de 2013 y 15 de Agosto de 2020.

Los informes de respuesta rápida están organizados de modo que se presente en primer lugar la evidencia de mayor calidad.

La confianza en la realización y presentación de los datos de las revisiones sistemáticas fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2<sup>10</sup>.

Se utilizó la herramienta AGREE II para valorar la calidad de las Guías de práctica clínica<sup>11</sup>.

La calidad de la evidencia disponible se evaluó a través de la herramienta GRADE<sup>12</sup>.

---

<sup>10</sup> Shea Beverley J, Reeves Barnaby C, Wells George, Thuku Micere, Hamel Candyce, Moran Julian et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 :j4008

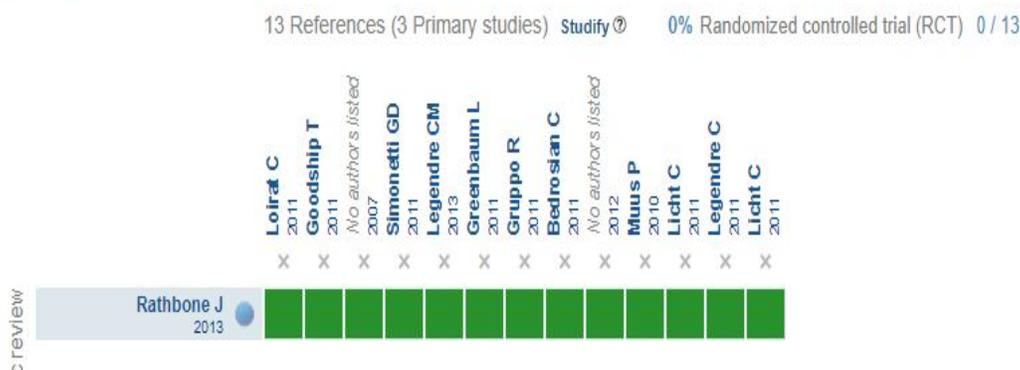
<sup>11</sup> Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.09044

<sup>12</sup> Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

## Resultados

### 1) Revisiones sistemáticas y metaanálisis:

Se identificaron una revisión sistemática (narrativa) de baja confianza<sup>13</sup> que incluyó seis estudios observacionales y dos estudios de intervención no aleatorizados con respecto al manejo de SHUa<sup>14 15 16 17 18 19</sup>. No se encontraron ensayos controlados aleatorizados



<sup>13</sup> Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013 Nov 4;3(11):e003573. PubMed: PM24189082

<sup>14</sup> Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, Cresseri D, Giussani A, Griffini S, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018 Mar;33(3):457-461. PubMed: PM29046944

<sup>15</sup> Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kid Int*. 2018 Feb;93(2):450-459. PubMed: PM28911789

<sup>16</sup> Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):50-59. PubMed: PM27799617

<sup>17</sup> de Andrade LGM, Contti MM, Nga HS, Bravin AM, Takase HM, Viero RM, et al. Longterm outcomes of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PloS One*. 2017;12(11):e0188155. PubMed: PM29136640 SUMMARY OF ABSTRACTS Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

<sup>18</sup> Mallett A, Hughes P, Szer J, Tuckfield A, Van Eps C, Cambell SB, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Int Med J*. 2015 Oct;45(10):1054-65. PubMed: PM26247170

<sup>19</sup> Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kid Int*. 2015 May;87(5):1061-73. PubMed: PM25651368

## 2) Ensayos clínicos randomizados:

No encontramos bibliografía

## 3) Estudios no randomizados:

5 (cinco) estudios “open label” registrados en clinicaltrials.gov de una sola rama (no controlados), no randomizados, patrocinados por la industria Farmacèutica (Alexion Pharmaceuticals) a través de dos publicaciones peer review:

Estudio (Autor, año)	Tipo de estudio (n)	Inclusión	Población	Desenlaces evaluados	Pèrdua de seguimiento	Observaciones
Legendre y col <sup>20</sup> <sup>21</sup> 2013 trial 1	Fase 2, open label, no controlado	TMA progresivo Plq (<150 × 109 / litro) o dism. > 25% Complicación de TMA ≥4 sesiones de PE / PI en la semana anterior Evidencia de hemólisis: LDH ≥ULN, haptoglobina <LIN o esquistocitos Función renal alterada (creatinina ≥ LSN) Actividad de ADAMTS13 > 5% en plasma, no infección por STEC	n: 17 niños > 12 años de más de 40 kg	Cambio en el rcto basal de plaquetas; Normalización de la función plaquetaria, eventos libres de MAT; Normalización de LDH; Disminución de la proteinuria > a 1 grado; calidad de vida por EQ-SD score  Eventos adversos graves en 17/17 (100%) incluidas alteraciones hematológicas e infecciones	23%	Patrocinado por Alexion Pharmaceutical. No reporta desenlaces críticos (mortalidad, insuficiencia renal, requerimiento de diálisis, trasplante renal). No se puede valorar eficacia
Legendre <sup>17 18</sup> 2013 trial 2	Fase 2, open label, no	≥1 PE/PI sessions	n: 20 niños > 12 años de	Cambio en el rcto basal de	5%	Patrocinado por Alexion

<sup>20</sup> Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nürnberg J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, Sberro-Soussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981.

<sup>21</sup> Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kid Int.* 2015 May;87(5):1061-73. PubMed: PM25651368

	controlado	every 2 wk, but $\leq 3$ times per wk for $\geq 8$ wk Evidence of hemolysis: LDH $\geq$ ULN, haptoglobin $<$ LLN, or schistocytes Impaired renal function (creatinine $\geq$ ULN) ADAMTS13 activity $>5\%$ in plasma, no STEC infection	más de 40 kg	plaquetas; Normalización de la función plaquetaria, eventos libres de MAT; Normalización de LDH; Disminución de la proteinuria $>$ a 1 grado; calidad de vida por EQ-SD score  Eventos adversos graves (infecciones severas) reportadas en 13/20 (65%). 20/20 reportò al menos un evento adverso hematològico, incluida leucopenia y anemia severa.		Pharmaceutic al. No reporta desenlaces críticos (mortalidad, insuficiencia renal, requerimiento de diàlisis, trasplante renal). No se puede valorar eficacia
Cofiel R y col <sup>22</sup> , 2015	Fase 2, open label, no controlado	SUHa definido por clinica	n: 41 $>$ 18 años	Biomarcadores de actividad del complemento y daño endotelial	4%	Patrocinado por Alexion Pharmaceutic al. Sólo reporta subrogantes de inflamación y activación del complemento

#### 4) Guías de práctica clínica basadas en evidencia:

<sup>22</sup> Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas SJ. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood. 2015 May 21;125(21):3253-62. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411. Epub 2015 Apr

Un documento de revisión basado en consenso de expertos de España<sup>23</sup> de una muy baja calidad<sup>24</sup>, comentó dos ensayos fase II e información aportada por el fabricante y “la experiencia clínica”. Cabe destacar que parte del grupo desarrollador y panel de expertos presentaban conflicto de interés evidente, recibiendo fondos de Axion Pharmaceuticals.

Se resumen en la tabla presentada a continuación, las recomendaciones de las Guías de práctica clínica:

Tabla 2

Guía de práctica clínica (País-Autor-año)	Calidad (AGREE II)	Población objetivo de la GPC	Tipo de recomendación	Observaciones
Reino Unido, Taylor y col <sup>25</sup> 2010	Alta	Pacientes con sospecha de SHUa	No hace recomendaciones	Previa a la aprobación de la droga
Korea, Cheong HI y col <sup>26</sup> 2016	Baja	Pacientes con SHUa sintomático	Recomendación Grado 1C	Vacuna antimeningo Coco requisito
Francia, Loirat <sup>27</sup> C y col, 2016	Baja	Niños con diagnóstico clínico de SHUa	Fuerte a favor	Faltan datos sobre duración y el

<sup>23</sup> Campistol, J. M., Arias, M., Ariceta, G., Blasco, M., Espinosa, L., Espinosa, M., Grinyó, J. M., Macía, M., Mendizábal, S., Praga, M., Román, E., Torra, R., Valdés, F., Vilalta, R., & Rodríguez de Córdoba, S. (2015). An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología (English Edition)*, 35(5), 421-447. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.006>

<sup>24</sup> Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.09044

<sup>25</sup> Taylor, C.M., Machin, S., Wigmore, S.J., Goodship, T.H.J. and (2010), Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *British Journal of Haematology*, 148: 37-47. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x

<sup>26</sup> Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(10):1516-1528. doi:10.3346/jkms.2016.31.10.1516

<sup>27</sup> Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8

				cese del tratamiento. Conflictos de interés en grupo elaborador y panel.
España, Campistol <sup>19</sup> y col, 2015	Baja (consenso de expertos)	Pacientes con sospecha de SUHa	Fuerte a favor	Basa la recomendación en información del fabricante y la experiencia clínica del grupo de consenso. Conflictos de interés en grupo elaborador y panel.

### 5) Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Las evaluaciones de tecnologías sanitarias presentadas por la Agencia Canadiense de medicamentos<sup>28</sup> (2018) y otra por el Consorcio Escocés de Medicamentos<sup>29</sup> (2016), expusieron diversos resultados.

La Agencia Canadiense (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 201368): evaluaron la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del EC en pacientes con SHUa. Con base en los hallazgos, sugieren no incluir este medicamento para dicha indicación, debido a las limitaciones importantes de los estudios clínicos, las cuales incluyen la carencia de criterios diagnósticos claros para la enfermedad, la ausencia de un grupo comparador para evaluar las diferencias del desenlace, la corta duración de los seguimientos y la falta de datos que evalúen desenlaces clínicamente importantes. Por tal motivo, el beneficio clínico del EC no se puede establecer adecuadamente.

<sup>28</sup> CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. (2018, 31 mayo). Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Clinical Effectiveness and Guidelines. CADTH.ca. <https://www.cadth.ca/management-atypical-hemolytic-uremic-syndrome-clinical-effectiveness-and-guidelines-0>

<sup>29</sup> The Scottish Medicines Consortium (SMC) (2016) [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1597/eculizumab\\_solirus\\_final\\_january\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1597/eculizumab_solirus_final_january_2016_for_website.pdf)

La Agencia Escocesa por su parte recomienda no utilizar Eculizumab para esta indicación, basado en datos insuficientes de eficacia y en el alto costo del tratamiento.

Por su parte, el NICE<sup>30</sup> (National Institute for Clinical Excellence) NICE recomienda que el EC se use en personas con SHUa, siempre y cuando se den las siguientes condiciones:

- Coordinación del uso del EC a través de un centro de expertos.
- Sistemas de monitorización para registrar el número de personas con diagnóstico de SHUa y el número de las que reciben EC, con la dosis y duración de tratamiento.
- Un protocolo nacional para iniciar y detener el tratamiento por razones clínicas.
- Un programa de investigación con métodos robustos para evaluar cuando detener el tratamiento o ajustar las dosis.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>31</sup> advierte que se han producido infecciones meningocócicas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con Eculizumab, ya que su uso aumenta la susceptibilidad del paciente a padecer infecciones (septicemia y / o meningitis) por meningococos. Eculizumab está asociado con aproximadamente 2.000 veces mayor riesgo de enfermedad meningocócica.

Además indica como obligatorio inmunizar a los pacientes sin antecedentes de vacunación meningocócica al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de esta droga. La vacunación reduce el riesgo, pero no lo elimina. Además pueden producirse infecciones meningocócicas por cepas no incluidas en la vacuna.

Advierte que se han reportado también otras infecciones severas por Neisserias, como por ejemplo Neisseria gonorrhoeae.

Los niños tratados con Eculizumab pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves debido a Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae tipo b, por lo que es necesario también administrar vacunas a los menores de 18 años para la prevención de Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae tipo b.

---

<sup>30</sup> NICE Guidance (2015). Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (National Institute for Health and Care Excellence).

<sup>31</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2018, septiembre). ECULIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa). <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1228>

**6) Otra evidencia disponible: Estudios observacionales, reportes de casos y series de casos**

Autor (año)	Tipo de estudio	participantes	Inclusión	Descripción	Resultados	Observaciones
Le Clech y col <sup>32</sup> (2019)	Cohorte de tipo "antes-después"	110 (30 de 1997 a 2010 y 80 de 2011 a 2017)	SUHa y secundario	<p>Cincuenta y cinco pacientes (50%) se sometieron a plasmaféresis, 10 (9%) recibieron infusiones de plasma, 31 (27%) recibieron corticosteroides y 13 (27%) recibieron ciclofosfamida</p> <p>Se utilizó eculizumab en 38 casos (35%).</p> <p>Tratamiento con eculizumab (utilizando un régimen similar al utilizado en SUH atípico) se inició como terapia de segunda línea en 28 pacientes (26%) después de plasmaféresis y el tratamiento de la causa subyacente no logró inducir la remisión del SUH.</p>	<p>Los pacientes tratados con eculizumab tuvieron formas más severas de SUH en la presentación con un necesidad más frecuente de diálisis (56% frente a 32%; P = 0,01) y</p> <p>Tasas de remisión hematológica (69% frente a 87%; p = 0,06) de los estadios 3-4 de ERC (51% frente a 33%; p = 0,09),</p> <p>ERT (36% frente a 38%; p = 1) y muerte (10% frente a 11%, p = 1) fueron similares en pacientes que fueron y no fueron tratados con eculizumab.</p> <p>Cuando se compararon los 38 pacientes tratados con eculizumab con 38 pacientes emparejados la Fx renal a los 3 meses después del inicio de eculizumab no fue diferente.</p> <p>Cuando la comparación se limitó a la pacientes más graves que requirieron diálisis, el resultado fue similar en los pacientes tratados (n = 22) o no tratados (n = 23) con eculizumab</p>	
Greenbaum LA et al <sup>33</sup> (2016)	estudio prospectivo fase II, abierto, multicé	22	< 18 años SUH atípico seg. 26 sem.	<p>50% presentó anomalidades genéticas en el complemento o en el auto-anticuerpo del factor H.</p> <p>El 27% reportaron historia</p>	La respuesta completa de la MAT la lograron el 64% (rango 41 a 83) de los pacientes en una mediana de 8.6 semanas (rango 1 a 21.9).	14% pérdida de seguimiento

<sup>32</sup> Le Clech, A., Simon-Tillaux, N., Provôt, F., Delmas, Y., Vieira-Martins, P., Limou, S., Fakhouri, F. (2019). Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney International*. doi:10.1016/j.kint.2019.01.023

<sup>33</sup> Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney International*. 2016;89:701-711

	ntrico			familiar de SHUa y el 73%, tuvieron diagnóstico de novo de este trastorno al ingresar al estudio.  El 45% recibían tratamiento con PF o IP en la línea de base y el 82% tuvieron una TFG <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; 50% recibieron diálisis previo al estudio por una mediana de 13 días (rango 1 a 4836) y dos pacientes (9%) habían recibido TR por ERC terminal.	Los eventos adversos derivados del tratamiento ocurrieron en 20 de los 22 pacientes que recibieron al menos una dosis de EC, los cuales fueron en su mayoría de una gravedad leve a moderada	
Fakhouri F <sup>34</sup> y col (2016)	Estudio prospectivo fase II, multicéntrico, abierto de una sola rama	41	> 18 años dx clínico de SUH atípico	Conteo de plaquetas <150x10 <sup>3</sup> /uL, Hb < al límite inferior del rango normal, DHL >1.5 veces el límite superior del rango normal y creatinina sérica > al límite superior del rango normal. Seguridad.	30/38 (73%) respuesta completa de la MAT. Todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso con el tratamiento; en el 44% fueron serios, uno de los cuales presentó meningitis por meningococo, lo que llevó a la interrupción del EC en el día 98); otro paciente padeció sepsis por meningococo, quien se recuperó sin secuelas y sin suspender el EC.	7% pérdida del seguimiento
Mallet <sup>35</sup> y col (2015)	Retrospectivo	10	> 18 años	Tres recibieron eculizumab para una presentación aguda inicial de SHUa, tres para SHUa agudo recidivante y refractario, dos para SHUa de novo postrasplante renal y uno para cada uno de ellos por recurrencia de SHUa postrasplante y facilitación del trasplante con antecedentes de SHUa.	Eventos clínicos: neutropenia (dos), síndrome de encefalopatía posterior reversible (uno), cardiomiopatía (uno), embolia pulmonar (uno), rechazo mediado por anticuerpos que resultó en falla del injerto renal (uno), deficiencia de hierro (uno), hemorragia gastrointestinal (uno) y muerte (uno).	10% mortalidad
Huerta A <sup>36</sup> y col (2016)	Retrospectivo	10	SUHa asociado con embarazo	22 pacientes que han sido diagnosticadas con SHUa durante el embarazo y puerperio en hospitales españoles entre 1987 y 2017.	Cuatro de los 22 pacientes (18%) se realizó tratamiento renal sustitutivo dentro del primer mes después del evento, y al final del	No valoración de evolución

<sup>34</sup> Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, Menne J, Minetti EE, Provot F, Rondeau E, Ruggenti P, Weekers LE, Ogawa M, Bedrosian CL, Legendre CM. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2016;68:84-93

<sup>35</sup> Mallett A, Hughes P, Szer J, Tuckfield A, Van Eps C, Cambell SB, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Int Med J.* 2015 Oct;45(10):1054-65. PubMed: PM26247170

<sup>36</sup> Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kid Int.* 2018 Feb;93(2):450-459. PubMed: PM28911789

				10 recibieron EC	seguimiento, 6 de los 22 pacientes (27%) requirieron un trasplante renal. 7 pacientes presentaron recurrencias del SHUa. Tres de los 10 pacientes (30%) tratados con eculizumab requirieron hemodiálisis en el momento del episodio, pero las 3 recuperaron la función renal. 0/10 llegó a una etapa terminal renal.	tratadas
--	--	--	--	------------------	--	----------

## Resumen de la evidencia

Evaluación de la certeza							Resumen de los resultados		
Participantes (Estudios ) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza global	Tasas de eventos de estudio (%)		Impacto
							Con tratamient o estándar	Con Eculizumab	

### Mortalidad

0 (0 Estudios )						-	No fue reportado el evento en la evidencia disponible		
--------------------	--	--	--	--	--	---	---	--	--

### ERC y requerimiento de TRR

0 (0 Estudios )						-	No fue reportado el evento en la evidencia disponible		
--------------------	--	--	--	--	--	---	---	--	--

### Respuesta completa de la MAT

0 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,2,3</sup>	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	se sospechaba fuertement e sesgo de publicación <sup>c</sup>	⊕○○ ○ MUY BAJA	El estado libre de eventos de MAT que se alcanzó en los diferentes estudios fue 15/17 (88%) 16/20 (80%) 21/22 (96%) y 37/41 (90%)		
--	---------------------------	-------------	----------------	------------------------	--	-------------------------	---	--	--

### Eventos adversos graves

0 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) <sup>1,2</sup>	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	se sospechaba fuertement e sesgo de publicación <sup>c</sup>	⊕○○ ○ MUY BAJA	Eventos adversos graves (infecciones severas) reportadas en 13/20 (65%). 20/20 reportó al menos un evento adverso hematológico, incluida leucopenia y anemia severa. El otro subgrupo de pacientes sin MAT Eventos adversos graves en 17/17 (100%) incluidas alteraciones hematólogicas e infecciones		
--	---------------------------	-------------	----------------	------------------------	--	-------------------------	---	--	--

CI: Intervalo de confianza

## Explicaciones

- a. Open label, una sola rama, sesgo de reporte
- b. Escaso número de pacientes y eventos
- c. Los estudios de intervención fueron realizados por la misma empresa y mismo grupo de investigadores.

## Referencias

1. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Eitner F, Feldkamp T, Fouque D, Furman RR, Gaber O, Herthelius M, Hourmant M, Karpman D, Lebranchu Y, Mariat C, Menne J, Moulin B, Nurnberger J, Ogawa M, Remuzzi G, Richard T, SberroSoussan R, Severino B, Sheerin NS, Trivelli A, Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C.. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. T. ;. he New England Journal of Medicine; 2013.
2. Cofield R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas SJ.. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. . : . Blood; 2015.
3. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, van de Kar NC, Vande Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C.. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. ;. Kidney International.; 2016.

## Impacto presupuestario

No existe otro abordaje farmacológico más allá del sostén clínico, aféresis de plasma, plasma fresco congelado, terapia de reemplazo de la función renal y trasplante renal, por lo cual el costo del tratamiento está agregado al valor basal de la terapéutica.

Droga	Régimen	Costo anual (US\$) por tratamiento
Eculizumab	900 mg por infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas, luego 1200 mg una vez por semana y luego una dosis de mantenimiento de 1200 mg cada dos semanas.	445.390

## **Discusión**

### **Marco de decisión**

#### Naturaleza de la condición

El SHUa es una afección muy rara que pone en peligro la vida y que puede ocurrir a cualquier edad. Generalmente se presenta con hemólisis intravascular debido a la activación incontrolada del sistema del complemento que conduce a daño tisular en todo el cuerpo. El órgano afectado principalmente es el riñón, pero es una enfermedad multisistémica y los sistemas cardiovascular, neurológico y gastroenterológico también pueden verse afectados.

Los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal (ESRD) causada por SHUa enfrentan toda una vida en diálisis con su carga asociada porque se consideran inadecuados para el trasplante en vista del potencial riesgo que falle el riñón trasplantado.

#### Beneficio potencial

Eculizumab es la única opción de tratamiento disponible que aborda la causa subyacente del SHUa bloqueando la activación del sistema del complemento para prevenir o revertir la falla renal y cardíaca.

#### Inversión en salud

El impacto en el presupuesto de esta droga es alto, considerando el costo en el tratamiento individual. No se han realizado estudios de costo efectividad adaptados a la evidencia actual

#### Eficacia y seguridad

La evidencia existente en la actualidad es insuficiente para recomendar el uso de Eculizumab en el SHUa atípico. La evidencia que apoya su uso proviene de estudios en Fase II, open label, de una sola rama, sin grupo control, patrocinados por la industria farmacéutica (Axiom Pharmaceuticals) y realizado por el mismo grupo de investigadores, con escaso número de pacientes, sin reportar eventos en desenlaces críticos (mortalidad, diálisis, insuficiencia renal crónica), con beneficio sobre desenlaces subrogantes (Rcto plaquetario, LDH, etc), con alta pérdida de seguimiento (entre 5 y 20%), por lo que proviene de estudios de baja calidad metodológica, existiendo imprecisión y alto riesgo de sesgo de publicación, siendo la evidencia de MUY BAJA CONFIANZA.

#### Costo

El Eculizumab es una droga de muy alto costo que excede el presupuesto anual de los Hospitales de alta complejidad de cabecera provinciales

### **Recomendación**

**Beneficio:** La evidencia de eficacia existente en la actualidad es insuficiente para recomendar de Eculizumab en el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico. Existe además incertidumbre relacionada con la aparición de eventos adversos hematológicos e infecciones graves.

**Costo:** Eculizumab es una medicación de muy alto costo, no existe en la actualidad evidencia de costo-efectividad suficiente que justifique su uso para esta indicación<sup>37</sup> Se encuentra dentro de las condiciones inaceptables de acuerdo a PAHO, “asignar prioridad alta a servicios muy costosos cuya cobertura conferirá una protección financiera sustancial pero beneficios muy pequeños para la salud en comparación con otros servicios menos costosos”, impactando probablemente en la equidad en el acceso a la salud y en la provisión de otras tecnologías esenciales para la población.

**Factibilidad:** El muy alto costo de implementación hace poco probable que se asegure el suministro de esta droga.

---

Basado en datos insuficientes de eficacia y seguridad, asociado con un muy alto costo de implementación, junto con ausencia de estudios de costo-efectividad que justifiquen su uso, se recomienda la no cobertura de la droga Eculizumab para el tratamiento de Síndrome urémico hemolítico atípico en el ámbito de Salud Pública de la Provincia de Rio Negro.

---

---

<sup>37</sup> World Health Organization.(2014). Cómo tomar decisiones justas en el camino hacia la cobertura universal de salud: (Informe final del Grupo Consultivo de la OMS sobre la Equidad y Cobertura Universal de Salud).  
[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/18469/9789275318720\\_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/18469/9789275318720_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y)