

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico

Informe de evaluación de medicamentos

CONSEJERÍA DE SALUD

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD
41020 Sevilla – España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 – Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, mayo de 2015

2015

Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico

Informe de evaluación de medicamentos

M.^a Auxiliadora Castillo-Muñoz, Ruth Ubago-Pérez, José Antonio Navarro-Caballero, Sergio Márquez-Peláez, Carmen Beltrán-Calvo, Antonio Romero-Tabares, Teresa Molina-López, Rafael Bedoya-Pérez, Sandra Flores-Moreno, Nieves Merino-Kolly, Ramiro Núñez-Vázquez, Antonio Osuna-Ortega, Meritxell Salazar-Bravo.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD

JUNTA DE ANDALUCÍA

Fecha: mayo de 2015

NOTA DE LA PRESENTE EDICIÓN

Antes de proceder a la edición de este Informe se ha realizado una revisión de la literatura científica publicada desde 2012 hasta la actualidad (febrero de 2015) no habiéndose localizado información relevante que pudiera modificar los resultados del mismo. En consecuencia, se considera que las conclusiones establecidas en el informe siguen vigentes en febrero de 2015.

ANDALUCIA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico/Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2015.

100p. 21 x 29,7 cm

ISBN: 978-84-15600-73-2

1. Síndrome Hemolítico-Urémico 2. Anticuerpos monoclonales/ uso terapéutico.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-73-2

Cita sugerida: Castillo-Muñoz MA, Ubago-Pérez R, Navarro-Caballero JA, Márquez-Peláez S, Beltrán-Calvo C, Romero-Tabares A, et al. y Grupo de trabajo para la elaboración del informe de *Eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2015.

Autoría

Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico.

Grupo elaborador

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

M.^a Auxiliadora Castillo Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

Sergio Márquez Peláez. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Antonio Romero Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información.*

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Rafael Bedoya Pérez. *FEA Pediatría. UGC de Pediatría y áreas específicas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Sandra Flores Moreno. *FEA Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Nieves Merino Kolly. *FEA Farmacología. UGC de Intercentros de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Sevilla.*

Ramiro Núñez Vázquez. *FEA Hematología. UGC de Hematología/Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Antonio Osuna Ortega. *Director de la UGC de Intercentros de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.*

Meritxel Salazar Bravo. *FEA Farmacia Hospitalaria. UGC de Interniveles de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.*

Coordinación

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías. AETSA.*

Dirección

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Fecha de finalización: octubre de 2013.

Contribución a la autoría

TML y CBC han intervenido en la planificación y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación del proyecto.

MACM, RUP, JANC, SMP, CBC, RBP, SFM, NMK, RNV, AOO, MSB han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

ART ha realizado las búsquedas bibliográficas de la literatura.

MACM y RUP han establecido la metodología de la evaluación de eficacia y seguridad, han realizado la selección de artículos, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, síntesis y redacción del informe de eficacia y seguridad.

NMK ha realizado la evaluación de la seguridad post-comercialización.

MACM, RUP, CBC, RBP, SFM, NMK, RNV, AOO, MSB han intervenido en la interpretación de los resultados de eficacia y seguridad y conclusiones.

JANC y SMP han establecido la metodología de la evaluación de la eficiencia. Han realizado la selección de artículos, elaboración del análisis económico propio e impacto presupuestario y redacción del informe de evaluación de eficiencia.

MACM, RUP, JANC, SMP, CBC, RBP, SFM, NMK, RNV, AOO, MSB han intervenido en la interpretación de los resultados de eficiencia.

CBC ha coordinado el proceso de revisión externa del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe final.

Revisores externos (por orden alfabético)

Montserrat Antón Gomero. *FEA Pediatría. UGC de Pediatría y sus especialidades. Hospital Reina Sofía. Córdoba.*

Gema Ariceta Iraola. *Jefa de Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.*

Rocío Asensi Díez. *FEA Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital regional de Málaga. Málaga.*

Manuel López Mendoza. *FEA Nefrología. UGC Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Federico Oppenheimer. *Jefe de Sección de la Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.*

Núria Paladio Durán. *Àmbit de farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).*

Declaración de intereses

Todos los miembros del Grupo de Trabajo y los revisores externos han realizado una declaración de conflicto de intereses.

Gema Ariceta Iraola ha trabajado como consejera científica para Alexion Pharmaceuticals. El resto de los miembros del grupo de trabajo y de los revisores externos ha declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Listado de abreviaturas.....	9
Resumen.....	11
Summary.....	14
Introducción.....	17
Justificación.....	27
Metodología del grupo de trabajo.....	28
Parte 1. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	29
Objetivos.....	30
Metodología.....	31
Resultados.....	34
Discusión.....	70
Conclusiones de eficacia y seguridad.....	77
Parte 2. Evaluación de la eficiencia.....	79
Objetivos.....	80
Metodología.....	81
Resultados.....	83
Discusión.....	88
Conclusiones de eficiencia.....	89
Referencias.....	90
Anexos.....	94
Anexo I. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	94
Anexo II. Escalas de evaluación de la calidad de los estudios.....	95
Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	100

Listado de abreviaturas

- AEE: agente estimulador de la eritropoyesis
- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- CAFV: Centro Andaluz de Farmacovigilancia
- CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
- CRD: *Center for Reviews and Dissemination*
- DMI: diferencia mínima con relevancia clínica
- EA: eventos adversos
- EAG: eventos adversos graves
- EAI: eventos adversos intensos
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EINA: estudio de intervención no aleatorizado
- EMA: *European Medicines Agency*
- EMBASE: *Excerpta Medica Database*
- ERC: enfermedad renal crónica
- EVA: escala visual analógica
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas
- Hb: hemoglobina
- HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna
- IC: intervalo de confianza
- INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
- IR: insuficiencia renal
- IRT: insuficiencia renal terminal
- LDH: lactato deshidrogenasa
- LSN: límites superiores de normalidad
- MAT: microangiopatía trombótica
- MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
- n.s.: no significativo
- PF: plasmaféresis

PFC: plasma fresco congelado

PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

RAM: reacciones adversas a medicamentos

RP: intercambio plasmático

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SCI: *Science Citation Index*

sig: significativo

SHUa: Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TCC: Complejo Terminal del Complemento

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada

TREND: *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*

VIH: virus inmunodeficiencia humana

Resumen

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de eculizumab en pacientes con SHUa, adultos, adolescentes y población pediátrica, resistentes y sensibles a la terapia con plasma.

Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia de eculizumab según subgrupos de pacientes.

Metodología

Se constituyó un grupo multidisciplinar de trabajo para la realización del informe de evaluación.

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales: *Cochrane Library*, CRD, MEDLINE, EMBASE y SCI.

Los criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia y seguridad fueron estudios realizados en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos con SHUa tratados con eculizumab. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales con un tamaño muestral superior a 5 pacientes y el informe de evaluación de la EMA (discusión científica). Además, se consideraron los abstracts de los estudios incluidos en el informe de evaluación de la EMA que aportaban datos actualizados de variables de eficacia definidas inicialmente en la metodología de los estudios incluidos.

La evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados se realizó empleando la escala TREND y la evaluación de la calidad de los estudios observacionales utilizando la escala STROBE.

Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por dos metodólogos, de manera independiente.

Para responder a los objetivos de eficiencia económica se realizaron búsquedas exhaustivas en la literatura, una evaluación económica en términos coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario desde el punto de vista del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Resultados de la revisión sistemática

Evidencia disponible

No se ha localizado ningún ECA publicado. Para la evaluación de la eficacia y seguridad de eculizumab en pacientes con SHUa se incluyeron cuatro estudios clínicos, publicados en cuatro documentos que fueron el informe de evaluación de la EMA (que contenía información de los EINAs C08-002 A/B y C08-003 A/B y del estudio observacional retrospectivo C09-001r),

dos abstracts con datos actualizados de eficacia de los dos EINAs y el estudio observacional retrospectivo de Zuber *et al.* La eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento del SHUa se evaluó en un total de 89 pacientes. No se localizó ninguna evaluación económica completa sobre el tratamiento con eculizumab en SHUa.

Evidencia en desarrollo

No se ha localizado ningún ECA entre los estudios en desarrollo. Se han localizado cuatro estudios en desarrollo. Dos de los estudios son prospectivos, no aleatorizados y abiertos, uno en población pediátrica y adolescente, el otro en pacientes adultos. Los otros dos estudios son observacionales y en ellos el objetivo es evaluar el tratamiento con eculizumab en SHUa a largo plazo (tras 5 y 10 años de tratamiento).

Conclusiones de eficacia y seguridad

En pacientes adolescentes y adultos resistentes a la terapia con plasma:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio no se observa ninguna muerte.
- El tratamiento con eculizumab:
 - Mejora la calidad de vida, en relación al porcentaje de pacientes que alcanzaron una diferencia clínica mínima relevante de 0,06 en el cuestionario EuroQol 5D.
 - Mejora la función renal en más de la mitad de los pacientes, en términos de mejora en el estadio de enfermedad renal crónica en al menos una posición, mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y descenso de la creatinina sérica de forma sostenida al menos un 25 % respecto al valor basal.
 - Consigue la normalización hematológica (normalización del recuento plaquetario y niveles de LDH) en la mayoría de los pacientes con valores basales anormales.
 - Reduce el porcentaje de pacientes con diálisis.
 - Reduce el porcentaje de pacientes que reciben terapia con plasma.
 - En el subgrupo de pacientes trasplantados, la eficacia es similar a la del global de los pacientes, a excepción de una menor mejora en la función renal. No se produce ningún fracaso del injerto.

En pacientes adolescentes y adultos sensibles a la terapia con plasma:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio se observa una muerte debida a hemorragia gastrointestinal que se consideró no relacionada con el fármaco.
- El tratamiento con eculizumab:
 - Mejora la calidad de vida, en relación al porcentaje de pacientes que alcanzaron una diferencia clínica mínima relevante de 0,06 en el cuestionario EuroQol 5D.
 - Mejora la función renal en aproximadamente la mitad de los pacientes, en relación al cambio en el estadio de enfermedad renal crónica en al menos una posición, mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe y descenso de la creatinina sérica de forma sostenida al menos un 25 % respecto al valor basal.
 - Mantiene el recuento plaquetario y los niveles de LDH en los pacientes con niveles basales normales y consigue la normalización hematológica en la mayoría de los pacientes con valores basales anormales.

- Elimina las sesiones de diálisis en todos los pacientes.
- Elimina la terapia con plasma en todos los pacientes.
- En el subgrupo de pacientes trasplantados la eficacia es similar a la del global de los pacientes. No se produce ningún fracaso del injerto.

En pacientes con trasplante renal tratados con eculizumab para profilaxis de una recurrencia de SHUa:

- En la mayoría de los pacientes no se produce recurrencia de la enfermedad post-trasplante, ni fracaso del injerto.

En pacientes pediátricos (hasta los 12 años) con SHUa:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio retrospectivo ningún paciente pediátrico fallece.
- No existe evidencia sobre el efecto del tratamiento en la calidad de vida.
- Para el global de la población pediátrica se elimina la necesidad de diálisis, aunque se desconoce los pacientes pediátricos que inicialmente estaban en diálisis.
- En pacientes pediátricos resistentes a la terapia con plasma se consigue normalización del recuento plaquetario y mejora en la función renal, en términos de mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe.
- En pacientes pediátricos sensibles a la terapia con plasma se consigue normalización del recuento plaquetario, aunque la función renal no mejora.

Para el global de los pacientes:

- El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con eculizumab son infecciones, trastornos vasculares, trastornos del sistema nervioso, leucopenia y trastornos generales relacionados con la administración.
- No se puede descartar la presencia de anticuerpos anti-eculizumab.
- No existe evidencia sobre la seguridad del tratamiento con eculizumab a largo plazo en pacientes con SHUa.

Conclusiones de eficiencia económica

- Debido a la ausencia de evidencia científica sobre la mejora en la supervivencia de los pacientes tratados, tan solo mejoras en variables subrogadas, no es posible calcular un coste por años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados (AVG).
- El impacto presupuestario para el SSPA varía en función de los diferentes escenarios de casos susceptibles de ser tratados, oscilando entre los 7 millones de euros para el tratamiento de todos los pacientes supuestos con SHUa en el SSPA (suponiendo válidas las estimaciones de la prevalencia de la EMA) y casi 6 millones de euros para tratar los pacientes resistentes a la terapia plasmática, que no cuentan con otra alternativa de tratamiento (estimados a partir del número de pacientes atendidos en un período de 6 meses).
- Los costes evitados, en relación al coste del tratamiento, son de escasa entidad.

Summary

Objectives

Primary objectives

- To assess the efficacy, safety and efficiency of eculizumab in adults, adolescents and paediatric patients with atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS), both resistant and sensitive to plasma therapy.

Secondary objectives

- To assess the efficacy of eculizumab taking into account predefined subgroups of patients.

Methodology

A multidisciplinary work panel of experts, coordinated and managed by the Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA), was constituted in order to carry out a HTA report.

To accomplish evidence-based response to efficacy and safety objectives, exhaustive searches were performed in referential data sources. The databases consulted for the systematic reviews included: the Cochrane Library, databases from the Center for Reviews and Dissemination (CRD), MEDLINE, EMBASE, and Science Citation Index (SCI).

Eligibility criteria for the efficacy and safety systematic review were clinical studies undertaken in adults, adolescents and paediatric patients with aHUS treated with eculizumab. The included designs were HTA reports, meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs), non-randomized intervention trials, observational studies with a sample size higher than five patients and the assessment report from the EMA. Moreover, the abstracts from studies included in the EPAR were considered if they provided updated data with longer follow-up periods for efficacy outcomes initially defined in the methods of those studies.

Critical appraisals of the non-randomized intervention trials were performed using the list TREND, and the quality of observational trials was assessed with the STROBE checklist.

Selection, critical evaluation, data extraction, and qualitative synthesis of the considered studies were independently undertaken by two researchers.

In order to answer the efficiency objectives, exhaustive searches were performed in referential data sources. Additionally, cost-effectiveness and budgetary impact analyses were performed considering the point of view of the Andalusian Public Health System.

Results from the systematic review

Available evidence

No published RCTs have been found. In the efficacy and safety assessments of eculizumab in patients with aHUS, four studies were included, published in four documents (the assessment report from the EMA, with data from the studies C08-002 A/B, C08-003 A/B and C09-001r; two abstracts with updated efficacy data from the two non-randomized intervention trials;

and the retrospective observational study from Zuber et al.). Efficacy and safety were evaluated in a total of 89 patients. No economic assessments have been located in these populations.

Ongoing evidence

No RCTs have been found amongst the ongoing studies. Four ongoing non-controlled studies have been found, two of them are non-randomized, prospective and open label studies; one in paediatric and adolescent patients and the other in adults. Another two are observational studies whose objectives are to assess the long-term data with eculizumab in aHUS (after five and ten years of treatment).

Efficacy and safety conclusions

In adolescents and adult patients who are resistant to plasma therapy:

- No deaths have been observed during the follow-up period.
- The treatment with eculizumab:
 - Improves quality of life in relation to the percentage of patients who achieve a minimally important difference of 0.06 in the questionnaire EuroQol 5D.
 - Improves renal function in more than a half of the patients, in terms of improvement by at least one stage in chronic kidney disease, a sustained improvement of ≥ 15 mL/min/1.73 m² from baseline in the estimated glomerular filtration rate, and a sustained decrease in the serum creatinine by at least 25 % in relation to baseline values.
 - Achieves haematologic normalisation (platelet count normalization and normal levels of lactate dehydrogenase, LDH) in most of the patients with abnormal baseline values.
 - Reduces the percentage of dialysis.
 - Reduces the percentage of patients receiving plasma therapy.
 - The efficacy outcomes in the subgroup of patients with renal transplantation are similar to the efficacy outcomes in the global of patients, apart from a minor improvement in renal function. There were no cases of rejection of the kidney trasplanted.

In adolescents and adult patients who are sensitive to plasma therapy:

- During the follow-up period of the study, one death was observed due to gastrointestinal haemorrhage which was not considered related to eculizumab treatment.
- The treatment with eculizumab:
 - Improves quality of life in relation to the percentage of patients who achieve a minimally important difference of 0.06 in the questionnaire EuroQol 5D,
 - Improves renal function in approximately half of the patients, in terms of improvement by at least one stage in chronic kidney disease, a sustained improvement of ≥ 15 mL/min/1.73 m² from baseline in the estimated glomerular filtration rate, and a sustained decrease in the serum creatinine by at least 25 % in relation to baseline values.
 - Maintains the platelet count and the level of LDH in patients with normal baseline values and most of the patients with abnormal baseline values achieve hematologic normalisation.
 - Eliminates dialysis in all the patients.

- Eliminates plasma therapy in all the treated patients.
- The efficacy outcomes in the subgroup of patients with renal transplantation are similar to the efficacy outcomes in the global of patients, apart from a minor improvement in renal function. There were no cases of rejection of the kidney trasplanted.

In renal transplant patients treated with eculizumab for the post-transplant prophylaxis recurrence of the disease:

- In most of these patients, there is no recurrence of the disease and there are no cases of rejection of the kidney.

In paediatric patients (up to 12 years old) with aHUS:

- There were no deaths during the follow-up period of the retrospective study,
- There is no evidence available in terms of quality of life.
- For all the paediatric population the need of dialyses is omitted, although the number of patients under dialysis at the beginning of the study is unknown.
- In plasma-therapy resistant patients, the normalisation of the platelet count is achieved, together with an improvement in renal function in terms of sustained increase in eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m².
- In plasma-therapy sensitive patients, the normalisation of the platelet count is achieved, although without renal function improvement.

In the global of treated patients:

- Eculizumab treatment is well tolerated in general terms. The most frequent adverse events related to eculizumab are infections, vascular disorders, nervous system disorders, leucopenia and general disorders related to its administration.
- The presence of antibodies anti-eculizumab cannot be ruled out.
- There is no evidence regarding the safety profile of long-term follow-up in patients with aHUS.

Efficiency conclusions

- Due to the absence of evidence related to an improvement in survival of eculizumab treated patients and to the existence of improvements in intermediate outcomes, it is not possible to estimate the cost per quality-adjusted life year (QALY) or life-year gained.
- The budgetary impact for the Andalusian Public Health System varies depending on the different scenarios considered: from 7 million of Euros for the treatment of all the possible patients with aHUS in our setting (also considering the estimated prevalence data correct) to 6 million of Euros for the treatment of plasma therapy resistant patients (patients without another alternative treatment). These estimations take into account the estimated number of patients in a six-month period.
- The avoided costs are negligible in relation to the costs of treatment.

"Coment to this edition": Before the edition of this report, an update of the scientific literature published between the period September 2012 - February 2015 was carried out. No further relevant information has been found which could modify the results of this HTA report. Consequently, it is considered that the conclusions established in the report are currently valid in February 2015.

Introducción

Descripción del síndrome hemolítico urémico atípico

Epidemiología del SHUa

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una enfermedad ultrarara. En Europa, la incidencia anual se estima en dos casos por millón de habitantes. La prevalencia del SHUa es de 1/100.000 niños, en adultos la prevalencia es inferior (1,2). Datos obtenidos de cinco registros europeos y de un registro estadounidense indican que se han identificado más de 1.000 pacientes con SHUa hasta el año 2011 (3).

Etiopatogenia, diagnóstico y clínica del SHUa

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un trastorno de la microvasculatura, caracterizado por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, que afecta principalmente a los riñones y que se manifiesta con hematuria, oligoanuria e insuficiencia renal.

Se distinguen dos formas de SHU:

- **SHU clásico o típico:** es la forma más frecuente (90 % de los casos). Se asocia con diarrea provocada por infección por *Escherichia coli*, productor de la toxina Shiga (STEC). La mayoría de los pacientes con SHU típico evolucionan favorablemente tras dos o tres semanas. Sin embargo, el 10 % desarrolla enfermedad renal crónica (ERC) y el 25 % presenta secuelas renales permanentes.
- **SHU atípico:** el 10 % de los casos de SHU son atípicos. En algunos casos se asocia a diarrea y a un pronóstico más desfavorable. La mayoría de los pacientes presentan recurrencias y más del 50 % desarrollan insuficiencia renal terminal (IRT) (1).

El SHUa es una patología poligénica y multifactorial. El SHUa posee un claro componente genético y se asocia con frecuencia con mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento. Existe una gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben existir factores adicionales (ambientales) que modulan la evolución de la enfermedad.

La caracterización funcional de las mutaciones ha establecido que el SHUa se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del complemento que afecta a la protección de las superficies celulares. La desregulación del complemento puede ser consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras: factor H, factor I en el plasma, proteína cofactor de membrana (MCP) en las superficies celulares, generación de autoanticuerpos antifactor H (“pérdida de función”) o una actividad anormalmente aumentada de los componentes de la convertasa del C3 de la vía alternativa (“ganancia de función”) (mutaciones activadoras en factor B o C3). Recientemente se ha descrito que mutaciones en la proteína anticoagulante trombomodulina están asociadas con el SHUa. Existen polimorfismos comunes en las proteínas del complemento que también contribuyen a delinear la predisposición genética al SHUa, ya sea aumentando el riesgo o confiriendo protección.

Entre el 7 y 10 % de los pacientes con SHUa tienen mutaciones en más de un gen del complemento. El 5 y 10 % de los pacientes con SHUa en los que no se detectan mutaciones en el factor H, ni en otros genes del complemento, presentan autoanticuerpos antifactor H, con consecuencias similares a las mutaciones en el factor H. En el 30 – 40 % de los pacientes con SHUa se desconoce el gen responsable y tampoco se detectan autoanticuerpos antifactor H (1).

El SHUa se clasifica en:

- **Forma familiar:** menos del 20 % de los casos de SHUa son familiares. Este subtipo presenta peor pronóstico, con una tasa de IRT o mortalidad del 50 al 80 % (4). Se han descrito patrones de herencia tanto autosómicos dominantes, como recesivos.
- **Forma esporádica:** se desarrolla en pacientes sin historia familiar de la enfermedad. El 50 % de los casos esporádicos son idiopáticos (microangiopatías trombóticas primarias) y el resto se suelen relacionar con algunos desencadenantes, es decir, son microangiopatías trombóticas (MAT) secundarias. Las MAT pueden ser secundarias a:
 - Ingesta de determinados medicamentos (inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus, antineoplásicos, anticonceptivos orales y antiagregantes plaquetarios como ticlopidina y clopidogrel).
 - Algunas enfermedades:
 - ♦ Lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome antifosfolípido.
 - ♦ Infección por virus inmunodeficiencia humana (VIH).
 - ♦ Glomerulopatías.
 - ♦ Infecciones del aparato respiratorio.
 - ♦ Neoplasias.
 - Embarazo.
 - Trasplante de órgano sólido o de médula ósea.

En individuos portadores de un fuerte componente de predisposición genética, la contribución de factores desencadenantes es seguramente menor (1,4). Se considera que del 3,6 al 14 % de los receptores de trasplante renal presentan SHUa en asociación con fracaso del injerto y el uso de inhibidores de la calcineurina. En el 10 – 15 % de las mujeres que presentan SHUa, la enfermedad se desarrolla durante el embarazo y postparto.

En ambas formas de SHUa se han determinado alteraciones genéticas, que se observan en el 50 – 60 % del total de los casos (4).

La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 10 años de edad. El inicio de la enfermedad en menores de 18 años es más frecuente que en adultos (60 % y 40 %, respectivamente) (3). Los pacientes con SHUa presentan un pronóstico desfavorable, con una elevada probabilidad de insuficiencia renal, diálisis y/o mortalidad en el primer año tras el diagnóstico. Si los pacientes sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad, se ven afectados por un estado trombótico e inflamatorio crónico, caracterizado por activación celular endotelial y plaquetaria, que conlleva un elevado riesgo de coagulación sanguínea, insuficiencia renal con diálisis y otras complicaciones graves de la MAT. Estas complicaciones pueden incluir convulsiones, infarto cerebral, coma, cardiomiopatía, infarto de miocardio, pancreatitis, distress pulmonar, vasculopatía difusa y MAT multiorgánica, y frecuentemente implican una mortalidad prematura en los pacientes (5).

La presentación clínica de la enfermedad, evolución y respuesta al tratamiento con plasma están relacionados con el hecho de la presencia o ausencia de mutaciones en genes del complemento y, sobre todo, con el gen particular que está mutado (Tabla 1). Las mutaciones en el factor H se asocian con una presentación más agresiva y con mayores secuelas, mientras que los pacientes con mutaciones en MCP son los que tienen una mejor evolución. Este hecho resalta la importancia de un diagnóstico genético rápido y completo. Se deben analizar todos los genes asociados con el SHUa para identificar las posibles mutaciones (1). Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las diferentes mutaciones del complemento que contribuyen a la patología y debido a que aproximadamente, sólo en el 50 % de los pacientes se observan mutaciones, para el diagnóstico de SHUa no se requiere la identificación de las mismas (5). Por otra parte, se recomienda realizar el diagnóstico diferencial descartando la presencia de púrpura trombótica trombocitopénica, determinando la actividad ADAMTS13 (el déficit grave de esta enzima es diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)) y descartando la existencia de SHU clásico o típico, asociado a una infección. También se recomienda medir los niveles séricos de C3, C4, factor H y factor I, ya que según el resultado se orientará el pronóstico de la enfermedad y las opciones de trasplante renal (6,7).

Tabla 1. Alteraciones genéticas y respuesta clínica en pacientes con SHUa (4)

Gen	Proteína alterada	Efecto principal	Frecuencia (%)	Respuesta a terapia con plasma		Tasa de recurrencia de SHUa tras trasplante renal (%):
				A corto plazo: Tasa remisión* (%)	A largo plazo [‡] : Tasa de mortalidad o de IRT (%)	
CFH	Factor H	No unión al endotelio	20 – 30	60	80 – 70	90 – 80 (pacientes susceptibles de trasplante renal y hepático)
CFI	Factor I	Nivel bajo o baja actividad del cofactor	4 – 10	30 – 40	70 – 60	80 – 70 (pacientes susceptibles de trasplante renal y hepático)
CFB	Factor B	Estabilización de convertasa C3	1 – 2	30	70	Recurrencia observada en un caso
C3	Complemento C3	Resistencia a la inactivación de C3b	5 – 10	40 – 50	60	50 – 40
THBD	trombomodulina	Inactivación de C3b reducida	5	60	60	Recurrencia observada en un caso
CFHR1/3	Factor HR1, R3	Anticuerpos anti-factor H	6	70 – 80 (intercambio de plasma+inmunosupresión)	Tasa de IRT: 30 – 40	20 (pacientes susceptibles de trasplante renal)
MCP (CD46)	Cofactor de proteína de membrana	No expresión en superficie	10 – 15	No indicada	< 20	20 – 15 (pacientes susceptibles de trasplante renal)

* La remisión de la enfermedad se definió como remisión completa o parcial (remisión hematológica con secuelas renales).

‡ La respuesta a largo plazo se definió como los resultados obtenidos de 5 a 10 años tras el inicio de la enfermedad.

Tratamiento del SHUa

El tratamiento empírico está enfocado a estabilizar al paciente y mitigar el daño renal irreversible. Se realiza con terapia con plasma y terapia de soporte. Además, el tratamiento puede incluir el uso de fármacos inmunosupresores en pacientes con anticuerpos anti-CFH. La infusión de plasma y la plasmaféresis son las estrategias terapéuticas empleadas habitualmente tras la aparición de un primer episodio de SHUa y que han permitido disminuir la mortalidad de un 50 a un 25 % (4). Los datos en relación al beneficio a largo plazo de la terapia plasmática son limitados y no se han realizado ECAs para establecer su eficacia, ni seguridad en pacientes con SHUa (5).

La infusión de plasma permite restaurar el déficit de los reguladores del complemento con mutaciones “pérdida de función” por proteínas funcionales, mientras que en la plasmaféresis no solo se administran proteínas reguladoras del complemento funcionales, sino que también se eliminan los inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos (proteínas con mutaciones “ganancia de función”). Además se eliminan los autoanticuerpos antifactor H y los posibles factores inflamatorios / trombogénicos que participan en el daño endotelial y la hiperagregación plaquetaria. En pacientes con mutaciones en un regulador de membrana celular (mutación en MCP), no tienen efecto la infusión de plasma, ni la plasmaféresis. El 80 – 90 % de los pacientes con mutación en MCP consigue remisión completa sin tratamiento, aunque el riesgo de recaída es elevado (1,8).

La terapia con plasma es un procedimiento complejo que conlleva una calidad de vida subóptima para los pacientes que la reciben. Está asociada con infecciones, reacciones alérgicas, trombosis y pérdida de acceso vascular. Además, no revierte de forma completa la MAT (3,5). Se ha observado que en torno al 3 % de los pacientes adultos y adolescentes con SHU y PTT con intercambio plasmático fallece como consecuencia de una complicación grave asociada al procedimiento. Aproximadamente un tercio de los pacientes adolescentes y adultos tratados con intercambio plasmático presentan complicaciones graves como neumotórax, hemorragias, bacteriemia, fungemia y trombosis. Además, un tercio de los pacientes presenta una o más complicaciones menores (urticaria, hipotensión, hipoxia, obstrucción del catéter, infección local en la zona de inserción del catéter y diarrea) (9). En una población pediátrica tratada con intercambio plasmático y con diagnóstico de tumores sólidos, anemia, leucemia, SHU, PTT y otras alteraciones renales e inmunológicas se ha observado que aproximadamente la mitad de los pacientes presenta anemia grave, hipotensión e hipocalcemia y una cuarta parte, reacciones alérgicas (10).

A pesar de no existir evidencia de elevada calidad, la plasmaféresis era la única opción terapéutica en pacientes con SHUa. Aunque la infusión de plasma podría ser suficiente en pacientes con una proteína reguladora del complemento defectuosa como CFH, en la fase aguda inicial se recomienda la realización de plasmaféresis. Asimismo, se recomienda iniciar el tratamiento en las 24 primeras horas tras el diagnóstico. Se sugiere que el intercambio sea 1,5 veces el volumen de plasma esperado (60 – 75 mL/kg) y que se reemplace el plasma eliminado con plasma fresco congelado. De este modo, el intercambio plasmático frecuentemente se realiza a diario administrando 1 – 2 volúmenes de plasma por sesión en adultos y de 50-100 mL/kg en niños. Inicialmente, la administración es diaria, ajustándose posteriormente según la respuesta. En la guía publicada por el Grupo europeo de estudio de SHU en pediatría (11) se recomienda que la plasmaféresis se realice a diario durante cinco días, posteriormente cinco sesiones semanales durante dos semanas y luego tres veces a la semana durante otras dos semanas más. Cuando se realiza infusión de plasma en lugar de plasmaféresis, la dosis recomendada es de 30 a 40 mL/kg, inicialmente y de 10 a 20 mL/kg, con posterioridad. En relación a la duración del tratamiento, se indica que debe mantenerse hasta que al menos hayan transcurrido dos días desde la remisión completa.

Sin embargo, algunos pacientes se consideran plasma-dependientes y necesitarán tratamiento crónico para permanecer en remisión.

Además se deben evitar desencadenantes del daño endotelial como la hipertensión e hipercolesterolemia (8).

La ventaja del intercambio plasmático frente a la infusión de plasma se hace más relevante en la población pediátrica, en la que el riesgo de progresión rápida de la enfermedad renal es elevado (7). Además, la infusión de plasma está limitada por la función renal alterada y la hipertensión.

Por otra parte, para el tratamiento del SHUa, los pacientes con IRT pueden recibir trasplante renal. El resultado del trasplante está influenciado por el gen del complemento que esté mutado. La tasa de recurrencia es de aproximadamente el 50 % y el fracaso del injerto se produce en el 80 – 90 % de los pacientes con recurrencia (4). El trasplante renal no se recomienda en pacientes con mutaciones CFH y CHI, debido a las elevadas tasas de recurrencia de la enfermedad en estos pacientes (4,7,12). El trasplante renal de donante vivo emparentado está contraindicado debido al elevado riesgo de recurrencia de la enfermedad en el injerto. Asimismo, el proceso conlleva riesgos para el donante que puede ser portador de mutaciones.

En pacientes portadores de mutaciones en el factor H se han realizado trasplantes simultáneos renal y hepático (el hígado es la fuente mayoritaria del factor H circulante). Este procedimiento está sujeto a elevados riesgos y se consiguen resultados más favorables si el doble trasplante se combina con plasmaféresis preoperatoria, junto con infusiones de plasma durante y después de la intervención quirúrgica, para permitir al hígado trasplantado que produzca suficiente factor H que evite la activación del complemento en los órganos trasplantados (1,4). En algunos casos también se considera el trasplante hepático aislado en pacientes con mutaciones en el factor H o en el factor I que han recuperado la función renal tras algún episodio de SHUa (13).

La evolución del SHUa se ha registrado en series históricas de pacientes, que podían, o bien no recibir terapia con plasma, o recibir alguna modalidad que actualmente no se considera adecuada (por inicio tardío del tratamiento, terapia no suficientemente agresiva, empleo de infusión de plasma en vez de intercambio plasmático o terapia finalizada prematuramente). A pesar de estas consideraciones, las tres series principales (cohortes francesa, italiana y de los Países Bajos) reflejan la evolución natural de la enfermedad y la evolución con el tratamiento con plasma (3).

“Cohorte francesa”

En esta cohorte se evalúan 46 niños y adolescentes menores de 16 años seleccionados entre los años 2002 y 2005. El periodo de seguimiento es de 10 años (14).

- El 48 % de los pacientes recibe tratamiento con plasma. El 32 % de estos pacientes presenta una respuesta positiva al mismo.
- El 33 % recibe un trasplante renal. El 66 % de estos pacientes presenta al menos un fracaso del injerto, principalmente por trombosis vascular.
- El 37 % de los pacientes fallece o desarrolla IRT en el primer año tras el inicio de la enfermedad.
 - El 9 % fallece tras pocas semanas o meses tras el inicio de la enfermedad, debido a eventos cerebrovasculares, hemorragia pulmonar, septicemia por *Staphylococcus aureus* y fracaso multiorgánico con MAT difusa.
 - El 24 % de los pacientes desarrolla IRT tras el primer episodio de la enfermedad.

- La recurrencia/recaída de la enfermedad post-trasplante sucede en el 54 % de los casos (entre 2 y 9 episodios en un intervalo de tiempo entre 1 mes y 9 años).
- Tras 3 – 5 años desde el inicio de la enfermedad, el 44 % de la población fallece o desarrolla IRT.

“Cohorte italiana”

Se evalúan 273 pacientes obtenidos del registro internacional, en el periodo 1996-2007, con un seguimiento de 10 años. El 59 % de la población es pediátrica (15).

- Entre el 10 y 30 % de los pacientes (a excepción de pacientes con mutación MCP) presenta afectación extrarrenal (afectación del sistema nervioso central, cardíaca, pulmonar y pancreática). El 24 % presenta diarrea inicialmente.
- El 8,4 % (12 % de la población pediátrica y 2 % de los pacientes adultos) fallece tras el primer episodio de la enfermedad.
- El 32 % no recupera la función renal o progresa a IRT tras el primer episodio de SHUa.
- La respuesta a plasma (tanto remisión completa, como parcial) es mejor en niños que en adultos. Para la población pediátrica es del 78 % y para la población adulta es del 53 %.
- La supervivencia al año del injerto trasplantado es del 33 % en la población pediátrica y del 45 % en adultos.
- Tras 3 años desde el inicio de la enfermedad, el 48 % de la población pediátrica y el 67 % de la población adulta fallece o desarrolla IRT.

“Cohorte pediátrica de los Países Bajos”

Se evalúa a 45 niños belgas y holandeses diagnosticados de SHUa desde el año 2001 al 2010. El seguimiento fue de 7,5 años (16).

- El 13 % de los pacientes presenta afectación del sistema nervioso central debido a hipertensión maligna o infarto cerebral durante la primera exacerbación de la enfermedad. El 25% presenta diarrea inicialmente.
- El 44 % de los pacientes es dializado.
- El 60 % de los pacientes recibe tratamiento con plasma.
- Tras el primer episodio de la enfermedad, el 27 % de los pacientes tiene remisión completa; el 69 %, remisión parcial y el 2 % fallece.
- El 27 % recibe terapia con plasma de forma crónica y el 16 % diálisis crónica.
- A largo plazo, el 49 % de los pacientes sufre recaída de la enfermedad.
- A largo plazo, el 54 % tiene hipertensión, el 9 % alteraciones neurológicas (convulsiones, disfasia y alteración de la sensibilidad) y el 16% se somete a trasplante renal: La mortalidad es del 9 %.

Eculizumab

Eculizumab es un medicamento huérfano y de uso hospitalario. Es un anticuerpo IgG_{2/4k} monoclonal humanizado recombinante, producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante.

Mecanismo de acción

Eculizumab se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos. En los pacientes con SHUa, la activación incontrolada del complemento terminal y como consecuencia, la MAT mediada por complemento están bloqueadas con el tratamiento con eculizumab (17).

Indicación clínica aprobada por la EMA

Eculizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico. Esta indicación fue aprobada por la European Medicines Agency (EMA) en noviembre de 2011.

También está indicado para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Esta indicación se aprobó por la EMA en agosto de 2007. La evidencia de beneficio clínico de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones de concentrados de hematíes.

En julio del 2012, eculizumab es designado medicamento huérfano para el tratamiento de SHU asociado a infecciones. Existe un ensayo clínico en desarrollo para este grupo de pacientes. Eculizumab tiene la designación de medicamento huérfano por la FDA para SHU producido por toxina tipo Shiga de *Escherichia coli* (18).

▪ Condiciones especiales de uso según ficha técnica:

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta la susceptibilidad de los pacientes a una infección por *Neisseria meningitidis*. No obstante, en los pacientes existe el riesgo de enfermedad por serogrupos poco prevalentes (Y, W135 y X), aunque puede producirse meningitis debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*, todos los pacientes deben vacunarse al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab.

Los pacientes menores de 2 años y aquellos que vayan a ser tratados con eculizumab antes de dos semanas después de la administración de la vacuna, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta dos semanas después de la vacunación.

Los pacientes deben revacunarse de acuerdo con las directrices médicas vigentes sobre vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas tetravalentes frente a los serotipos A, C, Y y W135, preferiblemente conjugadas. Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años deben vacunarse contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas. Se debe realizar un seguimiento estricto de las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

Se han notificado casos graves y mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. Por tanto, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica. Si se sospecha infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán los antibióticos adecuados, en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas y sobre la necesidad de buscar atención médica.

Se han observado graves complicaciones por MAT tras la interrupción de eculizumab en los estudios clínicos de SHUa. Si los pacientes suspenden el tratamiento deben ser monitorizados estrechamente, durante al menos 12 semanas, para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por MAT. Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas complicaciones graves por MAT mediante cualquiera de los siguientes signos:

- disminución en el recuento plaquetario del 25 % o superior en comparación con el valor basal;
- aumento de la creatinina sérica de al menos el 25 % en comparación con el valor basal,
- aumento de la LDH sérica del 25 % o superior en comparación con el valor inicial,
- o por uno de los siguientes signos: cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de eculizumab, debe considerarse reanudar el tratamiento, e iniciar tratamiento de soporte con intercambio plasmático, infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o anticoagulación.

Características del medicamento eculizumab

En la Tablas 2, 3 y 4 se indica la presentación y posología de eculizumab (17).

Tabla 2. Eculizumab, Soliris®	
Presentación	300 mg concentrado para solución para perfusión
Forma de administración	Perfusión intravenosa
Precio unitario (PVL + IVA)	3.887,52 € (19)
Laboratorio	Alexion Pharmaceuticals

Tabla 3. Pauta posológica de eculizumab en pacientes adultos con SHUa	
La pauta posológica para pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas, seguida de una fase de mantenimiento	
Fase inicial	Durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa semanal de 25 a 45 minutos de duración
Fase de mantenimiento	En la quinta semana se administrarán 1.200 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25 a 45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de eculizumab cada 14 ± 2 días

Tabla 4. Pauta posológica de eculizumab en pacientes pediátricos (< 12 años) y pacientes adolescentes (entre 12 y 18 años) con SHUa

Peso corporal	Fase inicial	Fase de mantenimiento
≥ 40 kg	900 mg semanales x 4	1200 mg la 5ª semana; después 1200 mg cada 2 semanas
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

En casos de tratamiento concomitante con plasmaféresis (PF)/intercambio plasmático (RP)/infusión de plasma fresco congelado (PFC) se requiere la administración adicional de eculizumab, como se indica en la Tabla 5.

Tabla 5. Administración de eculizumab adaptada a la intervención plasmática

Tipo de intervención plasmática	Última dosis de dosis de eculizumab	Dosis adicional de eculizumab por cada intervención de plasma	Pauta de la dosis adicional de eculizumab
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de PF o RP	Dentro de los 60 minutos después de cada PF o RP
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de PF o RP	-
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada unidad de plasma infundida	60 minutos antes de cada unidad de PFC

Justificación

El informe de evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de eculizumab en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico fue solicitado por la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud (SAS), en base a lo establecido en la Resolución SC 0369/09 de 7 de agosto de Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del SAS.

Metodología del grupo de trabajo

Para la realización del informe se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo estaba integrado por especialistas en nefrología, hematología y pediatría, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios, expertos en documentación e información de medicamentos, metodólogos y economistas de la salud.

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia y seguridad (Parte 1).

La evaluación de la eficiencia se realizó mediante tres análisis: revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de la documentación aportada por la industria y evaluación económica *de novo* (Parte 2).

Parte 1.

Evaluación de la eficacia y seguridad

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de eculizumab en pacientes adultos y adolescentes con SHUa resistente a la terapia con plasma.
- Evaluar la eficacia de eculizumab en pacientes adultos y adolescentes con SHUa en tratamiento crónico con plasma.
- Evaluar la eficacia de eculizumab en población pediátrica con SHUa resistente a la terapia con plasma.
- Evaluar la eficacia de eculizumab en población pediátrica con SHUa en tratamiento crónico con plasma.
- Evaluar la seguridad de eculizumab en pacientes con SHUa.

Objetivos secundarios

Evaluar la eficacia de eculizumab en el SHUa según subgrupos de pacientes (mutación identificada, trasplante renal previo, pacientes en diálisis, con manifestaciones clínicas de la MAT y duración del tratamiento con plasma).

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos que abarcó hasta el 17 de septiembre de 2012.

A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos: *the Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE, EMBASE y SCI.

B. Búsqueda en otras fuentes

B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se buscó en the *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (*UpToDate*, *Clinical Evidence*), en diversas páginas web de agencias reguladoras de medicamentos [EMA, FDA], así como en las bases de datos de farmacovigilancia FEDRA y EudraVigilance.

B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

B.3. Búsqueda en bases de datos de ECAs en desarrollo.

Igualmente se realizó una búsqueda no estructurada de ensayos clínicos en desarrollo en la base de datos del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>).

Las búsquedas bibliográficas fueron efectuadas por un técnico experto en documentación e información de medicamentos de la AETSA.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad en las principales bases de datos. En el resto de bases, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se ha aplicado restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes adultos, adolescentes y pediátricos con SHUa.
- **Intervención:** tratamiento con eculizumab.
- **Comparador:** terapia con plasma o ausencia de comparador.

- **Resultados:**

- Eficacia: calidad de vida, necesidad de terapia con plasma, sesiones de diálisis, mejoría en la TFG estimada, mejoría en el estadio de ERC, cambio en la creatinina sérica, cambio en los niveles de Hb y cambio en el recuento plaquetario.
- Seguridad: mortalidad y mortalidad asociada al tratamiento, eventos adversos (EAs), EAGs, EAls y retiradas debidas a EAs.

- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados (EINAs), estudios observacionales con un tamaño muestral superior a 5 pacientes y el informe de evaluación de la EMA (discusión científica).

Además, se consideraron abstracts de los estudios incluidos en el informe de evaluación de la EMA que aportaran datos actualizados de variables de eficacia definidas inicialmente en la metodología de los estudios incluidos.

Criterios de exclusión:

- **Diseño:** casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.

Selección y lectura crítica de los estudios

- Para la realización de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por dos metodólogos, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos en la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.
- El Centro Andaluz de Farmacovigilancia realizó un análisis de las reacciones adversas asociadas al medicamento evaluado en la enfermedad de estudio a partir de las notificaciones en las bases de datos FEDRA y EudraVigilance.

Evaluación de la calidad

La determinación del riesgo de sesgo de los estudios de intervención no aleatorizados se realizó con la escala TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0 (20). La lista de comprobación TREND incluye un cuestionario de verificación de 22 puntos que han de cumplir los estudios de intervención no controlados. Se resumen las normas que aseguran la fiabilidad de los datos obtenidos y la calidad de las conclusiones que se pueden derivar de ellos y aportan transparencia a la evaluación de intervenciones. Éstas abarcan título, resumen, introducción y las secciones de métodos, análisis, resultados y discusión de los estudios (Anexo II).

Para determinar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales se utilizó la escala STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) (21). La declaración STROBE incluye una lista de verificación de 22 puntos. Estos puntos se refieren a diversos aspectos del contenido de los estudios, como el título y el resumen (punto 1), la introducción (puntos 2 y 3), la metodología (puntos 4-12), los resultados (puntos 13-17) y la discusión (puntos 18-21), así como a otros apartados relevantes (punto 22 relativo a la financiación).

Los puntos de la lista de verificación deberían ser abordados con detalle y claridad suficiente en el estudio observacional. Se detallan en el Anexo II.

Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados y seleccionados los estudios en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos se obtuvieron los datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos fueron las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, las pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios. Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

En el caso de estudios no comparables, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios primarios fueron evaluados y resumidos, aunque no se integraron estadísticamente.

Solicitud de información a la industria farmacéutica

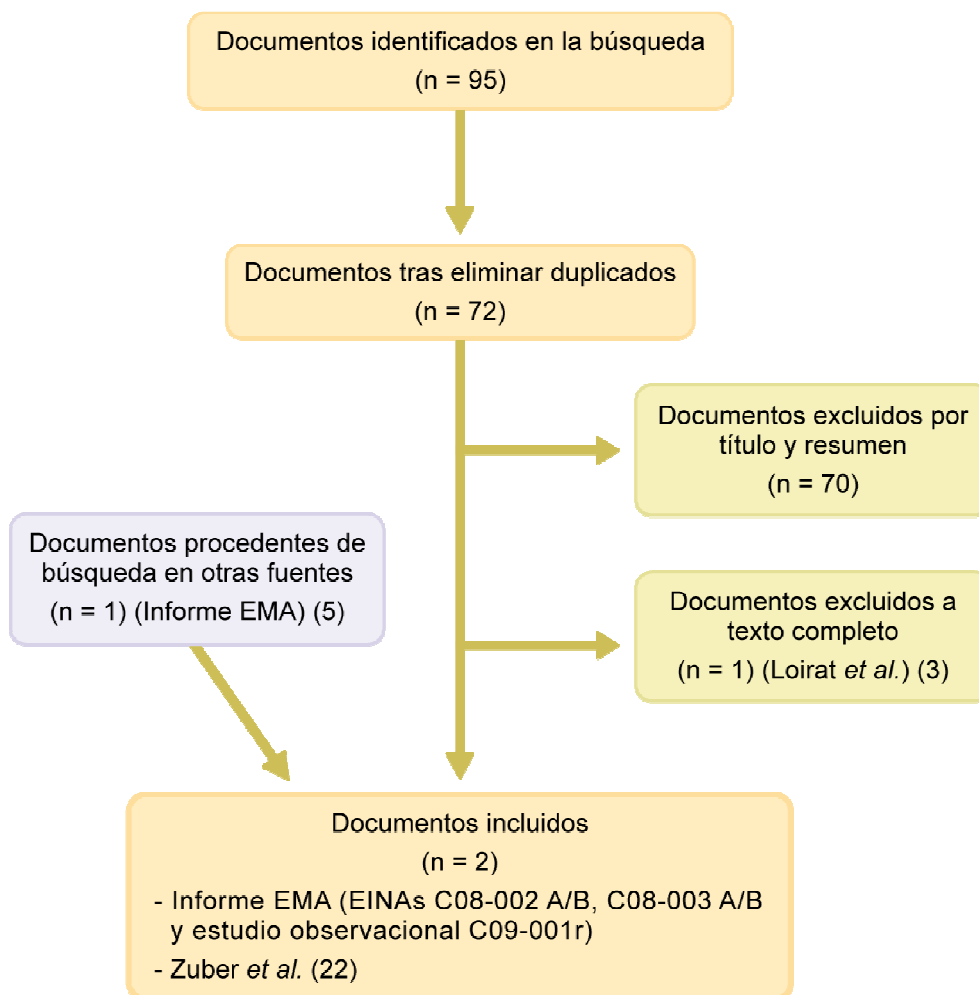
Desde la AETSA, se realizó una petición formal al laboratorio Alexion Pharma Spain para que remitiera toda la información que considerara necesaria para la valoración del tratamiento con eculizumab en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico. Se valoró la información aportada por la industria y se justificó la inclusión/exclusión de los documentos recibidos.

Resultados

A. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en SHUa se localizaron 95 documentos en las diferentes bases de datos (51 en EMBASE, 37 en MEDLINE, 6 en el SCI y 1 en el CRD). Además, se localizó un documento en la búsqueda en otras fuentes. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección. Se obtuvo el texto completo de tres documentos, de los cuales dos cumplieron los criterios de inclusión. En la selección de estudios hubo consenso entre los dos evaluadores. Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo III.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática



B. Resultados de la documentación aportada por Alexion Pharma Spain

De un total de once documentos recibidos, se incluyeron dos abstracts del congreso anual de la *American Society of Nephrology*, celebrado en San Diego, California entre el 30 de octubre y el 4 de noviembre del 2012 (23,24). Estos abstracts se han incluido debido a que presentan resultados de eficacia y seguridad con mayor periodo de seguimiento de cada uno de los dos EINAs (C08-002 A/B y C08-003 A/B) analizados en el informe de evaluación de la EMA.

Se excluyeron, por no cumplir los criterios de selección de esta revisión sistemática, un documento de consenso de la Sociedad Española de Nefrología (25) una revisión narrativa, tres abstracts (dos de ellos con resultados de eficacia de los EINAs contenidos en el informe de evaluación de la EMA y otro relativo a los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo C09-001r, que no aportaba información sobre resultados de eficacia, ni seguridad), dos casos clínicos y una revisión narrativa que incluía una serie de casos en los que eculizumab se utilizaba en la recurrencia de SHUa en pacientes con trasplante renal. El informe de evaluación de la EMA, que también fue aportado por el laboratorio se había localizado en la búsqueda realizada desde la AETSA.

1. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de eficacia y seguridad

Se incluyeron cuatro estudios publicados en cuatro documentos, que fueron la discusión científica o informe de evaluación de la EMA (5), que contiene la información de tres estudios (EINAs C08-002 A/B y C08-003 A/B y el estudio observacional C09-001r), el estudio de Zuber *et al.* (22) y dos abstracts con resultados de eficacia de los dos EINAs con mayor periodo de seguimiento (23, 24).

- En el informe de evaluación de la EMA se evaluó la eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento del SHUa en un total de 67 pacientes, procedentes de dos estudios de intervención no aleatorizados (C08-002 A/B y C08-003 A/B) y un estudio observacional retrospectivo (C09-001r).
 - Ensayo C08-002 A/B (n = 17): es un estudio fase II, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes en la fase inicial del SHUa con evidencia de manifestaciones clínicas de MAT. Los pacientes eran resistentes a la terapia con plasma (PF/ RP/ PFC), es decir, pacientes que no respondieron, con respuesta insuficiente o que no toleraron una terapia agresiva.
 - Ensayo C08-003 A/B (n = 20): es un estudio fase II, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes en fase avanzada de la enfermedad, sin evidencia aparente de las manifestaciones clínicas de MAT. Los pacientes recibían tratamiento crónico con plasma (≥ 1 PF/ RP/ PFC cada dos semanas y no más de tres sesiones PF/ RP/ PFC semanales, durante al menos ocho semanas antes de la primera dosis de eculizumab), es decir, eran pacientes sensibles a la terapia con plasma.

En cada EINA se estimaba reclutar 15 adultos y 15 adolescentes. La fecha estimada de finalización de recogida de datos era diciembre de 2012 (26-29).

Los resultados de los EINAs evaluados en el informe de la EMA no son definitivos. Se analizaron los resultados tras 26 semanas de tratamiento con eculizumab, en la fecha de corte

de cada estudio (tras 38 y 40 semanas de tratamiento en el EINA C08-002 y C08-003, respectivamente) y en la actualización de los resultados para el informe de la EMA (tras 64 y 62 semanas de tratamiento, respectivamente). En los abstracts se analizaron los resultados de los EINAs C08-002 y C08-003 tras 100 y 114 semanas de tratamiento, respectivamente.

- Estudio retrospectivo C09-001r (n = 30): incluyó pacientes con un amplio rango de edad e historia de la enfermedad. Se incluyó población pediátrica (de 2 meses a menores de 12 años, n = 15), pacientes adolescentes (de 12 a 18 años, n = 4) y adultos (mayores de 18 años, n = 11).
- El estudio observacional retrospectivo de Zuber *et al.* (n = 22) incluyó pacientes pediátricos y adultos en los que eculizumab se administró para prevenir (n = 9) o tratar (n = 13) una recurrencia del SHUa posterior a un trasplante renal (22).

En la Tabla 6 se indican las principales características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con eculizumab en pacientes con SHUa.

Tabla 6. Principales características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad

Estudio Referencia	Tipo de Estudio	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Tiempo de seguimiento (mediana, semanas)
C08-002 A/B	EINA	17	Eculizumab 900 mg iv semanales durante 4 semanas,	–	reducción de la MAT	Normalización hematológica, estado libre de MAT, cambio en determinaciones renales, respuesta completa a la MAT, cambio en niveles de Hb > 2 g/dL, calidad de vida y eventos adversos	100 (2 – 145) *
C08-003 A/B	EINA	20	1.200 mg iv cada 2 semanas a partir de la 5ª semana	–	estado libre de MAT	Normalización hematológica, tasa de intervención para la MAT, respuesta completa a la MAT, calidad de vida Cambio en determinaciones renales, cambio niveles de Hb > 2 g/dL y eventos adversos	114 (26 – 119) *
C09-001r	Observ. retrospectivo	30	En adolescentes y adultos igual que en los EINAs, en población pediátrica según peso	–		Estado libre de MAT, normalización hematológica, tasa de intervención para la MAT, respuesta completa a la MAT, cambio en parámetros renales, cambio niveles de Hb > 2 g/dL y eventos adversos	28 (1 – 94)
Zuber et al.	Observ. retrospectivo	22	En adultos “protocolo completo” [§] , en población pediátrica según peso	–		Recurrencia del SHUa post-trasplante, fracaso del injerto renal, niveles séricos creatinina y eventos adversos	Tto.recurrencia: 16 meses (4,5 – 49) ⁺ . Tto. profiláctico: 14,5 meses (2 – 39)

* Inicialmente, en ambos EINAs, el periodo de tratamiento era de 26 semanas. Existía la posibilidad de continuar el tratamiento en la fase de extensión de los estudios.

[§] No se especificó en la publicación en qué consistía el “protocolo completo”.

⁺ En el estudio se indicó el tiempo de tratamiento.

2. Calidad de los estudios

Ninguno de los cuatro estudios incluidos presentó un grupo control comparativo con terapia con plasma o tratamiento de soporte, aunque en los estudios que incluyeron a pacientes resistentes a la terapia con plasma no existe otra alternativa terapéutica que pudiera haber sido utilizada en el grupo control.

El estudio de Zuber *et al.* y el estudio C09-001r fueron estudios observacionales retrospectivos, diseño que facilita la aparición de sesgos debidos a la dificultad de recogida de datos y calidad de la información.

En los tres estudios incluidos en la discusión científica de la EMA se explicitaron los criterios de inclusión de los pacientes, características basales, período de seguimiento, pérdidas durante el seguimiento y tratamientos previamente administrados (a excepción del estudio retrospectivo, en el que en la población pediátrica no se especificaron las dosis administradas en función del peso corporal). Las variables se definieron claramente y en los análisis se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de eculizumab. No se especificó si las variables analizadas fueron evaluadas por investigadores independientes cegados. No obstante, la mayoría de las variables de eficacia analizadas eran objetivas, a excepción de la calidad de vida. Sin embargo, se utilizaron cuestionarios validados, aunque no eran específicos para la enfermedad a evaluar.

En el estudio de Zuber *et al.* no se indicaron explícitamente los criterios de selección de los pacientes. En una de las dos cohortes incluidas (tratamiento con eculizumab para prevenir la recurrencia de la enfermedad) no se indicó el periodo de tratamiento. En la cohorte de pacientes tratados en la recurrencia del SHUa post-trasplante no se especificó el periodo de seguimiento. Tampoco se definió en que consistía el “protocolo completo” de tratamiento de los pacientes adultos. Sólo se especificaron algunas de las principales características basales de los pacientes.

En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

▪ Criterios de inclusión comunes en ambos EINAs:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años (parte A) y adolescentes, de 12 a 18 años, con un peso superior a 40 kg (parte B) diagnosticados de SHUa.
- Pacientes con anormalidad genética de proteínas reguladoras del complemento conocidas, anticuerpos anti-CFH o pertenecientes a la categoría 5 según la clasificación que se detalla a continuación.

Los pacientes se clasificaron según las siguientes categorías:

- Categoría 1: deficiencia funcional de factor H o factor I, interacción anormal CFH/CFI o delección de los genes CFHR1 y CFHR3.
- Categoría 2: ganancia de función de factor B, C3, o interacción anormal de C3.
- Categoría 3: anticuerpos anti-CFH.
- Categoría 4: deficiencia de MCP.

- Categoría 5: pacientes en los que se desconocía la mutación y que no presentaban anticuerpos anti-CFH. Estos pacientes se incluían sólo si otras etiologías de SHU eran excluidas, es decir, fueron elegibles pacientes con toxina Shiga negativo, con SHU de origen no infeccioso o no relacionado con la exposición a fármacos, pacientes VIH negativo y con anticuerpos antifosfolípidos negativos.
- Pacientes con LDH y creatinina sérica por encima de los límites superiores de normalidad (LSN). También se incluyeron pacientes que requerían diálisis por insuficiencia renal aguda. Además, se permitió la inclusión de pacientes con niveles normales de LDH durante el cribado si recibían terapia con plasma y si al inicio del episodio de exacerbación, la LDH era mayor del LSN o si otros marcadores de hemólisis, como haptoglobina y esquistocitos no estaban dentro del rango de la normalidad.
 - **Criterios de inclusión específicos de cada EINA:**
 - *Estudio C08-002 A/B:*
 - Pacientes con diagnóstico reciente, que experimentaron una recaída o pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad tras trasplante.
 - Pacientes que presentaron descenso del recuento plaquetario, a pesar de al menos cuatro tratamientos con plasma (PF/RP/PFC) en la semana inmediatamente anterior a la selección de pacientes para el estudio. Inicialmente, el recuento de plaquetas debía ser $\leq 150 \times 10^9/L$ y al menos un 25 % inferior que la media de tres recuentos plaquetarios obtenidos en la remisión de la MAT más reciente. Además, debía haber transcurrido al menos un mes de ese episodio. Si no se disponía de recuentos plaquetarios previos, al inicio de la exacerbación de SHUa, el recuento plaquetario debía ser $\leq 75 \times 10^9/L$ y el recuento en el momento de cribado, $\leq 100 \times 10^9/L$, a pesar de que los pacientes hubieran recibido al menos cuatro sesiones de terapia con plasma en la semana previa.
 - *Estudio C08-003 A/B:*
 - Pacientes que estaban recibiendo una o más sesiones de terapia con plasma cada dos semanas y no más de tres tratamientos semanales, durante las ocho semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab.
 - **Criterios de selección del estudio retrospectivo C09-001r:**
 - Hombres y mujeres, de cualquier edad, diagnosticados *de novo* o tras SHUa recurrente, que hubieran recibido al menos una dosis de eculizumab para el tratamiento de SHUa entre los años 2007 y 2009.
 - Se excluyeron los pacientes que estaban participando o habían participado en los ensayos clínicos de eculizumab de Alexion Pharmaceuticals.
 - **Criterios de selección del estudio retrospectivo Zuber *et al.*:**
 - Hombres y mujeres, de cualquier edad, que hubieran recibido al menos una dosis de eculizumab para la profilaxis o tratamiento de una recurrencia de SHUa post-trasplante. No se indicó entre qué años habían recibido el tratamiento por lo que no puede descartarse que se incluyeran pacientes evaluados en el estudio C09-001r.

4. Objetivos de los estudios

En los dos estudios prospectivos, los pacientes fueron tratados con eculizumab durante 26 semanas y podían continuar el tratamiento en la fase de extensión disponible en cada protocolo.

- El objetivo principal en el estudio **C08-002 A/B** era determinar el efecto de eculizumab, respecto al valor basal, en el control de la MAT, evaluado a través de la remisión de la MAT. Esta variable fue medida como el cambio en el recuento plaquetario tras 26 semanas de tratamiento con eculizumab y como la proporción de pacientes en los que se normalizó el recuento plaquetario a las 26 semanas de tratamiento y en la fecha de corte (duración mediana del tratamiento de 38 semanas). Se determinó tanto para todos los pacientes, como para los pacientes con valores basales anormales. Si se alcanzaba este objetivo, otro objetivo principal era determinar la proporción de pacientes que consiguieron la normalización hematológica tras 26 semanas de tratamiento y en la fecha de corte. Las agencias reguladoras solicitaron la evaluación de la respuesta completa a la MAT.
- El objetivo principal del estudio **C08-003 A/B** fue determinar el efecto de eculizumab en el control de la MAT, evaluado a través del estado libre de MAT, a las 26 semanas de tratamiento. Sólo si se alcanzaba este objetivo, otro objetivo principal adicional era evaluar la proporción de pacientes que consiguieron la normalización hematológica. Este análisis fue solicitado por las agencias reguladoras.

Los análisis de eficacia y seguridad en ambos EINAs se realizaron con todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de eculizumab.

- El objetivo del estudio observacional retrospectivo **C09-001r** fue evaluar la seguridad y la eficacia de eculizumab en términos de tasa de intervención para la MAT, estado libre de eventos de MAT, parámetros asociados con la función renal, recuento plaquetario, niveles de hemoglobina, parámetros asociados con la hemólisis y eventos adversos vasculares graves. Las agencias reguladoras solicitaron añadir a los análisis dos variables de eficacia, la respuesta completa a la MAT y la normalización hematológica.
- En el estudio de Zuber *et al.* se evaluó el efecto de eculizumab para prevenir o tratar una recurrencia de SHUa post-trasplante, la existencia de fracaso del injerto, los niveles séricos de creatinina y los eventos adversos del tratamiento.

5. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios

Las principales características basales de los pacientes incluidos en los tres estudios evaluados en la discusión científica de eculizumab de la EMA se describen en la Tabla 7.

- En el estudio **C08-002 A/B**, la mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la selección de los pacientes fue 10 meses. El 88 % y 59 % de los pacientes tenían recuento de plaquetas y niveles de LDH anormales, respectivamente. El 70 % de los pacientes incluidos presentaron IR en estadio 4 o 5 en el momento basal. El 41 % de los pacientes había recibido trasplante renal. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con eculizumab tras una exacerbación del SHUa. En el 41 % de los pacientes era la primera presentación de SHUa.

En cuanto al tipo de mutación determinada, en el 53 % de los pacientes se detectó una única mutación (24 % en factor H, 18 % en factor I, 6 % en C3 y 6 % mutación en MCP) y en el 24 % múltiples mutaciones (6 % tenía titulación de anticuerpos anti-factor H y mutación de CFHR3-CFHR1, otro 6% anti-factor H y mutación de CFHR3-CFHR1, 6 % mutaciones de factor H y de CFHR3-CFHR1 y el 6 % mutaciones de factor H, de factor I y de CFHR3-CFHR1).

- En el estudio C08-003 A/B, la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la selección de los pacientes fue 48 meses. El recuento de plaquetas y los niveles de LDH eran normales en el 85 % y 80 % de los pacientes, respectivamente, ya que estos niveles se mantenían con la terapia crónica con plasma. Todos los pacientes tenían algún grado de insuficiencia renal. El 10 % de los pacientes tenía IR en estadio 2, el 40 % en estadio 3 y el 50 % tenían IR en estadio 4 o 5. Dos pacientes estaban en diálisis crónica. El 40 % de los pacientes había recibido trasplante renal. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con inmunosupresores y con AEEs.

En cuanto al tipo de mutación determinada, en el 40 % de los pacientes se detectó una única mutación (15 % en factor H, 10 % en factor I, 5 % en factor B, 5 % tenía anticuerpos anti-factor H y 5 % mutación en MCP) y en el 30 % múltiples mutaciones (5 % mutaciones de MCP y de Factor I, 5 % mutaciones de CFHR1 y CFHR3, 5 % mutaciones de CFHR3-CFHR1 y anticuerpos anti-factor H, 5 % mutación de factor H y de C3, 5 % mutación de factor H y de CFHR3-CFHR1 y 5 % mutación de factor I y de C3).

- En el estudio **C09-001r**, la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis de eculizumab fue de 11 meses. De los 30 pacientes, dos pacientes (7 %) no mostraron manifestaciones clínicas de SHUa, uno de ellos se trató con eculizumab tras trasplante renal y el otro se estaba preparando para el trasplante pero falleció tras complicaciones de cirugía vascular. En el estudio, 20 pacientes se clasificaron como resistentes a la terapia con plasma (67 %) (eran pacientes similares a los incluidos en el estudio C08-002 A/B) basándose en la duración actual de las manifestaciones de la MAT ≤ 2 meses. Ocho de los pacientes del estudio (26 %) con tratamiento con plasma crónico se clasificaron como sensibles a la terapia con plasma (eran pacientes similares a los incluidos en el estudio C08-003 A/B), con una duración actual de las manifestaciones de MAT superior a 2 meses hasta la primera dosis de eculizumab.

El 80 % de los pacientes habían recibido al menos una sesión de terapia con plasma desde el inicio del episodio o en los 28 días previos a la primera dosis de eculizumab. El 37 % de los pacientes había recibido trasplante renal. El 80 % de los pacientes presentaba en el momento basal una TFGe < 60 mL/min/1,73 m². El 43 % de los pacientes incluidos presentaron IR en estadio 4 o 5 en el momento basal. En el 40 % de los pacientes era la primera presentación de SHUa.

En cuanto al tipo de mutación determinada, en el 43 % de los pacientes se detectó una única mutación (30 % mutación de factor H, 10 % mutación de ganancia de función C3 y 3 % mutación de MCP) y en el 3 % múltiples mutaciones (mutación de factor H, de Factor I, MCP y de ganancia de función de factor B).

En relación a la población pediátrica, en el estudio **C09-001r** se trataron un total de 15 pacientes de entre 2 meses y 12 años de edad. El 47 % de los pacientes tenía identificada una mutación del factor regulador del complemento o auto-anticuerpo. En los pacientes pediátricos, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta recibir la primera dosis de eculizumab fue de 14 meses (rango: $< 1 - 110$ meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación del episodio de MAT hasta recibir la primera dosis de eculizumab fue de 1 mes (rango: $< 1 - 16$ meses) (17).

- En el estudio de **Zuber et al.**, en relación a los pacientes tratados con eculizumab en profilaxis de recurrencia del SHUa (n = 9), todos los pacientes excepto uno tuvieron el inicio de la enfermedad en la edad pediátrica, con una edad (mediana) de diagnóstico de 4 años (rango: 0,5 – 33 años). Todos presentaron alguna mutación genética asociada con alto grado de recurrencia. Cinco pacientes tenían mutación de factor H, tres pacientes tenían un gen CFH/CFHR1 híbrido anormal y un paciente presentó mutación ganancia de función de C3.

Tres pacientes habían recibido previamente cuatro trasplantes renales, en los que se había producido fracaso de forma temprana debido a recurrencia del SHUa. La edad (mediana) de los pacientes cuando se les realizó el actual trasplante renal fue de 9 años (6,4 – 41 años).

En relación a la cohorte tratada para la recurrencia post-trasplante (n = 13) del estudio de Zuber *et al.*, dos pacientes se consideraban sensibles a la terapia con plasma, pero se decidió el cambio a eculizumab debido a intolerancia o a decisión del paciente. Diez pacientes eran resistentes a la terapia con plasma. Un paciente fue tratado con eculizumab sin haber recibido previamente terapia con plasma. La edad mediana de diagnóstico de SHUa fue de 6 años (rango: 1 – 28 años). A todos los pacientes, excepto uno, se les realizó determinación de las mutaciones en los genes del complemento. Cinco, dos y un pacientes tuvieron mutaciones en CFH, C3 y CFI, respectivamente. Un paciente tenía un gen CFH/CFHR1 híbrido anormal. En otro paciente se detectaron anticuerpos anti-CFH. No se identificó mutación en dos pacientes (no se habían estudiado todos los genes).

Nueve de los pacientes habían tenido un total de 17 trasplantes previos, de los cuales, 14 se habían perdido por recurrencia de SHUa, dos por trombosis de los vasos del injerto y uno por fracaso crónico. La edad mediana en la que los pacientes se sometieron al trasplante actual fue 32 años (rango: 6 – 43 años). El intervalo de tiempo (mediana) entre el trasplante renal actual y la recurrencia de SHUa fue de 2 meses (rango: 3 días – 5 años). La primera dosis de eculizumab se administró tras una mediana de 30 días (rango: 1 día – 14 meses) tras la recurrencia SHUa post-trasplante.

Tabla 7. Características basales de los estudios del informe de la EMA			
	C08-002 A/B n = 17	C08-003 A/B n = 20	C09-001r n = 30
Edad (años) mediana (min – max)	28 (17 – 68)	28 (13 – 63)	12 (0,17 – 51,4)
Clasificación de los pacientes según edad (%)			
Adultos	94	75	37
Adolescentes (> 12 y < 18 años)	6	25	13
Niños (> 2 y < 12 años)	–	–	33
Niños < de 2 años	–	–	17
Mujeres (%)	71	60	53
Pacientes con cualquier mutación o autoanticuerpos identificados (%)	76	70	47
Pacientes con múltiples mutaciones (%)	24	30	3
Pacientes con trasplante renal (%)	41	40	37
Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta el cribado para el estudio (meses) mediana (min – max)	9,7 (0,26 – 236)	48 (0,66 – 286)	10,9 (0,23 – 175,90) *
Tiempo desde la exacerbación actual hasta la selección para el estudio o 1ª dosis (meses) mediana (min – max)	0,75 (0,23 – 3,70)	8,6 (1,2 – 45)	n = 29 1,28 (0,07 – 15,77)
N.º de sesiones de terapia con plasma por paciente en la exacerbación actual			
Media (DE)	17,1 (10,4)	83 (53)	na
Mediana (min – max)	17 (2 – 37)	62 (20 – 230)	

Tabla 7. Características basales de los estudios del informe de la EMA (continuación)			
	C08-002 A/B n = 17	C08-003 A/B n = 20	C09-001r n = 30
N.º de sesiones de terapia con plasma por paciente en los 7 días previos a la 1ª dosis de eculizumab			sesiones de terapia con plasma/ paciente ^φ
Media (DE)	5,41 (2)	1,6 (0,68)	8 (6,9)
Mediana (min – max)	6 (0 – 7)	1,5 (1 – 3)	8 (0 – 29)
Pacientes con diálisis en los 56 días previos a la 1ª dosis de eculizumab (%)	35	10	37 ^{&}
Plaquetas (x 10 ⁹ /L) mediana (min – max)	118 (62 – 161)	218 (105 – 421)	159 (25 – 381)
Pacientes recuento < 150 x 10 ⁹ /L (%)	88	15	43
LDH (U/L) mediana (min – max)	269 (134 – 634)	200 (151 – 391)	453 (158 – 1859)
Pacientes con LDH > LSN	59	20	67
Creatinina (mediana) (µmol/L)	256 (124 – 787)	234 (106 – 893)	159 (15 – 968)
Pacientes en cada estadio de enfermedad renal crónica (TFGe en cada estadio) (%)			
Estadio 1 (> 90 mL/min/1,73 m ²)	0	0	13
Estadio 2 (60 – 89 mL/min/1,73 m ²)	0	10	7
Estadio 3a (45 – 59 mL/min/1,73 m ²)	6	10	10
Estadio 3b (30 – 44 mL/min/1,73 m ²)	24	30	27
Estadio 4 (15 – 29 mL/min/1,73 m ²)	29	30	17
Estadio 5 (< 15 mL/min/1,73 m ²)	41	20	27
* Tiempo desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de eculizumab. na= no aplicable. ^φ El periodo de tiempo incluido para el estudio C09-001r abarca desde el inicio de la exacerbación o 28 días previos a la primera dosis de eculizumab. & pacientes con al menos una sesión de diálisis. DE= desviación estándar.			

6. Intervención realizada en los estudios

En los EINAs, los pacientes recibieron la primera dosis de eculizumab entre una y seis horas tras finalizar la sesión de terapia con plasma. Eculizumab fue administrado según el siguiente esquema:

- Periodo de inducción: eculizumab 900 mg vía i.v., mediante perfusión de 35 minutos una vez a la semana, durante 4 semanas.
- Semana 5: 1.200 mg eculizumab (5ª dosis, 7 ± 2 días tras la cuarta dosis).
- Periodo de mantenimiento: tras la quinta dosis, los pacientes recibieron eculizumab 1.200 mg cada dos semanas (14 ± 2 días).

Si el clínico administraba a un paciente PFC, RP o PF se debía administrar 600 mg de eculizumab 60 minutos tras cada RP o PF o 60 minutos antes de la administración de cada dos unidades de PFC.

Se permitió la administración de terapias inmunosupresoras como esteroides, inhibidores de la calcineurina o tacrolimus, sólo si:

1. Formaban parte de un esquema de tratamiento post-trasplante para evitar el fracaso.
2. Pacientes con anticuerpos anti-CFH que requieren terapia inmunosupresora.

En ambos casos, las dosis no se debían haber modificado en las cuatro semanas previas al periodo de selección de los pacientes para el estudio.

3. Pacientes con recaída aguda de la enfermedad, inmediatamente después del trasplante.

También se permitió la inclusión de pacientes que recibieran AEEs, si la dosis era estable en las cuatro semanas previas o tras un periodo de lavado de al menos dos semanas.

Aquellos pacientes con exacerbación de la enfermedad o progresión de la misma durante el estudio y que requerían terapia inmunosupresora (con inhibidores de la calcineurina o tacrolimus) fueron evaluados y considerados para la interrupción del estudio.

No se permitió el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, ni con rituximab durante el periodo de estudio. Los pacientes que tras trasplante renal habían desarrollado fracaso mediado por anticuerpos y en los que estaba indicado el tratamiento con rituximab o inmunoglobulinas se retiraron del estudio y continuaron con el tratamiento estándar. Si habían recibido tratamiento previamente con estos fármacos, los pacientes tenían que esperar un periodo de lavado de 8 y 12 semanas, respectivamente, antes de la primera administración de eculizumab.

No se permitía dializar en las primeras 48 horas tras la administración de la primera dosis de eculizumab. Se consideraron excepciones los casos de hipervolemia que no respondía a diuréticos, desequilibrio electrolítico refractario y encefalopatía urémica. Los pacientes del estudio **C08-003 A/B** que requerían diálisis crónica previa al inicio del estudio podían continuar con la misma.

En el estudio **C08-002 A/B**, no se permitía la administración de terapia con plasma en las primeras 96 horas tras la administración de la primera dosis de eculizumab. En el estudio **C08-003 A/B**, no se permitía la administración de terapia con plasma en intervalos de tiempo que variaban dependiendo de la frecuencia del tratamiento previo con terapia con plasma (Tabla 8). En este EINA, si el recuento plaquetario era inferior a $40 \times 10^9/L$ o se observaban nuevos signos clínicos neurológicos o renales, se podía administrar terapia con plasma para mantener el recuento plaquetario con valores superiores a los basales.

Tabla 8. Administración de terapia con plasma en el estudio C08-003 A/B	
Terapia con plasma pretratamiento con eculizumab	Rescate con terapia con plasma
Una sesión semanal	No permitido en las dos primeras semanas tras la 1ª dosis de eculizumab
Dos sesiones semanales	No permitido en la primera semana tras la 1ª dosis de eculizumab
Tres sesiones semanales	No permitido en las primeras 96 horas tras la 1ª dosis de eculizumab

En el estudio **C09-001r**, la administración de eculizumab recomendada a adolescentes y adultos con un peso superior a 40 kg fue la descrita en los dos EINAs. El régimen de dosificación para niños y adolescentes de menos de 40 kg se realizó en función del peso corporal. Las dosis de eculizumab en estos pacientes en el estudio retrospectivo fueron de 300 mg, 600 mg, 900 mg y 1.200 mg. Las dosis administradas podían haber diferido de las dosis autorizadas posteriormente en la ficha técnica del medicamento.

En el estudio de **Zuber *et al.***, la administración de eculizumab con intención profiláctica se hizo siguiendo tres estrategias de tratamiento:

- Profilaxis secuencial (en dos pacientes) sustituyendo el intercambio de plasma, que se había iniciado justo antes del trasplante, por eculizumab. La administración de eculizumab se realizó en los días 5 y 10 post-trasplante, en cada caso.
- Terapia profiláctica con eculizumab (en dos pacientes), iniciada antes del trasplante renal. La administración de eculizumab se realizó una y tres semanas antes del trasplante, en cada caso.
- Otra estrategia consistió en iniciar el tratamiento únicamente con eculizumab, inmediatamente antes del trasplante. Cinco pacientes recibieron la primera dosis del medicamento durante las 24 horas previas al trasplante. Cuatro de ellos recibieron la primera dosis unas horas antes de la cirugía y la siguiente dosis en las siguientes 24 horas. El quinto paciente recibió las dos primeras dosis antes de la intervención quirúrgica.

La administración de eculizumab para el tratamiento de la recurrencia post-trasplante en el estudio de **Zuber *et al.*** se realizó en diez adultos según el “protocolo completo”. Los autores no especificaron en qué consistía. Dos pacientes adultos recibieron una única dosis de 600 mg de eculizumab. Un paciente pediátrico recibió dosis adaptadas a su peso (paciente de 6 años que recibió 600 mg/ 3 semanas), aunque la posología administrada no se corresponde con ninguna de las pautas indicadas para pacientes pediátricos en ficha técnica.

7. Definición de las variables de eficacia

La calidad de vida se midió con el cuestionario EuroQol 5D y el índice de puntuación de la escala visual analógica (EVA).

La tasa de intervención para la MAT se definió como sesiones de terapia con plasma o nueva diálisis por paciente/día en el periodo de tratamiento con eculizumab, en comparación con la tasa de intervención durante el periodo previo al inicio del estudio.

El estado libre de MAT se definió como la ausencia durante al menos 12 semanas de:

1. Descenso en el recuento plaquetario superior al 25 % con respecto al valor basal.
2. Sesiones de terapia con plasma (PF, RP o PFC) mientras el paciente recibe eculizumab.
3. Diálisis.

La respuesta completa a MAT se definió como normalización hematológica y mejora de la función renal determinada a través de la reducción de al menos el 25% de la creatinina sérica, respecto al valor basal, en dos o más determinaciones consecutivas, con un periodo de al menos cuatro semanas entre las mismas.

La normalización hematológica se definió como la normalización tanto del recuento plaquetario como de la LDH, de manera sostenida mediante dos o más determinaciones consecutivas, con un periodo entre ellas de al menos cuatro semanas.

En el estudio **C09-001r**, en las definiciones de las variables normalización hematológica y respuesta completa a la MAT no se indicó que las determinaciones fueran consecutivas.

En el estudio de Zuber *et al.* no se definieron las variables a evaluar.

8. Flujo de pacientes en los estudios

En el estudio **C08-002 A/B** se incluyeron un total de 16 pacientes adultos y un adolescente. En la fecha de corte, el 24 % de los pacientes (n = 4) había interrumpido el tratamiento con eculizumab. Dos pacientes no continuaron la fase de extensión del estudio y dos pacientes interrumpieron de forma temprana: un paciente se retiró del estudio en la semana 6 por eventos adversos no relacionados con el tratamiento y otro paciente se retiró tras una semana de tratamiento con eculizumab, debido a diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Por tanto, el 76 % de los pacientes continuaron la fase de extensión del estudio. En estos pacientes, el periodo de tratamiento fue \geq 52 semanas (actualización de los resultados).

En el estudio **C08-003 A/B** se incluyeron inicialmente un total de 23 pacientes. De estos pacientes, dos se excluyeron en el proceso de selección y uno se retiró por motivos personales. Por tanto, 20 pacientes fueron tratados con eculizumab (15 adultos y 5 adolescentes) e incluidos en los análisis de eficacia y seguridad. Un paciente no continuó en la fase de extensión del estudio.

El 95 % de los pacientes en ambos EINAs recibió tratamiento durante al menos 26 semanas. La mediana de duración del tratamiento en el estudio **C08-002** fue de 38 semanas (rango: 2 – 64 semanas) y en el estudio **C08-003** de 40 semanas (rango: 26 – 52 semanas) (fechas de corte). En la actualización del estudio C08-002 A/B publicada en el informe de la EMA, la mediana de seguimiento fue de 64 semanas (rango: 2 – 90). En el abstract de Legendre *et al.*, (23) la mediana de duración del tratamiento con eculizumab en el estudio C08-002 A/B fue de 100 semanas (rango de 2 a 145 semanas). En la actualización del estudio C08-003 A/B publicada en el informe de la EMA, la mediana de seguimiento fue de 62 semanas (rango: 26 – 74 semanas). En el abstract de Licht *et al.*, (24) la mediana de duración del tratamiento con eculizumab en el estudio C08-003 A/B fue de 114 semanas (rango de 26 a 129 semanas).

De los 37 pacientes tratados en los EINAs sólo uno fue tratado con una dosis diferente a la indicada, recibió una dosis de 900 mg durante el mantenimiento en lugar de 1.200 mg. Sólo el 2 % de las dosis administradas en la fase de inducción y el 3 % de la fase de mantenimiento fueron retrasadas con un intervalo de dosificación superior a 9 días y superior a 14 +/- 2 días, respectivamente. En la fase de mantenimiento, en 12 pacientes, el intervalo entre dosis fue de entre 17 y 29 días en un total de 21 dosis.

En el estudio **C09-001r** se incluyeron 30 pacientes. La mediana de duración del tratamiento fue de 28 semanas (rango: 1 – 94 semanas). En el grupo de niños menores de 12 años, el 67 % de los pacientes se trató al menos durante 26 semanas. De los 11 pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento, seis lo hicieron por falta de eficacia y uno, por normalización de la función hematológica y renal. En relación a la población pediátrica, la mediana de la duración de la terapia con eculizumab fue de 16 semanas (rango: 4 a 70 semanas) en el grupo de menores de 2 años de edad (n = 5) y 31 semanas (rango: 19 a 63 semanas) en el grupo de 2 a < 12 años de edad (n = 10) (17).

Cuatro de los 30 pacientes incluidos en el estudio no fueron evaluables para determinar la eficacia de eculizumab en el control de la MAT asociada a SHUa. Un paciente adulto presentó un episodio de MAT tras trasplante de médula ósea y otro paciente adulto con enfermedad estable no requirió tratamiento con plasma previo a la terapia con eculizumab. Los otros dos pacientes no tenían evidencia de manifestaciones clínicas de SHUa (información especificada en apartado de características basales).

En el estudio de Zuber *et al.* se incluyeron 22 pacientes, 13 tratados en nueve centros europeos y 9 pacientes correspondientes a casos clínicos previamente publicados. Eculizumab se utilizó para la prevención (n = 9) o tratamiento (n = 13) de una recurrencia de SHUa

post-trasplante renal. La mediana de duración del tratamiento del grupo de pacientes recurrentes post-trasplante fue de 16 meses (4,5 – 49 meses). Para los pacientes tratados para la prevención de la recurrencia se indicó un seguimiento de 14,5 meses (2 – 39 meses).

9. Principales resultados de eficacia de los estudios

Los ensayos prospectivos evaluaron el tratamiento en dos poblaciones diferentes. Por tanto, los resultados de eficacia se indicaron independientemente, es decir, sin combinarlos. Por otra parte, ambos estudios de intervención no aleatorizados estaban divididos en dos, parte A en la que se evaluaron pacientes adultos y parte B en la que se evaluaron adolescentes de 12 a 18 años. Sin embargo, los análisis principales de eficacia presentaron los resultados combinando ambas cohortes de pacientes, debido al número reducido de pacientes en la parte B.

Por tanto, al no poder realizarse una síntesis cuantitativa de los datos, los resultados de eficacia se presentaron de forma cualitativa para cada ensayo por orden decreciente de calidad y siguiendo el orden de relevancia clínica de las variables evaluadas en cada uno.

9.1 Resultados de eficacia del EINA C08-002 A/B (pacientes resistentes a la terapia con plasma)

Los principales resultados de eficacia del estudio se indican en la Tabla 9.

- **Calidad de vida:**

- El 80 % y 87 % de los pacientes alcanzaron una diferencia mínima con relevancia clínica (DMI) de 0,06 en la escala EuroQol 5D a las 26 semanas y en la fecha de corte (a las 38 semanas), respectivamente.
- Igualmente, se observó mejoría en la calidad de vida de los pacientes determinada a través de la EVA.

- **Estado libre de MAT:**

- El 88 % de los pacientes alcanzó el estado libre de MAT hasta la fecha de corte (a las 38 semanas).
- La mediana de tiempo para conseguir el estado libre de MAT hasta la fecha de corte fue de 12 semanas.
- Entre los pacientes que alcanzaron el estado libre de MAT, la duración máxima fue de una mediana de 38 semanas (rango: 14 – 64 semanas).

- **Tasa de intervención para la MAT:**

- La tasa de intervención para la MAT mejoró con respecto al periodo previo al tratamiento con eculizumab de una mediana de 0,88 a 0 eventos/paciente/día tanto en la semana 26 de tratamiento, como hasta la fecha de corte ($p < 0,0001$).
 - ♦ Inicialmente, el 100 % de los pacientes recibió terapia con plasma bien en las ocho semanas previas al inicio de eculizumab, bien desde el inicio del último episodio de exacerbación de SHUa. Durante el tratamiento y hasta la fecha de corte, el 12 % de los pacientes recibió terapia con plasma.
 - ♦ La mediana de sesiones con plasma en el periodo pre-eculizumab indicado fue de 13 (rango: 2 – 37) y en el periodo de estudio (desde la primera dosis hasta la fecha de corte) fue de 0 (rango: 0 – 20).

- ♦ En el periodo pre-eculizumab, el 35 % de los pacientes fue dializado, mientras que durante el estudio, el 6 % recibió una sesión de diálisis.
- **Respuesta completa a la MAT:**
 - El 65 % de los pacientes consiguió una respuesta completa a la MAT desde el momento basal hasta el momento de corte.
 - Entre los pacientes que consiguieron la respuesta completa a la MAT, la mediana de la duración máxima fue de 267 días (rango: 175 – 389 días).
- **Cambios en parámetros renales:**
 - En el 65 % de los pacientes se observó una mejora ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe en al menos una determinación. Mientras que en el 47 % y 53 % de los pacientes analizados, la mejora fue sostenida en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 4 semanas, a las 26 y 38 semanas, respectivamente.
 - En el 76 % de los pacientes mejoró el estadio de ERC en al menos una posición en una determinación y en el 59 % mejoró de forma sostenida hasta la semana 38.
 - La creatinina sérica descendió al menos un 25 % respecto al valor basal, en al menos una determinación, en el 82 % de los pacientes y de forma sostenida, en el 65 %, hasta el punto de corte.
- **Normalización hematológica:**
 - El 76 % de los pacientes incluidos en el estudio consiguió la normalización hematológica.
 - Entre los pacientes que alcanzaron la normalización hematológica, la mediana de la duración máxima fue de 258 días (175 – 431 días).
 - En el análisis realizado sólo con los pacientes con valores fuera del rango de normalidad tanto de LDH, como de plaquetas (n = 10) se observó que el 90 % consiguió la normalización hematológica hasta la fecha de corte.
- **Remisión de la MAT:**
 - El cambio en el recuento plaquetario (variable principal determinada en 15 pacientes) en la semana 26 con respecto al valor basal fue de $73 \times 10^9/L$ (IC 95 %: 40 – 105; $p = 0,0001$).
 - En el 82 % de los pacientes se produjo la normalización del recuento plaquetario en la semana 26 de tratamiento y en la semana 38.
 - ♦ Dos de los 17 pacientes incluidos en el estudio tenían niveles de plaquetas basales superiores a $150 \times 10^9/L$. En el análisis realizado excluyendo a estos pacientes (n = 15), se observó que el 87% de los pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a $150 \times 10^9/L$ consiguió la normalización hasta la semana 26 de tratamiento y hasta la fecha de corte.
 - La mediana de tiempo para conseguir la normalización plaquetaria fue 7 días tras la primera dosis de eculizumab.
 - Entre los pacientes con normalización del recuento plaquetario, la duración máxima de la normalización plaquetaria estuvo entre 14 y 64 semanas tras la primera dosis de eculizumab.

▪ **Niveles de hemoglobina:**

En el 65 % (IC 95 %: 38 – 86 %) de los pacientes analizados se observó un cambio superior a 2 g/dL (16).

	C08-002 A/B N = 17	C08-003 A/B N = 20	C09-001r N = 30
Tabla 9. Principales resultados de eficacia de los estudios (duración mediana del tratamiento de 38 y 40 semanas en EINAs y de 28 semanas en estudio retrospectivo) (5,17)			
Cambio en recuento plaquetario desde valor basal hasta semana 26 (x10 ⁹ /L) (IC 95 %)	73 (40 – 105) <i>p</i> < 0,0001	5 (-17 – 28) <i>p</i> = 0,64	84 <i>p</i> = 0,0173 a la sem. 52
Normalización del recuento plaquetario (% pacientes) (IC 95 %)	82 (57 – 96)	90 (68 – 99)	83
Normalización del recuento plaquetario en pacientes con niveles basales anormales (% pacientes)	n = 15 87	na	77
Normalización hematológica (%) (IC 95 %)	76 (50 – 93)	90 (68 – 99)	–
Estado libre de MAT (%) (IC 95 %)	88 (64 – 99)	80 (56 – 94)	67 (47 – 83)
Mejoría sostenida en la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² (%) (IC 95 %)	53 (28 – 77)	10	37
Mejoría sostenida de la ERC en ≥ 1 estadio (% pacientes) (IC 95 %)	59 (33 – 82)	35 (15 – 59)	40
Descenso sostenido de creatinina sérica ≥ 25 % (% pacientes)	65	20	40
Respuesta completa a MAT (%) (IC 95 %)	65 (38 – 86)	25 (9 – 49)	33,3
Cambio en Hb ≥ 2g/dL (%) (IC 95 %)	65 (38 – 86)*	50 (27 – 73)^	43 (25 – 63)
Tasa de intervención para la MAT			
Tasa diaria previa a eculizumab, mediana (min – max)	0,88 (0,04 – 1,59)	0,23 (0,05 – 1,09)	0,34 (0,00 – 2,38)
Tasa diaria post eculizumab, mediana (min – max)	0,00 (0,00 – 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0 <i>p</i> < 0,0001	0,00 (0,00 – 0,41) <i>p</i> < 0,0001
Diálisis (% pacientes)			
Pre-eculizumab	35	10	37
Post-eculizumab	6	0	7
Terapia con plasma (% pacientes)			
Pre-eculizumab	100	100	80
Post-eculizumab	12	0	30
N.º de sesiones con plasma por paciente, mediana (min – max)			
Pre-eculizumab	13 (2 – 37)	10 (3 – 25)	8 (0 – 29)
Post-eculizumab	0 (0 – 20)	0	0 (0 – 16)
* 3 pacientes que recibían AEEs dejaron el tratamiento cuando iniciaron la terapia con eculizumab.			
^ 8 pacientes que recibían AEEs, los suspendieron cuando iniciaron eculizumab.			

9.1.a. Actualización de los datos de eficacia del estudio C08-002 A/B

9.1.a.1. Actualización de la eficacia del estudio C08-002 A/B: informe de la EMA

Para demostrar que se mantienen a largo plazo los beneficios del tratamiento con eculizumab se realizó una actualización de los análisis, con aproximadamente, seis meses adicionales de seguimiento respecto a la fecha de corte de los EINAs.

Ningún paciente interrumpió la terapia en el periodo de extensión del seguimiento. Se analizaron todos los datos de eficacia hasta el 15 de marzo de 2011. La mediana de seguimiento en el estudio C08-002 A/B fue de 64 semanas (rango: 2 – 90).

Variables	26 semanas	38 semanas (fecha de corte)	64 semanas (fecha de actualización)
Recuento plaquetario > 150 x 10 ⁹ /L (%)	82	82	88
Normalización hematológica (%)	76	76	88
Respuesta completa MAT (%)	65	65	76
Estado libre de eventos de MAT (%)	88	88	88
Descenso de la creatinina ≥ 25 % (%)	65	65	76
Aumento de TFGe ≥ 15 mL/min/1,73m ² (%)	47	53	53
Mejora en al menos un estadio de ERC (%)	59	59	65
Cambio en Hb ≥ 2g/dL (%)	65	71	76

Se observó una mejora sostenida de la respuesta clínica con un mayor periodo de seguimiento (Tabla 10). En el momento de la actualización, todos los pacientes mantenían la respuesta, a excepción de uno que no mantenía el estado libre de eventos de MAT, debido a cinco sesiones de plasma tras nueve meses de terapia con eculizumab.

9.1.a.2. Actualización de la eficacia del estudio C08-002 A/B: datos aportados por Alexion Pharma Spain

En el abstract de Legendre *et al.* (23), la mediana de duración del tratamiento con eculizumab fue de 100 semanas (rango de 2 a 145 semanas).

Con un periodo de seguimiento de casi dos años (100 semanas), se observó una mejoría sostenida y aumento de la respuesta clínica al tratamiento con eculizumab (Tabla 11).

Variables	26 semanas n = 17	100 semanas n = 17
Cambio en recuento plaquetario desde valor basal (x10 ⁹ /L) (IC 95 %)	73 (40 – 105) <i>p</i> < 0,0001	88 (63 – 112) <i>p</i> < 0,0001 semana 96
Estado libre de eventos de MAT (%)	88	88
Descenso de la creatinina ≥ 25 % (%)	65	76
Aumento de TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² (%)	47	59
Cambio medio en la TFGe (mL/min/1,73 m ²) (IC 95%) [§]	31 (17 – 45) <i>p</i> = 0,0001	32 (15 – 49) <i>p</i> < 0,0008 semana 96
Mejora en al menos un estadio de ERC (%)	59	71
Cambio medio en la calidad de vida, puntuación EQ-5D (IC 95 %)	0,32 (0,27 – 0,38) <i>p</i> < 0,0001	0,33 (0,30 – 0,36) <i>p</i> < 0,0001 semana 96

[§]El tratamiento eliminó la necesidad de diálisis en 4 de los 5 pacientes que la recibían inicialmente. Un paciente, que inicialmente presentaba una TFGe de 19 mL/min/1,73 m², inició la diálisis en la semana 64.

De los 17 pacientes, un total de seis interrumpieron el tratamiento (dos interrumpieron en las semanas 1 y 6, otros dos en las semana 26 y dos más en la fase de extensión, en las semanas 68 y 83).

9.1.b. Análisis de subgrupos del estudio C08-002 A/B

La eficacia del tratamiento con eculizumab en las distintas variables evaluadas (estado libre de MAT, respuesta completa a la MAT, cambio en la TFGe, normalización hematológica y cambio en el recuento plaquetario) fue similar en los análisis de subgrupos según diálisis, primera manifestación de MAT, duración de la terapia con plasma y presencia de mutaciones (Tabla 12).

Entre los pacientes con o sin historia de trasplante renal, la respuesta fue similar en todas las variables a excepción de la mejora en la función renal. El 14 % frente al 70 % de los pacientes con y sin historia de trasplante renal, respectivamente, consiguió aumentar la TFGe en al menos $\geq 15 \text{ mL}/1,73 \text{ m}^2$ de forma sostenida (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados del estudio C08-002 A/B por subgrupos en la semana 26					
	Cambio en plaquetas semana 26 ($\times 10^9/\text{L}$)	Estado libre de MAT (%)	Normalización hematológica (%)	Respuesta completa MAT (%)	Mejora sostenida TFGe $\geq 15\text{mL}/1,73\text{m}^2$ (%)
Global (n = 17)	73	88	76	65	47
Pacientes con trasplante renal previo (n = 7)	63	86	71	57	14
Pacientes sin trasplante renal previo (n = 10)	103	90	80	70	70
Pacientes en diálisis (n = 6)	97	100	83	83	50
Pacientes sin diálisis (n = 11)	54	82	73	55	45
Pacientes con múltiples manifestaciones clínicas de MAT (n = 10)	68	90	80	60	50
Pacientes en la 1ª manifestación clínica de MAT (n = 7)	144	86	71	71	43
Pacientes con TP < 2 meses (n = 16)	82	88	81	69	50
Pacientes con TP ≥ 2 meses (n = 1)	na	100	0	0	0
Paciente con mutación/es identificada/s (n = 13)	76	92	77	69	54
Paciente sin mutación identificada (n = 4)	114	75	75	50	25

TP = terapia con plasma (PF/ RP/ PFC).

9.2. Resultados de eficacia del EINA C08-003 A/B (pacientes sensibles a la terapia con plasma)

Los principales resultados de eficacia del estudio se indican en la Tabla 9.

▪ Calidad de vida:

Los resultados obtenidos en la escala EuroQol 5D, comparando valores desde el momento basal hasta el momento de la fecha de corte (semana 40) indicaron mejoras significativas en la calidad de vida. Ocho de los once pacientes evaluables (73 %) alcanzaron una DMI de 0,06 en la escala EuroQol 5D.

▪ Estado libre de MAT:

- El 80 % de los pacientes alcanzó el estado libre de eventos de MAT en la semana 26 de tratamiento (variable principal).
- La mediana de tiempo para conseguir el estado libre de MAT hasta la fecha de corte (semana 40) fue 12 semanas.
- En los pacientes que alcanzaron el estado libre de MAT, la duración máxima fue de una mediana de 181 días, a las 26 semanas de tratamiento y de 280 días (rango: 126 – días) a la fecha de corte.

▪ Tasa de intervención para la MAT:

- La tasa de intervención para la MAT mejoró con respecto al periodo previo al tratamiento con eculizumab de una mediana de 0,23 a 0 eventos/paciente/día hasta las semanas 26 y hasta la semana 40 de tratamiento ($p < 0,0001$).
 - ◆ Todos los pacientes recibieron, desde el inicio del periodo de observación hasta la primera dosis de eculizumab, terapia con plasma y el 10 % fue dializado. Mientras que durante el tratamiento con eculizumab, ninguno de los pacientes recibió terapia con plasma, ni diálisis.
 - ◆ La mediana de sesiones de terapia con plasma en el periodo pre-eculizumab indicado fue de 10 (rango: 3 – 25) y en el periodo de estudio (desde la primera dosis hasta semana 40) fue de 0.

▪ Respuesta completa a la MAT:

- El 25 % de los pacientes consiguió respuesta completa a la MAT (variable solicitada por las agencias reguladoras) desde el momento basal hasta el momento de corte (semana 40).
- Entre los pacientes que consiguieron la respuesta completa a la MAT, la duración máxima mediana fue de 224 días (rango: 3 – 266 días).

▪ Cambios en parámetros renales:

- En el 20 % de los pacientes se observó una mejora en la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² en al menos una determinación, mientras que en el 5 % y 10 % de los pacientes, la mejora fue sostenida en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 4 semanas, a las 26 y 40 semanas, respectivamente.
- La mejora en al menos una posición en el estadio de ERC, en al menos una determinación se observó en el 45 % de los pacientes y la mejora sostenida, en el 35 % de los pacientes, hasta la fecha de corte.

- La creatinina sérica descendió al menos un 25 % respecto al valor basal en al menos una determinación en el 40 % de los pacientes y de forma sostenida en el 20 %, hasta el punto de corte.

- **Normalización hematológica:**

- El 90 % de los pacientes incluidos en el estudio consiguió la normalización hematológica, hasta la semana 40, demostrando el mantenimiento en la normalización del recuento plaquetario tras la interrupción de las sesiones de terapia con plasma y el inicio de terapia con eculizumab.
- Entre los pacientes que alcanzaron la normalización hematológica, la duración máxima mediana fue de 267 días (154 – 363 días).
- En el análisis realizado sólo con los pacientes con recuento plaquetario fuera del rango de normalidad, se observó que uno de los 3 pacientes consiguió, hasta la fecha de corte, el estado de normalización en las plaquetas requerido.
- En el análisis realizado sólo con los pacientes con niveles basales de LDH fuera del rango de normalidad, se observó que los cuatro pacientes consiguieron la normalización hematológica.

- **Remisión de la MAT:**

- El cambio en el recuento plaquetario en la semana 26 con respecto al valor basal fue de 5,28 (IC 95 %: -17,46 a 28,02, $p = 0,64$). Los pacientes con recuento basal normal mantuvieron los niveles a pesar del cese de la terapia con plasma.
- La normalización del recuento plaquetario ocurrió en el 90 % de los pacientes.

- **Niveles de hemoglobina:**

En el 50 % de los pacientes analizados se observaron cambios \geq a 2 g/dL en los niveles de hemoglobina, tanto en una determinación como de forma sostenida.

9.2.a. Actualización de los datos de eficacia del estudio C08-003 A/B

9.2.a.1. Actualización de la eficacia del estudio C08-003 A/B: informe de la EMA

Se realizó una actualización de los análisis, con aproximadamente, 6 meses adicionales de seguimiento respecto a la fecha de corte de los EINAs para demostrar que se mantienen a largo plazo los beneficios del tratamiento con eculizumab.

Ningún paciente interrumpió eculizumab en el periodo de extensión. Se analizaron todos los datos de eficacia hasta el 15 de marzo de 2011. La mediana de seguimiento en el estudio C08-003 A/B fue de 62 semanas (rango: 26 – 74 semanas).

Con un mayor periodo de seguimiento, se observó una mejoría sostenida y aumento de la respuesta clínica al tratamiento con eculizumab (Tabla 13).

9.2.a.2. Actualización de la eficacia del estudio C08-003 A/B: datos aportados por Alexion Pharma Spain

En el abstract de Licht *et al.* (24), la mediana de duración del tratamiento con eculizumab fue de 114 semanas (rango de 26 a 129 semanas).

Con un periodo de seguimiento de aproximadamente dos años (114 semanas), se observó una mejoría sostenida y aumento de la respuesta clínica al tratamiento con eculizumab, de forma más marcada en las variables que evaluaron la función renal (Tabla 14).

Tabla 13. Actualización de los resultados de C08-003 A/B (5)

Variables	26 semanas	40 semanas (fecha de corte)	62 semanas (fecha de actualización)
Normalización hematológica (%)	90	90	90
Respuesta completa MAT (%)	25	25	35
Estado libre de eventos de MAT (%)	80	80	85
Descenso de la creatinina ≥ 25 % (%)	15	20	35
Aumento de TFG ≥ 15 mL/min/1,73 m 2 (%)	5	10	15
Mejora en al menos un estadio de ERC (%)	35	35	45

Tabla 14. Actualización de los resultados de C08-003 A/B (24)

Variables	26 semanas n = 20	114 semanas n = 20
Estado libre de eventos de MAT (%)	80	95
Descenso de la creatinina ≥ 25 % (%)	15	55
Aumento de TFG ≥ 15 mL/min/1,73m 2 (%)	5	40
Cambio medio en TFG ≥ 15 mL/min/1,73m 2 (IC 95%)	6,1 (3,3 – 8,7) $p < 0,0001$	7,1 (-0,03 – 14) $p = 0,05$ semana 96 $^{\zeta}$
Mejora en al menos un estadio de ERC (%)	35	60
Cambio medio en la calidad de vida puntuación EQ-5D (IC 95%)	0,12 (0,07 – 0,17) $p < 0,0001$	0,14 (0,10 – 0,18) $p < 0,0001$ semana 96

$^{\zeta}$ un paciente que estaba en diálisis recibió trasplante renal tras 217 días de tratamiento con eculizumab. Los resultados a nivel renal de este paciente fueron censurados el día del trasplante.

9.2.b. Análisis de subgrupos del estudio C08-003 A/B

La eficacia del tratamiento con eculizumab en las variables estado libre de MAT, respuesta completa a la MAT, cambio en la TFG ≥ 15 , normalización hematológica y cambio en el recuento plaquetario fue similar en los subgrupos analizados según la presencia de mutaciones, duración de la terapia con plasma, diálisis, primera manifestación de la MAT e historia de trasplante renal (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados del estudio C08-003 A/B por subgrupos, en la semana 26 de tratamiento

	Cambio en el recuento plaquetario (x 10 9 /L)	Estado libre de MAT (%)	Normalización hematológica (%)	Respuesta completa MAT (%)	Mejora sostenida TFG ≥ 15 mL/1,73 m 2 (%)
Global (n = 20)	5	80	90	25	5
Pacientes con trasplante renal previo (n = 8)	-47	63	75	13	13
Pacientes sin trasplante renal previo (n = 12)	19	92	100	33	0
Pacientes en diálisis (n = 2)	7	100	100	0	0

Tabla 15. Resultados del estudio C08-003 A/B por subgrupos, en la semana 26 de tratamiento (continuación)

	Cambio en el recuento plaquetario (x 10 ⁹ /L)	Estado libre de MAT (%)	Normalización hematológica (%)	Respuesta completa MAT (%)	Mejora sostenida TFG _e ≥ 15 mL/1,73 m ² (%)
Pacientes sin diálisis (n = 18)	5	78	89	28	6
Pacientes con múltiples manifestaciones clínicas de MAT (n = 15)	8	80	93	27	7
Pacientes en 1ª manifestación clínica de MAT (n = 5)	-3	80	80	20	0
Pacientes con SP < 2 meses (n = 0)	na	na	na	na	na
Pacientes con SP ≥ 2 meses (n = 20)	5	80	90	25	5
Paciente con mutación identificada (n = 14)	12	86	93	21	0
Paciente sin mutación identificada (n = 6)	-9	67	83	33	17

SP = sesiones de plasma (PF/ RP/ PFC).
na = no aplicable

9.3. Resultados de eficacia del estudio observacional retrospectivo C09-001r

Los principales resultados de eficacia del estudio se indican en la Tabla 9.

- **Estado libre de MAT:**

- El 67 % (IC 95 %: 47 – 83 %) de los pacientes alcanzó el estado libre de MAT.
- La duración máxima fue de una mediana de 31 semanas (rango: 18 – 92 semanas).

- **Tasa de intervención para la MAT:**

- La tasa mediana de intervención por MAT por paciente disminuyó de 0,34 (0,00 – 2,38) en el mes previo a la primera dosis con eculizumab a 0 (0,00 – 0,41) eventos/paciente/día ($p < 0,0001$) con el tratamiento.
 - ♦ Inicialmente, el 80 % de los pacientes recibió terapia con plasma en los 28 días previos a la primera dosis de eculizumab. Durante el tratamiento, el 30 % de los pacientes recibió terapia con plasma.
 - ♦ La mediana de sesiones con plasma en el periodo pre-eculizumab indicado fue de 8 (rango: 0 – 29) y en el periodo de estudio de 0 (rango: 0 – 16).
 - ♦ En el periodo pre-eculizumab, el 37 % de los pacientes fue diálizado. Mientras que durante el estudio, el 7 % recibió diálisis.

- **Respuesta completa a la MAT:**

El 33 % de los pacientes consiguió una respuesta completa MAT desde el momento basal hasta finalizar el tratamiento con eculizumab.

- **Cambios en parámetros renales:**

- En el 53 % de los pacientes se observó una mejora ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe en al menos una determinación, mientras que en el 37 % de los pacientes analizados, la mejora fue sostenida (en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 4 semanas).
- En el 60 % de los pacientes mejoró el estadio de ERC en al menos una posición en una determinación y en el 40 %, de forma sostenida.
- En el 67 % de los pacientes la creatinina descendió al menos un 25 % con respecto al valor basal, en al menos una determinación y en el 40 % de los pacientes, el descenso fue sostenido.

- **Normalización hematológica:**

Diez de los pacientes con recuento de plaquetas y niveles de LDH anormales consiguieron normalización hematológica desde el momento basal hasta el momento de corte.

- **Remisión de MAT:**

- El cambio en el recuento plaquetario en la semana 52 con respecto al valor basal fue de $84 \times 10^9/L$ ($p = 0,0173$).
- En el 97 % de los pacientes, el recuento plaquetario aumentó en al menos una determinación por encima de $150 \times 10^9/L$ y en el 83 % el aumento fue sostenido, es decir, se mantuvo durante al menos dos determinaciones consecutivas con un periodo intermedio de al menos cuatro semanas para el total de los pacientes.
- Entre los pacientes con normalización del recuento plaquetario, la duración máxima osciló entre 32 y 646 días.
- Entre los pacientes con recuento basal inferior a $150 \times 10^9/L$ ($n=13$), el 77 % consiguió la normalización del recuento plaquetario.

- **Niveles de hemoglobina:**

En el 63 % de los pacientes analizados se observaron cambios ≥ 2 g/dL en los niveles de hemoglobina en al menos una determinación y en el 43 % (IC 95 %: 25 – 63 %) de los pacientes de forma sostenida durante al menos cuatro semanas.

9.3.a. Análisis de subgrupos del estudio observacional retrospectivo C09-001r: pacientes pediátricos

Ninguno de los pacientes pediátricos requirió nueva diálisis durante el tratamiento con eculizumab, aunque se desconoce el porcentaje inicial de pacientes pediátricos que era dializado.

- El 73 % de los pacientes alcanzó el estado libre de MAT,
- Para la población pediátrica, la tasa de intervención asociada a la MAT se redujo significativamente, de una mediana de 0,45 eventos por paciente/día en los 28 días previos a eculizumab, a 0 con el tratamiento con eculizumab ($p < 0,0001$).
- El 50 % de los pacientes consiguió una respuesta completa a la MAT.

- En el 53 % de los pacientes se observó una mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe.
- El 93 % de los pacientes incluidos en el estudio consiguió la normalización del recuento plaquetario.
- En el 53 % de los pacientes se observó un cambio en la Hb superior a 2 g/dL.

En resumen, los resultados de eficacia del estudio retrospectivo en población pediátrica fueron consistentes con los resultados observados en adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes C08-002 y C08-003. Además, los resultados según subgrupos de edad (menores de 2 años y de 2-12 años) fueron similares (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos participantes en el ensayo C09-001r (5,17)

Variables	Niños de < 2 años (n = 5)	Niños de 2 a < 12 años (n = 10)	Total niños (n = 15)
Normalización del recuento plaquetario (%)	80	100	93
Estado libre de eventos MAT (%)	–	–	73
Respuesta completa para la MAT (%)	40	50	50
Tasa diaria de intervención MAT mediana (rango)			
Previa a eculizumab	1 (0 – 2)	< 1 (0,07 – 1,46)	0,45 (0 – 2)
Con eculizumab	< 1 (0 – <1)	0 (0 – <1)	0 (0 – <1)
Mejoría en la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² (%)	40	60	53
Mejora Hb ≥ 2 g/dL (%)	–	–	53

En la población pediátrica se observaron diferencias relevantes entre pacientes con una menor duración de las complicaciones clínicas de SHUa previamente al tratamiento con eculizumab (pacientes similares a los incluidos en el estudio C08-002 A/B) y en pacientes con una mayor duración de estas complicaciones antes del tratamiento con eculizumab (pacientes similares a los del estudio C08-003 A/B).

Así pues, para el primer tipo de pacientes pediátricos se observó un control de la MAT (definido por la normalización del recuento plaquetario y logro del estado libre de eventos de MAT) y una mejora de la función renal con el tratamiento con eculizumab (reflejando el daño agudo del proceso de MAT sobre el riñón). Mientras que para el segundo tipo de pacientes pediátricos, se observó control de la MAT, aunque la función renal no cambió debido a un daño renal irreversible previo (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos en el estudio C09-001r según la duración del episodio de MAT grave al inicio del tratamiento con eculizumab

Variables	< 2 meses (n = 10)	> 2 meses (n = 5)
Normalización del recuento plaquetario (%)	90	100
Estado libre de eventos MAT (%)	80	60
Respuesta completa a MAT (%)	70	0
Mejoría en la TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² (%)	70	0*

* Un paciente consiguió mejorar la TFG tras trasplante renal.

9.4. Resultados de eficacia del estudio observacional retrospectivo de Zuber *et al.*

9.4.a. Pacientes en los que se administró eculizumab como tratamiento profiláctico

- De los nueve pacientes en los que eculizumab se utilizó para prevenir la recurrencia de SHUa, uno de ellos presentó pérdida del injerto debido a trombosis arterial. Los ocho pacientes restantes no presentaron recurrencia de la SHUa tras una mediana de seguimiento de 14,5 meses (rango: 2 – 39 meses). Dos de los pacientes tuvieron un fracaso mixto incluyendo tubulitis, endotelitis y capilaritis glomerular y peritubular. Ninguna de las biopsias detectó lesión de MAT. Los pacientes se recuperaron tras tratamiento con inmunosupresores (esteroides, micofenolato de mofetilo y tacrolimus) y mientras, se continuó con la administración de eculizumab.
- Los niveles de creatinina sérica en la última determinación fueron $71,6 \pm 44,8 \mu\text{mol/L}$ (media \pm DE).
- En uno de los pacientes, tras espaciar las dosis de mantenimiento de dos a tres semanas, se observó que el nivel de eculizumab no era suficiente para mantener el bloqueo del complemento (medido mediante el nivel de TCC: complejo terminal del complemento) y se reinstauró el intervalo de tratamiento cada dos semanas.

9.4.b. Pacientes tratados con eculizumab para la recurrencia SHUa post-trasplante

- Los dos pacientes que recibieron una única dosis de eculizumab sufrieron recaída de la enfermedad tras 21 y 11 meses desde la remisión. El retratamiento con eculizumab no consiguió evitar la evolución hacia IRT en uno de los pacientes. El otro paciente no consiguió la recuperación completa de la función renal. Este paciente finalmente perdió el injerto por fracaso mediado por anticuerpos tras una segunda retirada de eculizumab debido a infección pulmonar grave.
- En los 13 pacientes los parámetros hematológicos de SHUa se normalizaron o se mantuvieron normales tras el inicio de la terapia con eculizumab. Los niveles de creatinina sérica descendieron de 295 ± 171 a $135 \pm 69 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,002$) durante los tres meses posteriores al inicio del tratamiento.
- El nivel de creatinina sérico medio fue $140,6 \pm 64,7 \mu\text{mol/L}$ para los 11 pacientes que continuaban en tratamiento con eculizumab y continuaban sin diálisis tras un periodo de tratamiento (mediana) de 16 meses (4,5 – 49 meses).
- En dos de los pacientes (uno de ellos sensible a plasma), tras retrasar la dosis de mantenimiento de seis a ocho días (dos veces en el paciente sensible a plasma y una vez en el otro paciente), se observó una leve recaída de SHUa y rápidamente se reinstauró el intervalo de tratamiento anterior. Posteriormente, en el paciente sensible a plasma la dosis de mantenimiento volvió a administrarse cada tres semanas, no observándose recaída de la enfermedad.

En otro paciente (no había recibido previamente terapia con plasma), la administración de eculizumab se realizó semanalmente y posteriormente, de forma mensual. Se observó que no se conseguía el bloqueo completo del complemento.

10. Principales resultados de seguridad de los estudios

10.1. Resultados de seguridad de los estudios incluidos en el informe de la EMA

Mortalidad

No se observaron muertes en ninguno de los dos estudios prospectivos durante el periodo de tratamiento considerado en los análisis de la EMA.

En el estudio retrospectivo se produjeron dos muertes (no relacionadas con eculizumab, tras 70 y 83 días de tratamiento). Una de ellas en una adolescente de 13 años, que iba a recibir trasplante renal, tras angioplastia complicada por disección arterial. El fallecimiento del otro paciente, un hombre de 47 años, se atribuyó a fracaso multiorgánico debido a enfermedad del injerto contra el huésped no controlada y aspergilosis pulmonar.

Eventos adversos

En la tabla 18 se indican los eventos adversos de cualquier grado con una frecuencia > 10 %, EAs de cualquier grado relacionados con eculizumab con una frecuencia ≥ 5 %, eventos adversos intensos, EAs intensos relacionados con el tratamiento con eculizumab con frecuencia ≥ 5 % y EAGs con una frecuencia ≥ 5 %. Del estudio retrospectivo, sólo se proporcionaron los resultados de seguridad de EAs de cualquier grado con una frecuencia ≥ 10 %.

Eventos adversos graves

En el 54 % de los pacientes se describieron EAGs (el 88 % de los pacientes del estudio C08-002 y el 35 % de los pacientes del estudio C08-003 presentaron un EAG).

En cuatro de los pacientes (11 % de los pacientes incluidos en los EINAs), los EAG se consideraron relacionados con eculizumab. Los eventos adversos fueron hipertensión e hipertensión acelerada en uno y dos pacientes del estudio C08-002, respectivamente y peritonitis en un paciente del estudio C08-003.

Eventos adversos de cualquier grado

El 73 % de los pacientes de los EINAs y el 43 % del estudio retrospectivo experimentó algún EA gastrointestinal (Tabla 18). El 65 % de los pacientes de los EINAs y el 60 % del estudio retrospectivo presentó algún tipo de infección. Otros EAs frecuentes fueron cefalea, anemia e hipertensión.

Eventos adversos de cualquier grado relacionados con eculizumab

En el 43 % de los pacientes los EAs se consideraron relacionados con el fármaco (Tabla 19). Los EAs relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron leucopenia (11 %), infecciones (11 %), trastornos vasculares (11 %) y trastornos del sistema nervioso (11 %) (Tabla 18).

Tabla 18. Eventos adversos de los tres estudios hasta la fecha de corte						
	C08-002 y C08-003 n = 37					C09-001r n = 30
	EAs de cualquier grado	EAs de cualquier grado relacionados con eculizumab	EAls	EAls relacionados con eculizumab	EAGs	EAs de cualquier grado
Trastornos sanguíneos y linfáticos (% , n)	46 (17)	14 (5)	3 (1)	0	5 (2)	20 (6)
Anemia	24	-	3	-	-	10
Leucopenia	16	11	0	0	-	-
Linfopenia	-	5	-	0	-	-
Trastornos gastrointestinales (% , n)	73 (27)	8 (3)	5 (2)	3 (1)	5 (2)	43 (13)
Peritonitis	3	3	3	3	3	-
Diarrea	32	-	3	-	-	27
Náuseas	19	5	0	0	-	10
Vómitos	22	5	3	0	-	23
Dolor abdominal	11	-	0	-	-	10
Trastornos hepatobiliares						
Colelitiasis (%)	-	-	-	-	3	-
Trastornos generales y relacionados con la administración (% , n)	51 (19)	8 (3)	3 (1)	0	-	40 (12)
Fatiga	11	-	3	-	-	-
Edema periférico	11	-	0	-	-	-
Pirexia	11	-	0	-	-	30
Vértigo (%)	11	5	-	0	-	-
Trastornos del sistema inmune (% , n)	16 (6)	-	-	-	-	-
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (% , n)	41 (15)	-	3 (1)	-	5 (2)	20 (6)
Lupus eritematoso sistémico	3	-	3	-	3	-
Dolor en las extremidades	11	-	0	-	-	-

Tabla 18. Eventos adversos de los tres estudios hasta la fecha de corte (continuación)

	C08-002 y C08-003 n = 37					C09-001r n = 30
	EAs de cualquier grado	EAs de cualquier grado relacionados con eculizumab	EAls	EAls relacionados con eculizumab	EAGs	EAs de cualquier grado
Infecciones (% , n)	65 (24)	11 (4)	0	0	14 (5)	60 (18)
Nasofaringitis	22	-	0	-	-	10
Infecciones del tracto respiratorio superior	19	-	0	-	5	20
Infección urinaria	16	-	0	-	-	-
Trastornos del metabolismo y nutrición (% , n)	30 (11)	-	0	-	-	27 (8)
Trastornos cardíacos (%)	-	-	-	-	5	20
Taquicardia	-	-	-	-	-	13
Trastornos vasculares (% , n)	41 (15)	11 (4)	14 (5)	5 (2)	22 (8)	10 (3)
Hipertensión	24	3	5	3	5	7
Hipertensión maligna	5	-	3	-	5	-
Hipotensión	3	-	3	-	3	-
Trastornos visuales (%)	-	-	-	-	-	17
Trastornos del sistema nervioso (% , n)	41 (15)	11 (4)	8 (3)	0	8 (3)	37 (11)
Convulsiones	3	-	3	-	3	-
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	3	-	3	-	3	-
Cefalea	30	8	3	0	-	17
Trastornos renales y urinarios (% , n)	30 (11)	-	5 (2)	-	14 (5)	-
Insuficiencia renal crónica	3	-	3	-	3	-
Disfunción renal	16	-	3	-	8	-

Los resultados de seguridad en el informe de la EMA se analizaron en la fecha de corte de los estudios, es decir, con una mediana de duración del tratamiento con eculizumab en el EINA C08-002 de 38 semanas (rango: 2-64) y en el estudio C08-003 de 40 semanas (rango: 26-52).

Hipertensión

El 89 % de los pacientes de los dos EINAs estaba en tratamiento con varios antihipertensivos antes de iniciar los ensayos.

En los dos EINAs, el 35 % de los pacientes experimentó al menos un evento hipertensivo (seis de ellos fueron graves). Tres de los casos de hipertensión observados estuvieron relacionados con el fármaco.

Los EAs de hipertensión se produjeron tras una mediana de 112 días de tratamiento con eculizumab (rango: desde la primera dosis hasta día 252). A pesar de que en casi la mitad de los casos, el evento se produjo el día de infusión de eculizumab, es decir, a pesar de la relación temporal, los eventos se consideraron no relacionados con la terapia.

Anticuerpos anti-eculizumab

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en un paciente (2,7 %) mediante ensayo de electro-quimioluminiscencia. No se ha observado respuesta de neutralización con anticuerpos humanos frente a eculizumab en ninguno de 37 los pacientes, algunos de ellos recibieron tratamiento durante 64 semanas.

10.1.a. Actualización de los datos de seguridad

10.1.a.1. Actualización de los datos de seguridad: informe de la EMA

Tras la petición del Comité de medicamentos humanos (CHMP) de la EMA, el laboratorio proporcionó datos de seguridad a largo plazo de la población incluida en los dos EINAs. La mediana de seguimiento fue de 64 y 62 semanas en los estudios C08-002 y C08-003, respectivamente. El 76 % de los pacientes tenía un seguimiento mínimo de un año.

Del estudio C09-001r no existe actualización de los datos.

En la Tabla 19 se indican los resultados obtenidos a fecha de corte y tras la actualización de los datos con un mayor periodo de seguimiento. Durante el periodo de seguimiento adicional (seguimiento fue de 64 y 62 semanas en los estudios C08-002 y C08-003, respectivamente), no se observó ninguna muerte, ni retiradas por EAs. Tampoco se detectó ningún caso de infección meningocócica. El perfil global de seguridad fue similar al obtenido previamente. El cambio más notable fue para los EAGs.

Tabla 19. Principales eventos adversos del tratamiento con eculizumab		
C08-002 y C08-003 n = 37	Fecha de corte	Actualización
Cualquier EA (% , n)	97 (36)	100 (37)
EAs relacionados con el tratamiento (%)	43 (16)	51 (19)
Cualquier EAI (EA intenso) (%)	32 (12)	43 (16)
EAls relacionados con el tratamiento (%)	8 (3)	8 (3)
Cualquier EAG (EA grave) (%)	54 (20)	73 (27)
EAGs relacionados con el tratamiento (%)	14 (5)	16 (6)
Interrupción del tratamiento por cualquier EA (%)	3 (1)	3 (1)
Interrupción del tratamiento por cualquier EA relacionado con el tratamiento (%)	0	0

En la Tabla 20 se indican los principales EAs de cualquier grado con una frecuencia > 10 %, EAs relacionados con eculizumab con una frecuencia \geq 5 %, EAs intensos y EAGs con una frecuencia \geq 5 % correspondientes a la actualización de los EINAs de seguimiento de 62 y 64 semanas.

Tabla 20. Principales EAs observados hasta la actualización de los análisis (seguimiento de 62 y 64 semanas)				
	C08-002 y C08-003 n = 37			
	EA de cualquier grado	EA de cualquier grado relacionados con eculizumab	EAls	EAGs
Trastornos sanguíneos y linfáticos (%)	54 (20)	14 (5)	5 (2)	11 (4)
Anemia	27	-	5	3
Leucopenia	19	11	-	3
Linfopenia	-	5	-	-
Trastornos gastrointestinales (%)	78 (29)	8 (3)	5 (2)	8 (3)
Peritonitis	-	-	3	3
Diarrea	41	-	0	-
Náuseas	32	5	-	-
Vómitos	32	5	0	-
Dolor abdominal	11	-	-	-
Trastornos hepatobiliares	-	-	3	3
Colelitiasis (%)	-	-	3	3
Trastornos generales y relacionados con la administración (%)	76 (28)	11 (4)	5 (2)	3 (1)
Fatiga	19	-	3	-
Edema periférico	16	-	-	-
Pirexia	22	-	-	3
Astenia	16	-	-	-
Dolor	11	-	3	-
Vértigo (%)	11	3	-	-
Trastornos del sistema inmune (%)	22 (8)	-	-	5 (2)
Fracaso del trasplante	-	-	-	5
Hipersensibilidad	11	-	-	-
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (%)	54 (20)	-	3 (1)	5 (2)
Lupus Eritematoso Sistémico	-	-	3	3
Espasmos musculares	11	-	-	-
Dolor en las extremidades	11	-	-	-
Infecciones (%)	84 (31)	19 (7)	5 (2)	27 (10)
Nasofaringitis	32	-	-	-
Infecciones del tracto respiratorio superior	27	-	-	5
Infección urinaria	19	-	-	-
Influenza	-	-	3	3
Neumonía	-	-	3	3
Bronquitis	11	-	-	3
Gastroenteritis	14	-	-	3
Herpes zoster	11	-	-	-
Sinusitis	14	-	-	-

Tabla 20. Principales EAs observados hasta la actualización de los análisis (seguimiento de 62 y 64 semanas) (continuación)

	C08-002 y C08-003 n = 37			
	EA de cualquier grado	EA de cualquier grado relacionados con eculizumab	EAls	EAGs
Trastornos del metabolismo y nutrición (%)	46 (17)	-	3 (1)	-
Trastornos cardíacos (%)	11	-	-	8
Efusión pericárdica	-	-	-	5
Taquicardia	-	-	-	-
Trastornos vasculares (%)	60	14	16	27
Hipertensión	41	-	5	8
Hipertensión maligna	-	-	3	5
Hipotensión	14	-	3	3
Trastornos visuales (%)	19	-	-	-
Trastornos del SN (%)	54 (20)	11 (4)	11 (4)	11 (4)
Convulsiones	-	-	3	3
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	-	-	3	3
Dolor de cabeza	41	8	3	5
Mareo	11	-	-	-
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (%)				
Rash	11	-	-	-

Con un mayor periodo de seguimiento, aumentó el porcentaje de pacientes con hipertensión e infecciones. En cuanto a los EAs relacionados con eculizumab, éstos se incrementaron del 43 % al 51 % (ver Tabla 19). Igualmente, se incrementaron las infecciones posiblemente relacionadas con el fármaco.

Los EAs relacionados con el tratamiento que se observaron por primera vez en la actualización fueron fatiga, bacteriuria asintomática, infección por Influenza, nasofaringitis, congestión nasal e hipotensión. Las infecciones graves también aumentaron. Estas infecciones incluyeron *Influenza* (n = 1), neumonía (n = 1), Norovirus (n = 1), hepatitis E crónica (n = 1) y fiebre Q (n = 1). Todas las infecciones graves, a excepción de *Influenza* en un paciente, se consideraron no relacionadas con eculizumab.

Los EAs astenia, gastroenteritis, sinusitis, hipotensión, dolor, hipersensibilidad, bronquitis, infección por *Herpes zoster*, espasmos musculares, mareo, epistaxis, rinorrea y rash aumentaron, de valores inferiores al 10 %, a valores superiores al 10% en la actualización de seguimiento de 62 y 64 semanas.

10.1.a.2. Actualización de la seguridad: datos aportados por Alexion Pharma Spain

Con un mayor periodo de seguimiento (mediana de 100 semanas), no se observó ninguna muerte en el estudio C08-002. Se describió un evento adverso grave (hipertensión grave) posiblemente relacionado con eculizumab (23).

En el estudio C08-003 (mediana de 114 semanas), se observó una muerte debida a hemorragia gastrointestinal que se consideró no relacionada con el fármaco (24). Se observaron tres EAG relacionados con eculizumab, aunque no se especificaron cuales fueron, sólo se indicó que se resolvieron.

10.1.b. Seguridad en determinados subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos de los EAs y EAGs en función de factores intrínsecos como la edad y extrínsecos como trasplante renal previo, mutación en el factor del complemento y función renal basal expresada como TFGe.

Edad

A excepción de seis adolescentes, los pacientes incluidos en los dos EINAs tenían edades entre 18 y 45 años. Debido al reducido número de pacientes menores de 18 y mayores de 45, no se pudieron realizar comparaciones clínicamente relevantes según la edad.

En el estudio observacional retrospectivo se observaron diferencias entre la población pediátrica (n = 15) y los pacientes adultos (n = 11) en los siguientes eventos adversos: taquicardia: 27 % vs. 0 %, pirexia: 53 % vs. 0 %, e infección del tracto respiratorio superior: 33 % vs. 9 %, respectivamente.

Estado del trasplante renal

Aproximadamente el 41 % de los pacientes incluidos en los EINAs habían recibido un trasplante previamente. Globalmente, no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de EAs según la existencia o no de trasplante renal.

Los EAs relacionados con los sistemas sanguíneo y linfático fueron más frecuentes en los pacientes trasplantados. La linfopenia y leucopenia sólo se detectaron en pacientes trasplantados, reflejando el uso de los fármacos inmunosupresores. Por otra parte, los eventos hipertensivos fueron menores en pacientes trasplantados. Sin embargo, no se observaron diferencias en términos de EAs graves o EAs relacionados con el fármaco.

Función renal basal

Globalmente, no hubo diferencias relevantes en la incidencia de EAs en los distintos subgrupos según la función renal basal. No obstante, los EAGs, principalmente eventos hipertensivos fueron más frecuentes en pacientes con una TFGe basal inferior a 15 mL/min/1,73 m².

10.2. Resultados de seguridad del estudio observacional retrospectivo de Zuber *et al.*

No se observó ninguna muerte en ninguna de las dos cohortes de pacientes tratados con eculizumab.

No se describió ninguna complicación infecciosa clínicamente relevante en los pacientes que recibieron eculizumab como profilaxis de recurrencia de la enfermedad.

En los pacientes en los que eculizumab se utilizó para tratar la recurrencia de SHUa post-trasplante, en uno se observó infección por *Mycobacterium tuberculosis* y en otro por *H. influenzae*. El paciente con infección por *H. influenzae* fue diagnosticado de hipogammaglobulinemia (paciente esplenectomizada y tratada previamente con rituximab).

10.3. Infección por *Neisseria meningitidis*

En ninguno de los cuatro estudios en los que se evaluó eculizumab en pacientes con SHUa se detectaron casos de meningitis por *Neisseria*.

Entre los pacientes en tratamiento con eculizumab hasta el 30 de noviembre de 2010 se han descrito dieciocho casos de infección por *N. meningitidis*. De estos casos, tres ocurrieron en ensayos clínicos (dos pacientes con HPN y un paciente sin HPN), uno de ellos en un paciente no vacunado. Los 15 casos restantes se produjeron en el periodo post-comercialización, trece en

pacientes con HPN, uno en un paciente tratado para otra patología y otro de los casos en un paciente de 19 años con SHUa (18 meses tras el inicio de eculizumab). Este paciente estaba incluido en el estudio observacional retrospectivo, pero la infección se produjo con posterioridad a la fecha de recogida de datos.

La tasa de infección meningocócica es inferior a 0,5 casos por cada 100 pacientes-año.

Todos los pacientes, a excepción del primer caso detectado habían sido previamente vacunados. El subtipo predominante de *N. meningitidis* (n = 7) fue el B y en 5 casos fue desconocido. Todos los pacientes sufrieron la infección por un subtipo que no cubría la vacuna, a excepción de dos pacientes en los que la vacuna que habían recibido cubría los subtipos C e Y, responsables de la infección en estos casos. En la mayoría de los pacientes, la infección se produjo de forma temprana, tras una mediana de cinco meses de tratamiento. En un paciente la infección se produjo tras cinco años de tratamiento con eculizumab, después de revacunarse según las recomendaciones del laboratorio fabricante.

De los 18 pacientes, tres fallecieron (infecciones por subtipos B y X), uno se recuperó con secuelas neurológicas y 14 se recuperaron completamente. De estos últimos pacientes, nueve reiniciaron el tratamiento con eculizumab.

Para disminuir el riesgo de infección por *N. meningitidis*, todos los pacientes deben vacunarse al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab. Sin embargo, en el estudio C08-002 A/B debido a la rápida progresión de la enfermedad y para prevenir nuevas complicaciones graves asociadas a la MAT, la mayoría de los pacientes (n = 14) iniciaron el tratamiento con eculizumab antes de finalizar el periodo de 14 días tras la vacunación. Estos pacientes recibieron profilaxis antibiótica con quinolonas y beta-lactámicos (penicilina y cefalosporinas), al menos hasta finalizar el periodo de 14 días (dos de los pacientes seguían con la profilaxis en la fecha de corte del estudio). Igualmente, en el estudio C08-003 A/B, dos pacientes que recibieron eculizumab dentro de los 14 días post-vacunación recibieron profilaxis con antibióticos. Del mismo modo, en el estudio C09-001r, 14 de los 16 pacientes que iniciaron eculizumab antes de las 2 semanas post-vacunación recibieron profilaxis antibiótica. Un paciente de dos meses no fue vacunado, al no estar recomendado en dicho grupo de edad y recibió sólo profilaxis. Todos los pacientes del estudio de Zuber *et al.* fueron vacunados frente a *N. meningitidis*. Trece de los 19 pacientes en los que estuvo disponible la información recibieron, además, profilaxis antibiótica diaria durante el periodo de tratamiento con eculizumab.

10.4. Interrupción del tratamiento con eculizumab

Considerando los cuatro estudios evaluados, un total de 20 pacientes interrumpieron el tratamiento.

En el estudio C08-002 A/B, dos pacientes interrumpieron de forma temprana, uno de ellos tras una única dosis de eculizumab, por violación del protocolo, al cumplir uno de los criterios de exclusión del estudio y el otro tras el primer mes de tratamiento, debido a un EA que se consideró no relacionado con eculizumab. Otros dos pacientes interrumpieron el tratamiento tras completar las 26 semanas del protocolo inicial. Un paciente mantuvo la respuesta durante un periodo de seguimiento de ocho semanas tras cesar el tratamiento y del otro paciente no se recogió información del seguimiento.

En el estudio C08-003 A/B no se produjeron interrupciones tempranas y sólo un paciente interrumpió el tratamiento tras recibir 16 dosis de eculizumab y completar el periodo de 26 semanas de terapia. El paciente sufrió MAT grave 80 días después de la interrupción (el recuento plaquetario descendió más de un 25 % con respecto al valor basal y empeoró la

función renal con un síndrome nefrótico). El paciente reinició el tratamiento con eculizumab. Los parámetros hematológicos se normalizaron y la función renal alcanzó los valores basales. El paciente no requirió posterior tratamiento con plasma.

En el estudio C09-001r, trece pacientes interrumpieron el tratamiento, de ellos uno sólo recibió una dosis de eculizumab. Otros tres pacientes también recibieron inicialmente una única dosis, aunque posteriormente reanudaron el tratamiento tras periodos de interrupción que oscilaron entre 30 días y un año. Uno de los tres pacientes interrumpió el tratamiento dos veces y lo reanudó posteriormente. Otro de los pacientes, tras reanudar el tratamiento, lo interrumpió finalmente.

- El paciente que recibió una única dosis experimentó una caída superior al 25 % en el nivel de plaquetas, con respecto a niveles basales, y MAT grave en los 30 días tras la interrupción, causando pérdida del injerto y conllevando diálisis crónica.
- De los tres pacientes que recibieron una dosis de eculizumab y posteriormente reanudaron el tratamiento, dos de ellos experimentaron un descenso rápido en el recuento plaquetario y un aumento en la creatinina sérica, que ocasionó MAT tras la interrupción (en uno de los pacientes en el periodo de ocho semanas tras interrumpir el tratamiento). Ambos pacientes reanudaron el tratamiento con eculizumab. Uno de ellos lo interrumpió de nuevo (recibió tratamiento con eculizumab el día 1 y los días 33 – 39) y progresó a IRT. El otro paciente continuaba en tratamiento con eculizumab a la fecha de recogida de datos. El tercer paciente experimentó un descenso en el nivel de plaquetas del 35 % dentro de las 12 semanas tras la interrupción de eculizumab. Al año sufrió una complicación grave asociada a MAT, requiriendo ventilación mecánica por distress respiratorio. El paciente reinició el tratamiento con eculizumab y consiguió la normalización de los parámetros hematológicos y renales. Se volvió a interrumpir el tratamiento por incumplimiento del paciente y volvieron a desarrollarse complicaciones relacionadas con la MAT 53 días después de la última dosis. El tratamiento se volvió a instaurar y el paciente continuó con eculizumab, sin recibir sesiones de terapia, ni diálisis.
- Otros siete pacientes del estudio C09-001r interrumpieron el tratamiento tras recibir eculizumab durante periodos que oscilaron entre 7 y 168 días. De estos pacientes dos fallecieron. Otros dos pacientes que estaban en diálisis crónica pre-eculizumab continuaron siendo dializados tras 7 y 20 días de tratamiento. En los tres pacientes restantes, tratados entre 133 y 168 días, no hubo evidencia de complicaciones asociadas a MAT, tras un periodo de seguimiento de 5 a 221 días.
- En otros dos pacientes se produjeron complicaciones graves asociadas a MAT con descenso del recuento plaquetario e infección, tras 66 y 28 días de tratamiento. Sin embargo, estas complicaciones ocurrieron en el periodo de dos semanas entre dosis y por tanto, no se consideraron complicaciones post-eculizumab.

En el estudio de Zuber *et al.* en la cohorte de pacientes con eculizumab en el tratamiento de la recurrencia post-trasplante, dos pacientes recibieron una única dosis de eculizumab. Estos sufrieron recaída de la enfermedad tras 21 y 11 meses desde la remisión. El retratamiento con eculizumab no consiguió evitar la evolución hacia IRT en uno de los pacientes. El otro no consiguió la recuperación completa de la función renal, este paciente finalmente perdió el injerto por fracaso mediado por anticuerpos, tras una segunda retirada de eculizumab debido a infección pulmonar grave.

11. Plan de gestión de riesgos

La EMA ha establecido un plan de gestión de riesgos, en el que se especifican las actividades de farmacovigilancia (registros de pacientes con HPN y con SHUa) y de minimización de riesgos, en relación a los siguientes aspectos de seguridad:

- Infección meningocócica (riesgo identificado).
- Sepsis (riesgo identificado).
- Complicaciones graves de MAT, tras interrupción del tratamiento.
- Infecciones graves (riesgo potencial).
- Reacciones adversas relacionadas con la infusión (riesgo potencial).
- Inmunogenicidad (riesgo potencial).
- Embarazo y lactancia (no existe información).
- Administración en niños. Actividades de farmacovigilancia propuestas: registro SHUa y estudio C11-003.
- Insuficiencia renal (no existe información).
- Insuficiencia hepática (no existe información).
- Datos de seguridad a largo plazo en pacientes con SHUa (no existe información).

Actividades propuestas: registro SHUa, ensayos clínicos C10-004 y C11-003.

12. Información de seguridad post-comercialización

Se estima que la exposición acumulativa tras la comercialización sea de 2.030 pacientes anuales con las dos indicaciones aprobadas. En el periodo de seis meses previo al informe de la EMA para eculizumab en el SHUa, 1.232 pacientes, con HPN principalmente, fueron tratados con eculizumab. Se notificaron un total de 828 EAs posiblemente relacionados con el tratamiento. De estos, 292 fueron confirmados por los clínicos. La mayoría de estos EAs habían sido previamente descritos en los estudios de pacientes con HPN tratados con eculizumab (5).

Se ha realizado un análisis de la base de datos FEDRA con fecha 26 de octubre de 2012, en el que se han localizado 15 notificaciones espontáneas asociadas a eculizumab. De los casos notificados, 14 se consideraron graves, siendo en cuatro de ellos el desenlace mortal.

De las 15 notificaciones, sólo en dos de ellas la indicación de eculizumab fue el tratamiento del SHUa (ninguna de ellas con desenlace mortal). Estas notificaciones se correspondieron a sospechas de reacciones adversas en pacientes en edad pediátrica. En el primer caso (paciente de 6 años) se notificó una faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* del gupo A y una faringitis por *Haemophilus influenzae*. El segundo caso, paciente de 7 años trasplantado renal, presentó obstrucción intestinal que se relacionó con el trasplante. Posteriormente se notificó una infección del tracto urinario, visión borrosa y distensión abdominal.

En la base de datos EudraVigilance se han identificado 307 casos europeos en los que constaba eculizumab como sospechoso. La explotación de esta base de datos no permite establecer filtros por indicación del fármaco, por lo que se asume que los casos corresponden a pacientes tratados tanto para HPN, como para SHUa.

13. Estudios en desarrollo y finalizados aun no publicados

Se han localizado cuatro estudios en desarrollo (información disponible en *clinicaltrials.gov*):

› Estudio C10-003

Estudio en fase II, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado y abierto, en población pediátrica y adolescente (desde un mes hasta los 18 años, con un peso \geq 5 kg).

Se incluyen pacientes con diagnóstico de *novo*, diagnóstico previo y pacientes que habían recibido trasplante renal. Se excluyen pacientes con terapia con plasma durante más de cinco semanas antes de la inclusión en el estudio y pacientes con diálisis crónica. Se estima reclutar a 15 pacientes.

La fecha estimada de finalización de recogida de datos para la variable principal es julio de 2012 (identificador del estudio en *clinicaltrials*: NCT01193348) (30).

› Estudio C10-004

Estudio en fase II, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado y abierto, en población adulta. Se excluyen a pacientes con diálisis crónica. Se estima reclutar a 41 pacientes.

El objetivo principal es evaluar la respuesta completa a la MAT.

La fecha estimada de finalización de recogida de datos para la variable principal es septiembre de 2011 y para la finalización del estudio, septiembre 2012 (identificador del estudio en *clinicaltrials*: NCT01194973) (31).

› Estudio C11-003

Estudio observacional, de seguimiento a largo plazo (5 años) de pacientes con SHUa tratados con eculizumab. Se estima reclutar a 150 pacientes (hombres y mujeres, incluyendo menores de 18 años), que hayan participado en estudios de eculizumab.

El objetivo principal es evaluar el estado libre de eventos de MAT.

La fecha estimada de finalización de recogida de datos es diciembre de 2017 y la de finalización del estudio, septiembre de 2018 (identificador del estudio en *clinicaltrials*: NCT01522170) (32).

› Estudio M11-001

Estudio observacional, multicéntrico, para evaluar la seguridad a largo plazo (10 años) del tratamiento con eculizumuab en pacientes con SHUa.

En este registro internacional se estima reclutar a 2.000 hombres y mujeres, de cualquier edad.

La fecha estimada de finalización de recogida de datos es diciembre de 2023 y la de finalización del estudio, septiembre de 2025 (identificador del estudio en *clinicaltrials*: NCT01522183) (33).

Discusión

Se ha realizado una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento del SHUa en base a la mejor evidencia disponible. Si bien, no se ha localizado ningún ECA en el que se evalúe en estos pacientes eculizumab frente a la terapia con plasma o mejor tratamiento de soporte. La evidencia de mayor calidad localizada en la literatura se limita a dos estudios de intervención no aleatorizados prospectivos y dos estudios observacionales retrospectivos. Ninguno de los estudios tiene grupo control con terapia con plasma asociada al mejor tratamiento de soporte. No obstante, en los estudios que incluyen a pacientes resistentes a la terapia con plasma no existe otra alternativa terapéutica que pudiera haber sido utilizada en el grupo control. En los estudios, cada paciente se utiliza como control histórico en las determinaciones de la eficacia y seguridad del tratamiento. En ausencia de un grupo control, la comparación se realiza respecto al momento basal. Es importante destacar que, los diseños de los estudios localizados no son los más adecuados para la evaluación de la eficacia y seguridad de una intervención, debido a que la ausencia de un grupo control impide determinar si la respuesta observada se debe exclusivamente a la intervención analizada en el estudio, o si por el contrario, existen factores de confusión que afectan a los resultados obtenidos.

Hasta la fecha no se ha localizado ninguna revisión sistemática, ni informe elaborado por una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias independiente.

La evidencia disponible sobre eculizumab en pacientes con SHUa es aún limitada, tanto en términos de variables clínicas evaluadas en los estudios, como en duración del tratamiento, seguimiento y número de pacientes en los que el fármaco ha sido analizado. Sin embargo, estas limitaciones se justifican debido al hecho de tratarse del tratamiento de una enfermedad ultrarara.

Los tres estudios incluidos en el informe de evaluación de la EMA incluyen pacientes adultos y adolescentes. En el estudio retrospectivo C09-001r, además se incluye información del tratamiento en población pediátrica. El estudio retrospectivo de Zuber *et al.*, incluye pacientes adultos, adolescentes y pediátricos que reciben eculizumab para prevenir o tratar una recurrencia de SHUa post-trasplante. La calidad de este estudio retrospectivo es inferior a la de los otros estudios evaluados. Además, no se puede descartar el hecho de que algunos de los casos clínicos incluidos en el estudio de Zuber *et al.*, estén también recogidos en el estudio retrospectivo C09-001r. En total, la eficacia y seguridad de eculizumab se ha evaluado en 89 pacientes con SHUa.

Los dos EINAs tienen un diseño similar y evalúan las mismas variables de eficacia. La principal diferencia entre los estudios prospectivos radica en la población seleccionada. Se evalúan dos poblaciones diferentes, con características basales clínicamente diferenciadas y en las que, por tanto, se esperan resultados clínicos distintos.

La población que se evalúa en el estudio C08-002 se encuentra en la fase inicial del SHUa, presenta manifestaciones clínicas de MAT (recuento plaquetario, LDH y creatinina anormales) y daño agudo de la función renal. Los pacientes de ese estudio son resistentes a la terapia con plasma, ya que, aún recibiendo una media de cinco sesiones en los siete días previos al inicio del tratamiento con eculizumab, la mayoría tiene recuento de plaquetas anormal a nivel basal. En esta población se espera que eculizumab controle el proceso de MAT, prevenga nuevas manifestaciones y revierta el daño renal.

Por otra parte, en el estudio C08-003 se incluye una población en fase más avanzada de la enfermedad y con daño renal sostenido. Los pacientes de este estudio se mantienen estables con terapia crónica con plasma. Con una mediana de 1,5 sesiones de plasmoterapia en los siete días previos al inicio del tratamiento con eculizumab, la mayoría de los pacientes presenta en el momento basal un recuento normal de plaquetas y valores normales de LDH. En esta población se espera que eculizumab controle el proceso de MAT, a pesar de la suspensión de la terapia con plasma y que mantenga o evite el deterioro la función renal.

Los estudios C08-002 y C08-003 concluyeron a finales del 2012 y se realizarán nuevos análisis de eficacia y seguridad. El laboratorio ha aportado los resultados de ambos EINAs con un periodo de tratamiento próximo a los dos años. Todos los pacientes de los dos ensayos se incluirán en un estudio de seguimiento a largo plazo (estudio C11-003), para obtener mayor información relativa a infecciones meningocócicas, infecciones graves y complicaciones clínicas de la MAT tras interrumpir la terapia con eculizumab.

En los tres estudios evaluados en el informe de evaluación de la EMA, los pacientes habían recibido previamente terapia con plasma. Sin embargo, no se especifica el porcentaje de pacientes que había recibido plasmaféresis o infusión de plasma fresco congelado, dosis administradas, posología, ni la duración de la terapia y por tanto, se desconoce si la terapia con plasma administrada fue óptima.

Las variables de eficacia evaluadas en los tres estudios incluidos en el informe de evaluación de la EMA fueron la calidad de vida (únicamente en los EINAs), la tasa de intervención para la MAT, estado libre de eventos de MAT, respuesta completa a la MAT, parámetros asociados con la función renal, normalización hematológica, remisión de la MAT, niveles de hemoglobina y parámetros asociados con la hemólisis. En el estudio de Zuber *et al.* se evaluó la recurrencia de SHUa post-trasplante, la existencia de fracaso del injerto y los niveles séricos de creatinina.

La mayoría de las variables evaluadas en los estudios del informe de evaluación de la EMA son variables compuestas. Estas variables se utilizan principalmente para aumentar la eficiencia estadística de los ensayos, ya que permiten obtener un mayor número de eventos, es decir, permiten reducir el tamaño muestral de un estudio (aspecto de especial interés en una enfermedad ultrarara en la que el número de pacientes candidatos es reducido). Además permiten disminuir la duración del estudio y los costes. En la evaluación de la eficacia de un medicamento, este tipo de variables debe evitarse, aunque, si no existe una única variable que refleje el efecto global del tratamiento, pueden valorarse las variables compuestas (34). De este modo, la respuesta completa a MAT incluye la normalización hematológica y la mejora de la función renal, y el estado libre de eventos de MAT se define como la ausencia de descenso en el recuento plaquetario, ausencia de diálisis y de sesiones de terapia con plasma. No obstante, se ha de tener en cuenta la limitación del empleo de variables compuestas, ya que pueden ser difíciles de interpretar si el efecto de las variables individuales va en sentido contrario y además pueden magnificar el efecto de la intervención.

Por otra parte, la mayoría de las variables evaluadas en los estudios son subrogadas. Una variable subrogada actúa en lugar de una variable clínicamente relevante y debe predecir el efecto (beneficio o riesgo) del tratamiento sobre la variable final. Para que el uso de una variable subrogada sea adecuado en la evaluación de un medicamento, su validez debe estar rigurosamente establecida, es decir, se debe determinar su correlación con la variable final de referencia. Esta validación es específica para la enfermedad y para la población a estudio. Para los medicamentos que hayan demostrado su eficacia sólo en base a variables subrogadas se considera de elevada importancia el establecimiento de bases de datos que incluyan

información sobre el tratamiento en un número elevado de pacientes (35). La creación de registros de pacientes con SHUa tratados con eculizumab se especifica en el plan de gestión de riesgos del medicamento.

En la guía publicada por el Grupo europeo de estudio de SHU en pediatría y en varios estudios se definen las variables a considerar en la evaluación de los resultados del tratamiento con plasma tanto en pacientes adultos, como en la población pediátrica con SHUa (11,14-16). Las variables propuestas son mortalidad, mortalidad debida a IRT, remisión completa [normalización de parámetros hematológicos (Hb, plaquetas y LDH) y de la función renal ($\text{TFG} \geq 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)], remisión parcial [normalización hematológica pero con secuelas renales ($\text{TFG} < 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, proteinuria o hipertensión)], remisión hematológica [definida como recuento de plaquetas $> 150 \times 10^9/\text{L}$ durante 2 semanas y ausencia de signos de hemólisis (elevado valor de LDH, fragmentos de eritrocitos)], recaída hematológica (si se vuelve a un estado de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, después de que estos parámetros se hubieran normalizado durante al menos dos semanas), y función renal (que se gradúa en tres niveles: IR que requiere diálisis, IR con elevación de la creatinina plasmática o $\text{TFG} < 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, o función renal normal con creatinina plasmática adecuada según edad o $\text{TFG} \geq 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Se indica que también ha de valorarse la proteinuria y la presión arterial.

En el periodo de seguimiento de los EINAs de 100 y 114 semanas sólo se observa una muerte debida a hemorragia gastrointestinal. No se describe ninguna muerte en el estudio retrospectivo de Zuber *et al.* En el estudio retrospectivo C09-001r se producen dos muertes, una asociada a complicaciones tras angioplastia y otra por enfermedad del injerto contra el huésped. Debido a la ausencia de grupo control y al escaso periodo de seguimiento de los estudios no se puede valorar adecuadamente si se produce un aumento de la supervivencia a largo plazo con el tratamiento con eculizumab en pacientes con SHUa. Por otra parte, los resultados de mortalidad de las cohortes históricas indican que el 9 % de los pacientes evaluados en la cohorte francesa fallece tras pocas semanas o meses tras el inicio de la enfermedad, al igual que el 8% de los pacientes de la cohorte italiana. No obstante, no se puede comparar de forma indirecta la supervivencia de los pacientes en tratamiento con eculizumab con la supervivencia tras el primer año en los pacientes de las cohortes históricas, ya que en éstas últimas, los pacientes fallecen en los primeros meses tras el diagnóstico del SHUa, mientras que en los pacientes candidatos a tratamiento con eculizumab en los EINAs, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta el cribado para el estudio fue de una mediana de 10 meses, en el EINA 08-002, y de 48 meses, en el EINA 08-003. Por tanto, los pacientes más graves (que fallecen inicialmente), no han sido candidatos a incluirse en los estudios. En cuanto a los resultados tras 3 o 5 años desde el inicio de la enfermedad, en las cohortes históricas se indican los datos para la variable compuesta IRT y mortalidad, no se aportan los datos de las variables individuales. Por tanto, tampoco se puede comparar de forma indirecta la supervivencia de los pacientes con eculizumab tras un mayor periodo de tratamiento con la supervivencia a largo plazo en los pacientes de las cohortes históricas.

La mejora de la calidad de vida es un parámetro fundamental en la evaluación de tratamientos en enfermedades incapacitantes como el SHUa. Sin embargo, la mejora en calidad de vida es una variable subjetiva que además depende de la escala utilizada. En el estudio con pacientes resistentes al plasma (C08-002) se indica que se observa mejoría determinada por las escalas EuroQol 5D y EVA. No obstante, no se especifican los valores basales, sólo el cambio observado. Por tanto se desconoce la situación inicial de los pacientes con SHUa en relación a la población general. En el estudio de pacientes sensibles al plasma (C03-008), los resultados obtenidos en la escala EuroQol 5D indican mejoras estadísticamente significativas en la calidad de vida. No obstante, por un lado, de los 20 pacientes incluidos en el

estudio, sólo en once se evalúa esta variable (informe EMA). Asimismo, no se dispone de estos resultados y no se puede saber si la significación estadística es clínicamente relevante. Además, la escala utilizada para evaluar la calidad de vida no es específica del SHUa. Por otra parte, no existe consenso en la literatura sobre la diferencia mínima clínicamente relevante en la escala EuroQol 5D para pacientes con SHUa y en los estudios no se especifica en qué se basa la elección de un valor de 0,06 para la DMI, aunque puede haberse extrapolado de un estudio en el que se estima la mínima diferencia relevante en el cuestionario EQ-5D en pacientes con distintas neoplasias (36).

En relación a la tasa de intervención para la MAT, en los pacientes resistentes a la terapia con plasma se reducen considerablemente las sesiones con plasma y las sesiones de diálisis.

Durante el periodo de tratamiento con eculizumab, los pacientes sensibles a la terapia con plasma no requieren de este tratamiento. También se suprimen las diálisis, aunque únicamente dos pacientes estaban sometidos a diálisis crónica antes del inicio del tratamiento con eculizumab.

La función renal basal de los pacientes resistentes a plasma se encuentra deteriorada. La creatinina sérica presenta valores superiores a los normales, todos los pacientes tienen TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m² y el 70 % presenta IR de grado 4 o 5. El 35 % de los pacientes se sometió a diálisis en los 56 días previos al tratamiento con eculizumab. Tras el tratamiento, entre el 60 – 75 % de los pacientes consigue una mejora sostenida en el estadio de ERC, en el descenso de la creatinina sérica y aumento de la TFGe, reflejando el daño agudo del proceso de MAT sobre el riñón.

En los pacientes sensibles a plasma, a nivel basal, la función renal también está deteriorada aunque en un porcentaje inferior de pacientes en comparación con el estudio de pacientes resistentes a plasma. La creatinina sérica es superior a los valores normales, el 10 % de los pacientes presenta IR de grado 2, el 50 % de grado 4 o 5 y el 90 % de los pacientes tiene TFGe menor de 60 mL/min/1,73 m². El 10 % de los pacientes se sometió a diálisis crónica en los 56 días previos al tratamiento con eculizumab. Tras la terapia con eculizumab, entre el 40 – 60 % de los pacientes consiguen una mejora sostenida en el estadio de ERC, en el descenso de la creatinina sérica y en la TFGe.

En relación a la mejora en los parámetros hematológicos, se ha de señalar que la mayoría de los pacientes resistentes a plasma tenía niveles basales de plaquetas y de LDH anormales. El tratamiento con eculizumab consigue la mejora en los parámetros hematológicos. Mientras que, la mayoría de los pacientes sensibles a la terapia con plasma tenía niveles basales de plaquetas y de LDH dentro de la normalidad. En este caso el tratamiento con eculizumab logra el mantenimiento de los mismos.

En los EINAs se realizaron diversos análisis de subgrupos según presencia o ausencia de trasplante, diálisis, mutaciones identificadas, duración de la terapia con plasma y primera manifestación de la MAT o múltiples manifestaciones previas. En algunos de los grupos evaluados los resultados provienen de menos de 10 pacientes, por tanto, los resultados obtenidos en estas poblaciones no son concluyentes. La eficacia del tratamiento con eculizumab en las variables evaluadas fue similar en los distintos subgrupos, a excepción de pacientes del estudio C02-008 con trasplante renal, en los que la eficacia es similar a la obtenida en pacientes no trasplantados, a excepción de la mejora de la función renal (14 % vs. 70 % en pacientes con y sin trasplante, respectivamente). Debido al bajo número de pacientes en cada subgrupo se desconoce si no hay diferencias o si no pudieron ser detectadas.

En los EINAs y en el estudio retrospectivo C09-001r se evalúa eculizumab en un total de 26 pacientes trasplantados (39 % de la población total evaluada en el informe de la EMA). Se

describe un caso de fracaso del trasplante renal en unos de los pacientes del estudio C09-001r, sin embargo, este paciente había recibido una única dosis de eculizumab. En el estudio retrospectivo de Zuber *et al.*, se evalúan 22 pacientes, tanto en profilaxis como en el tratamiento de una recurrencia de SHUa y se observan dos fracasos del injerto (uno en cada cohorte de pacientes), uno debido a trombosis arterial y el otro, se produce por fracaso mediado por anticuerpos tras una segunda retirada de eculizumab, debido a infección pulmonar grave.

La evidencia existente sobre el tratamiento en población pediátrica se limita a 15 pacientes menores de 12 años, evaluados de forma retrospectiva en el informe de evaluación de la EMA. No se dispone de las características basales referidas a parámetros de laboratorio (variables hematológicas y renales) de este subgrupo de pacientes pediátricos, ni del porcentaje de pacientes sometidos a diálisis y a terapia con plasma previamente al tratamiento con eculizumab. La población pediátrica se ha evaluado por subgrupos de edad y según la duración de la manifestación actual de MAT (para asemejarlo a las poblaciones sensibles y resistentes a la terapia con plasma). De modo general, la evidencia disponible en población pediátrica con SHUa muestra resultados consistentes con los observados en pacientes adultos. Según los subgrupos de duración de la manifestación actual de MAT, se observa un beneficio clínicamente relevante en la población resistente a plasmoterapia. Se consigue normalización del recuento plaquetario y mejora en la función renal (evaluada como mejora en la TFGe). En el estudio de Zuber *et al.*, se evalúan seis pacientes pediátricos y dos adolescentes pero no se analizan los resultados de forma agregada para estos subgrupos. Al igual que se observa en los adultos con SHUa sensibles a la terapia con plasma, el beneficio clínico es menos pronunciado en la población pediátrica sensible a plasmoterapia, ya que la función renal no se aumenta de un modo significativo debido al estado del riñón en ese estadio de la enfermedad. Se necesita mayor evidencia que avale la protección renal a largo plazo en los pacientes pediátricos.

En los EINAs, la eficacia y seguridad del tratamiento se evaluó a las 100 y 114 semanas. En ambos estudios se observa una mejora sostenida de la respuesta clínica con un mayor periodo de seguimiento, frente al primer análisis realizado tras 26 semanas de tratamiento.

Existen dos estudios observacionales en desarrollo que evalúan la eficacia y seguridad a largo plazo, con un seguimiento de 5 y 10 años (estudios C11-003 y M11-001). Los resultados estarán disponibles a partir de los años 2018 y 2025.

En resumen, el tratamiento con eculizumab en los pacientes resistentes a la terapia con plasma, sin alternativas terapéuticas farmacológicas, mejora o estabiliza la función renal, los parámetros hematológicos y las manifestaciones sistémicas medidas mediante calidad de vida. También reduce significativamente la necesidad de terapia con plasma y diálisis. En el informe de la EMA se indica que los beneficios claramente compensan los riesgos conocidos y potenciales del tratamiento con eculizumab en esta población. En los pacientes sensibles a la terapia con plasma, el tratamiento con eculizumab es una alternativa farmacológica a la plasmoterapia. Sin embargo, se ha de indicar que los resultados de algunos pacientes muestran mejora en la función renal e incluso parece que algunos datos podrían sugerir un mejor pronóstico en pacientes receptores de trasplante renal. La EMA considera la evidencia disponible suficiente para avalar una indicación amplia para el uso de eculizumab en SHUa.

En el estudio de Loirat *et al.* (3), en las recomendaciones para la práctica clínica, se indica que el tratamiento de primera línea ha de ser intercambio plasmático, o en su defecto infusión plasmática. Si, a pesar del tratamiento, persiste la hemólisis y la función renal no mejora tras 3 – 5 días de tratamiento (MAT no controlada), se ha de mantener la terapia con plasma diaria, o cambiar a tratamiento con eculizumab.

Los clínicos consideran que eculizumab podría utilizarse en la población pediátrica sin haberse administrado previamente terapia con plasma, debido a la dificultad del tratamiento de intercambio plasmático en niños (3). La edad del paciente, la resistencia a la terapia con plasma (definida como trombocitopenia y/o anemia hemolítica persistentes y/o ausencia de mejora en la función renal tras sesiones diarias de plasmoterapia durante 3 – 5 días), respuesta incompleta, recaída tras la reducción gradual de la terapia con plasma o tras su suspensión, intolerancia al plasma o dificultad en el acceso vascular, son indicaciones para sustituir la terapia con plasma por el tratamiento con eculizumab. En el caso de pacientes con trasplante renal se indica que se ha de considerar el tratamiento con eculizumab, en el caso de recurrencia de SHUa, a pesar de terapia con plasma preventiva.

En relación a la seguridad del tratamiento con eculizumab, debido al diseño de los estudios, es difícil indicar si los EAs están directamente relacionados con eculizumab debido a la falta de grupo control. Algunos EAs pueden deberse al empleo de otros fármacos (como infecciones debidas a fármacos inmunosupresores) o a la propia patología.

Los EAs observados para estos pacientes son similares a los observados para pacientes con HPN tratados con eculizumab. La presencia de anticuerpos anti-eculizumab se ha detectado sólo en un paciente, aunque no se ha detectado respuesta de neutralización con anticuerpos humanos frente a eculizumab. El laboratorio titular de la comercialización está realizando un estudio para recoger información sobre el desarrollo de anticuerpos asociados con la terapia a largo plazo.

El perfil global de seguridad parece aceptable y manejable. Sin embargo, debido a que los datos son limitados se hace necesario un seguimiento continuo, una reevaluación del balance beneficio/riesgo y una actualización periódica con informes de seguridad anuales. Así, en el estudio C11-003, que está actualmente reclutando pacientes, se va a realizar el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados previamente con eculizumab para SHUa. Además, en el plan de minimización de riesgos se ha incluido un protocolo para un registro (M11-001) para recoger y evaluar los datos de seguridad relacionados con el uso de eculizumab y los efectos a largo plazo.

Por otra parte, la interrupción del tratamiento con eculizumab parece inducir un empeoramiento de la patología, hecho que se ha de tener en cuenta. Los datos disponibles corresponden a un total de 20 pacientes, de los cuales seis reanudaron posteriormente el tratamiento con eculizumab. Tras la interrupción del tratamiento se observan complicaciones graves de la MAT en nueve pacientes, dos pacientes fallecen durante el estudio, dos continúan con diálisis crónica, no hay complicaciones de la MAT en tres pacientes y la información no está disponible para cuatro de los pacientes. Las interrupciones se producen tras duraciones diferentes de tratamiento con eculizumab (desde tratamiento con dosis única hasta 26 semanas de tratamiento).

La información en relación al posterior reinicio del tratamiento con eculizumab es heterogénea y no concluyente (cinco de los seis pacientes que reinician el tratamiento, previamente habían recibido una única dosis de eculizumab). Tras el reinicio del tratamiento dos pacientes consiguen la normalización de los parámetros hematológicos y renales, uno progresa a IRT, no hay información disponible para otro paciente, y dos de ellos vuelven a interrumpir (uno progresa a IRT y otro paciente sufre fracaso del injerto).

En relación a la dosis de eculizumab, en pacientes con HPN, en la fase de inducción, se administra a una dosis de 600 mg semanales, durante cuatro semanas, seguida de una dosis de 900 mg cada dos semanas en la fase de mantenimiento. Mientras que en pacientes

con SHUa se han estudiado dosis superiores (900 mg en la fase de inducción y 1.200 mg en la fase de mantenimiento) (17). Los datos de los estudios realizados en pacientes con HPN indican que concentraciones superiores a 35 µg/mL bloquean la activación del complemento terminal y reducen la hemólisis intravascular en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, con este nivel no puede asegurarse una inhibición completa del complemento. Por tanto, debido al potencial del rápido deterioro de la función renal en pacientes con SHUa que experimentan MAT, se aumentaron los niveles eligiéndose como concentración mínima el intervalo 50 – 100 µg/mL. El objetivo se consiguió, ya que tanto en la fase de inducción como de mantenimiento, la concentración mínima fue superior, con valores entre 90 µg/mL y 171 µg/mL y entre 94 y 234 µg/mL, en ambas fases, respectivamente. Por tanto, la EMA ha recomendado a Alexion Pharmaceuticals realizar estudios post-comercialización sobre la eficacia y seguridad con dosis inferiores, debido a que las dosis relativamente elevadas propuestas en la indicación de SHUa pueden no ser adecuadas en relación a los efectos adversos a largo plazo, esto se podría evitar con una posología inferior.

Conclusiones de eficacia y seguridad

Eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico

En pacientes adolescentes y adultos resistentes a la terapia con plasma:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio no se observa ninguna muerte.
- El tratamiento con eculizumab:
 - Mejora la calidad de vida, en relación al porcentaje de pacientes que alcanzaron una diferencia clínica mínima relevante de 0,06 en el cuestionario EuroQol 5D.
 - Mejora la función renal en más de la mitad de los pacientes, en términos de mejora en el estadio de enfermedad renal crónica en al menos una posición, mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe y descenso de la creatinina sérica de forma sostenida al menos un 25 % respecto al valor basal.
 - Consigue la normalización hematológica (normalización del recuento plaquetario y niveles de LDH) en la mayoría de los pacientes con valores basales anormales.
 - Reduce el porcentaje de pacientes con diálisis.
 - Reduce el porcentaje de pacientes que reciben terapia con plasma.
 - En el subgrupo de pacientes trasplantados, la eficacia es similar a la del global de los pacientes, a excepción de una menor mejora en la función renal. No se produce ningún fracaso del injerto.

En pacientes adolescentes y adultos sensibles a la terapia con plasma:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio se observa una muerte debida a hemorragia gastrointestinal que se consideró no relacionada con el fármaco.
- El tratamiento con eculizumab:
 - Mejora la calidad de vida, en relación al porcentaje de pacientes que alcanzaron una diferencia clínica mínima relevante de 0,06 en el cuestionario EuroQol 5D.
 - Mejora la función renal en aproximadamente la mitad de los pacientes, en relación al cambio en el estadio de enfermedad renal crónica en al menos una posición, mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe y descenso de la creatinina sérica de forma sostenida al menos un 25 % respecto al valor basal.
 - Mantiene el recuento plaquetario y los niveles de LDH en los pacientes con niveles basales normales y consigue la normalización hematológica en la mayoría de los pacientes con valores basales anormales.
 - Elimina las sesiones de diálisis en todos los pacientes.
 - Elimina la terapia con plasma en todos los pacientes.
 - En el subgrupo de pacientes trasplantados la eficacia es similar a la del global de los pacientes. No se produce ningún fracaso del injerto.

En pacientes con trasplante renal tratados con eculizumab para profilaxis de una recurrencia de SHUa:

- En la mayoría de los pacientes no se produce recurrencia de la enfermedad post-trasplante, ni fracaso del injerto.

En pacientes pediátricos (hasta los 12 años) con SHUa:

- Durante el periodo de seguimiento del estudio retrospectivo ningún paciente pediátrico fallece.
- No existe evidencia sobre el efecto del tratamiento en la calidad de vida.
- Para el global de la población pediátrica se elimina la necesidad de diálisis, aunque se desconoce los pacientes pediátricos que inicialmente estaban en diálisis.
- En pacientes pediátricos resistentes a la terapia con plasma se consigue normalización del recuento plaquetario y mejora en la función renal, en términos de mejora sostenida ≥ 15 mL/min/1,73 m² en la TFGe.
- En pacientes pediátricos sensibles a la terapia con plasma se consigue normalización del recuento plaquetario, aunque la función renal no mejora.

Para el global de los pacientes:

- El tratamiento con eculizumab es generalmente bien tolerado. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con eculizumab son infecciones, trastornos vasculares, trastornos del sistema nervioso, leucopenia y trastornos generales relacionados con la administración.
- No se puede descartar la presencia de anticuerpos anti-eculizumab.
- No existe evidencia sobre la seguridad del tratamiento con eculizumab a largo plazo en pacientes con SHUa.

Parte 2. Evaluación de la eficiencia

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficiencia, en términos económicos, de la utilización de eculizumab en pacientes adultos y adolescentes con SHUa resistentes y sensibles a la terapia con plasma.
- Evaluar la eficiencia, en términos económicos, de la utilización de eculizumab en población pediátrica con SHUa resistente y sensible a la terapia con plasma.

Objetivos secundarios

Evaluar la eficiencia, en términos económicos, de la utilización de eculizumab en pacientes adultos y adolescentes con SHUa resistentes y sensibles a la terapia con plasma según subgrupos de pacientes.

Metodología

1. Revisión sistemática de la literatura

Búsqueda de la literatura

Para responder a los objetivos planteados, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 30 de noviembre de 2012.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *The Cochrane Library*, *Clinical Evidence*, *UptoDate*, bases de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*, *ECRI*, *Drug Effectiveness Review Project (DERP)*, *Hayes TEC (Technology Evaluation Center)*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *PUBMED HEALTH* y *EuronHeed*. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información *WOK (Web of Knowledge)*, *WHO-CHOICE*, *Institute for Health Economics (IHE)* y *Cost-Effectiveness Registry (CEA)* y la página web del NHS.

Las consultas a las bases de datos MEDLINE Y EMBASE se realizaron aplicando las estrategias de búsqueda utilizadas en la parte de eficacia y seguridad descritas en el Anexo I y aplicándoles un filtro para estudios sobre aspectos económicos. En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. El proceso se completó con búsquedas libres en Internet a través de Google o Google Scholar. No se han aplicado restricciones por idioma.

Criterios de selección de la revisión de la literatura sobre aspectos económicos

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes con SHUa resistentes y sensibles a la terapia con plasma.
- Intervención: tratamiento con eculizumab.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: carga asociada a la enfermedad, costes de tratamiento, consultas, ingresos, tratamientos y hospitalizaciones evitadas, costes por año de vida, costes por año de vida ajustado por calidad e impacto presupuestario asociado a la enfermedad.
- Diseño: revisiones sistemáticas de estudios de evaluación económica y/o clínica, evaluaciones económicas de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio, informes de evaluación de tecnologías sanitarias con información económica y estudios de carga de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, cartas, comentarios o editoriales.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura sobre aspectos económicos

Para la selección de los documentos a incluir se analizaron, en primer lugar, los artículos por título y resumen para, posteriormente, realizar la lectura a texto completo y excluir los que no cumplieren los criterios de inclusión.

La evaluación de la calidad de evaluaciones económicas completas se previó realizar mediante la lista de comprobación específica de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), adaptada por CASP España (CASPe) (37).

Tanto la selección como la lectura crítica y síntesis de los estudios evaluados se realizó por un técnico evaluador especialista en Economía de la Salud.

2. Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

Desde la AETSA, se realizó una petición formal a la empresa Alexion Pharma Spain para que remitiera toda la información que considerara necesaria para la valoración del tratamiento con eculizumab, en pacientes con SHUa.

3. Evaluación económica propia

Se planteó la elaboración de una evaluación económica propia, adaptada al SSPA, para evaluar la utilización de eculizumab en pacientes con SHUa. Para ello se recopiló la información existente sobre los pacientes con SHUa tratados en el ámbito del SSPA y los resultados más relevantes en términos de eficacia, en función de los cuales se realizaron diversos análisis de coste-efectividad que fueron completados con una estimación del impacto presupuestario para el SSPA, todo ello desde la perspectiva del sistema sanitario.

Resultados

1. Revisión sistemática de la literatura

Resultados de la búsqueda bibliográfica de literatura económica

La búsqueda no permitió localizar ninguna revisión sistemática, evaluación económica o informe de evaluación económica relativa al tratamiento del SHUa con eculizumab. Solo se localizaron referencias al coste del tratamiento en artículos descriptivos de la enfermedad y su tratamiento, así como una comparación de costes entre alternativas de tratamiento (22).

Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de la literatura económica

No procede.

Calidad de los estudios

No procede.

Características descriptivas de los estudios incluidos

No procede.

Principales resultados de la revisión sobre aspectos económicos

No hay.

2. Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

No se recibió información relativa a la eficiencia del tratamiento con eculizumab del SHUa por parte del laboratorio fabricante.

3. Evaluación económica propia

Se recopiló la información para la estimación de ratios coste-eficacia para las variables clínicamente relevantes evaluadas en los estudios y utilizando los resultados de la revisión sistemática de la eficacia y seguridad de la Parte 1 de este informe.

Igualmente se han efectuado estimaciones del impacto presupuestario para el SSPA según el número de pacientes con SHUa que serían tratados con eculizumab en distintos escenarios.

INFORMACIÓN DE BASE

Población de Andalucía: 8.301.965 habitantes (38).

Datos epidemiológicos:

El SHUa se considera por sus características una enfermedad ultrarara. Existe una gran variabilidad en las estimaciones de incidencia y prevalencia obtenidas de la literatura. En la introducción del presente informe se indica una incidencia para Europa de 2 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 1 por 100.000 niños. Orphanet referencia una prevalencia de 1 a 9 casos por 1.000.000 habitantes (2). Datos del Reino Unido estiman la

incidencia en 0,4 por millón de habitantes y la prevalencia de 2,7 a 5,5 casos por millón de habitantes (<http://www.ahus-action.org/about-us-ahus>). La *European Medicines Agency* considera una prevalencia de 3 casos por millón de habitantes para menores de 18 años, superior a la esperada en adultos.

En Andalucía, y según los datos proporcionados por la red de hospitales del Servicio Andaluz de Salud, han iniciado tratamiento con eculizumab en un período continuado de 6 meses, un total de 8 pacientes con SHUa, de los cuales seis son adultos y dos pediátricos. No se dispone de información sobre los pacientes diagnosticados de la enfermedad sin tratamiento con el fármaco. Todos los pacientes han iniciado el tratamiento con eculizumab tras superar la fase inicial de la enfermedad y siendo resistentes a la terapia plasmática.

Coste del tratamiento con eculizumab:

Eculizumab (Soliris[®]), según información del Nomenclátor de medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, es adquirido (septiembre de 2013) en presentaciones de 1 vial de 30 mL (CN: 659702) en formato concentrado para solución para perfusión a un precio 3.893,75 € (PVL).

Siguiendo la pauta posológica de eculizumab en pacientes adultos con SHUa (Tabla 3), consistente en una fase inicial de 4 semanas (900 mg/semana) seguida de una fase mantenimiento con 1.200 mg en la quinta semana y la administración de 1.200 mg de eculizumab cada 14 ± 2 días, el coste el primer año ascendería a 427.627,20 € y los sucesivos a 404.302,08 € (considerando PVL, IVA y descuento del RD 8/2010).

En el caso de los pacientes pediátricos (< 12 años) y pacientes adolescentes (entre 12 y 18 años) con SHUa, las pautas se ajustan en función del peso corporal (Tabla 4), variando los costes del tratamiento anual desde los 72.307,87 € para el primer año y 67.383,68 € para los sucesivos para pacientes con un peso menor, entre 5 y 10 kg, hasta los 336.270,40 € para el primer año y 404.302,08 € para los sucesivos para un paciente con un peso superior a los 40 kg.

El tratamiento con eculizumab requiere la vacunación meningocócica y en determinadas ocasiones profilaxis con antibióticos.

Tratamientos concomitantes:

Si bien en la literatura se contempla la posibilidad de administrar terapias plasmáticas concomitantes para algunos pacientes (plasmaféresis/intercambio plasmático/infusión de plasma fresco congelado), conjugadas con una pauta de administración del medicamento (Tabla 5), esta situación no se produce en el SSPA según los expertos clínicos consultados.

Opciones terapéuticas alternativas:

La plasmaféresis es la primera opción terapéutica en pacientes con SHUa, si bien no se dispone de evidencia de elevada calidad sobre su efectividad, en especial en la fase aguda inicial. El intercambio plasmático dependerá del volumen de plasma esperado. Inicialmente, la administración es diaria, ajustándose posteriormente según la respuesta. Igualmente, debido a la afectación renal, los pacientes pueden precisar diálisis.

Coste de las opciones terapéuticas alternativas:

Diálisis

Según los datos proporcionados por un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía⁴⁰, el coste de diálisis en un centro hospitalario del SSPA asciende a 44.778,10 € anuales, incluyendo los costes derivados del seguimiento anual del paciente.

Plasmaféresis

No se han localizado fuentes solventes que aporten el coste de la terapia con plasmaféresis, por lo que se decidió utilizar como dato una de las tarifas aplicadas por los servicios regionales de salud. Se han localizado diversas tarifas por sesión en el Estado Español, las publicadas para 2012 la del Servicio Gallego de Salud (DOG nº 222, de 21 de noviembre de 2012), que asciende a 1.603,59 €, la del Servicio Extremeño de Salud, 925,44 € (DOE nº 34, de 20 de febrero de 2012) y la de la Comunidad Autónoma Valenciana (BOE-A-2012-1253), 463,22 € y para 2013, la publicada por el Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria (BOC nº 3, de 4 de enero de 2013), que asciende a 532,48 €.

Existe una muy amplia variabilidad entre las tarifas aplicadas en los diferentes servicios de salud. Se ha optado por utilizar la más alta (1.603,59 €) por ser la más beneficiosa para el medicamento analizado en términos del análisis de costes, como coste evitado mayor.

Beneficios clínicos de eculizumab:

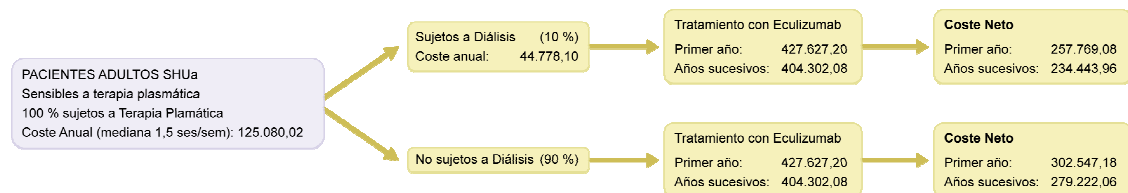
Los estudios analizados en el informe de eficacia proporcionan información sobre distintas variables. A los efectos de la valoración económica del medicamento se ha optado por considerar los siguientes ítems:

- Mejora de la calidad de vida.
- Mejora de la función renal.
- Disminución de las sesiones de diálisis.
- Disminución de la terapia con plasma.

CÁLCULO DE RATIOS COSTE - EFECTIVIDAD

No se considera adecuado el cálculo de ratios referidos a cada uno de los indicadores de efectividad, por cuanto los beneficios clínicos del tratamiento con eculizumab no se obtienen de forma separada. Por ello, se presentan los costes netos del tratamiento en función del tipo de paciente y del conjunto de beneficios clínicos observados. Se consideran los costes de la vacunación meningocócica y la profilaxis con antibióticos despreciables por su poca entidad.

Pacientes adolescentes y adultos sensibles a la terapia con plasma



Como puede observarse en la ilustración, para un paciente sensible a la terapia con plasma y que estuviese sujeto a diálisis, se eliminaría tanto la necesidad de terapia plasmática

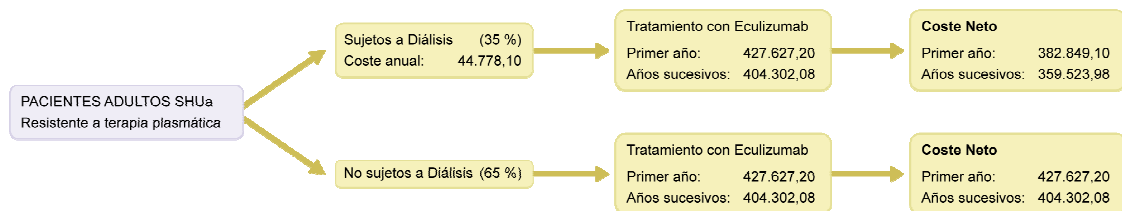
como la necesidad de dializarse, obteniéndose una mejora significativa en términos de calidad de vida, a un coste neto de 257.769,08 € el primer año y 234.443,96 € los sucesivos.

En el caso de pacientes no sujetos a diálisis, los costes netos serían mayores al no entrar en el cómputo los costes ahorrados en este concepto, ascendiendo el coste neto a 302.547,18 € para el primer año de tratamiento y 279.222,06 € los sucesivos.

Para los pacientes sensibles a la terapia plasmática considerados globalmente, se observa una mejora en el estadio en la escala de gravedad de la enfermedad renal crónica (ERC) (60 % a las 114 semanas).

Pacientes adolescentes y adultos resistentes a la terapia con plasma

Para este grupo de pacientes, en los que no resulta adecuada la terapia con plasma, el coste anual de la terapia con eculizumab ascendería a 382.489,10 € el primer año y a 359.523,98 € los sucesivos, para un paciente previamente sometido a diálisis y que dejara de estarlo gracias al tratamiento, siendo de 427.627,20 € el primer año y 404.302,08 € los sucesivos para pacientes no sometidos a diálisis. En ambos grupos de pacientes la variable global de eficacia a considerar a ese coste se componen de un aumento la calidad de vida (87 % de los pacientes a las 28 semanas) de una manera significativa y en el 71 % mejora un estadio la ERC a las 100 semanas de tratamiento (65 % a las 64 semanas).



En pacientes pediátricos (hasta los 12 años)

No hay datos de efectividad válidos para este grupo de pacientes en relación a las variables consideradas.

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO PARA EL SSPA

Según los datos proporcionados por la red de hospitales del SSPA, en Andalucía, 8 pacientes con SHUa han comenzado en un período de 6 meses el tratamiento con eculizumab. De estos pacientes seis son adultos y dos pediátricos. En todos los casos se trata de pacientes refractarios a la terapia plasmática. No se dispone de información sobre pacientes que estén diagnosticados de SHUa y no estén recibiendo tratamiento.

Según estimación de pacientes resistentes a terapia plasmática

Asumiendo, a partir de los datos disponibles, que un total de 16 pacientes pueden recibir eculizumab en un año, que son refractarios a la terapia plasmática, de los que 4 serían pediátricos y que estos tienen un peso entre 20 y 30 kg, el coste total del tratamiento con eculizumab ascendería a 5.986.780,80 € el primer año y 5.660.229,12 € para los sucesivos. Si se supone que el 50 % de los pacientes estaría sujeto a diálisis al comienzo del tratamiento y que esta deja de ser necesaria, los costes evitados ascenderían a 358.224,80 € anuales, por lo que el impacto neto para el presupuesto del SSPA ascendería a 5.628.556,0 € para el primer año y 5.660.229,12 € para los sucesivos.

Según estimación del total de pacientes con SHUa

Aunque no se conoce el número de pacientes diagnosticados de SHUa en Andalucía, aplicando las tasas de prevalencia e incidencia aportadas por la literatura, puede realizarse una estimación del coste que supondría tratar a todos los pacientes afectados, sean o no sensibles a la terapia con plasma. Esta estimación supone realizar diferentes asunciones, dado que no se dispone de información sobre los pacientes que requieren diálisis, ni sobre el régimen de terapia plasmática al que puedan estar sujetos. Existe asimismo incertidumbre sobre el coste de la plasmaféresis, dadas las distintas cifras aportadas por las tarifas oficiales de servicios de salud regionales.

Así y asumiendo los datos de prevalencia de la EMA (aproximadamente 3 casos por millón de habitantes/año en menores de 18 años, aunque se estima que sea inferior en adultos), la cifra de casos en el ámbito del SSPA ascendería a 25 (suponiendo igual prevalencia por grupos de edad), de los cuales un 60 % serían pediátricos y un 40 % adultos (25). El tratamiento de soporte con terapia plasmática se supone de 1,5 sesiones semanales para todos los pacientes, no habiendo evidencia sobre el esquema de manejo más eficaz. Para el SSPA, el gasto total para los 25 pacientes en un año ascendería a 7.048.653,61 €, cifra a la que hay que restar el ahorro que se estima a continuación según porcentaje de pacientes en los que se evite la diálisis. Suponiendo que sólo un 20 % de los pacientes precisan diálisis y el fármaco evitara el 100 % de ellas, el coste evitado ascendería a 348.127,75 €. Mientras que para un 50 % de pacientes con diálisis el coste evitado sería de 682.699,35 € y para un 70 % de pacientes con diálisis, el coste evitado por el tratamiento sería de 905.747,08 €.

Se ha considerado, además, que los costes de vacunación para prevenir la infección por meningococo y la profilaxis antibiótica son despreciables.

Discusión

Discusión de la revisión sistemática de la eficiencia

No se han localizado publicaciones conteniendo evaluaciones económicas o estudios de costes relativos a la tecnología evaluada. Tan sólo en el estudio de Zuber *et al.* (22) se realiza un intento de aproximación a los costes del tratamiento, comparando el coste de la terapia con plasma durante el período de exacerbación con el coste de la administración de eculizumab, aunque se considera que la administración del fármaco puede ser interrumpida en un momento dado, lo que no tiene ningún aval en la evidencia existente.

Discusión de la evaluación económica propia

No existe asimismo evidencia que ponga de manifiesto un aumento de la supervivencia de los pacientes con SHUa tratados con eculizumab, lo cual es comprensible dado el período de tiempo de seguimiento de los distintos estudios. Esto impide realizar un análisis en términos de AVAC o AVG, y por tanto, no son de consideración los umbrales de referencia propuestos para los medicamentos ultra-huérfanos (39), por lo que el análisis se ha dirigido a proporcionar los mejores indicadores coste-efectividad, que puedan informar la toma de decisiones.

A los efectos del análisis se consideró conveniente la utilización de variables de carácter simple para las que existe cierta evidencia de eficacia, como la mejora en el estado de ERC, la disminución de sesiones de diálisis y terapia con plasma y la mejora en la calidad de vida, consideradas en su conjunto. Los ratios de coste obtenidos varían dependiendo de si los pacientes estaban sometidos a diálisis previa y si son sensibles a la terapia con plasma. Además, los costes evitados gracias al tratamiento son reducidos respecto al coste del mismo. Respecto a las variables consideradas, la mejoría en la calidad de vida, parámetro fundamental en la evaluación de los tratamientos para enfermedades incapacitantes como el SHUa, la información proporcionada por los estudios está basada en una estimación de lo que consideran la mejoría mínima clínicamente relevante, no proporcionándose información sobre cómo ha sido establecida. La mejora mediana es de 0,14 puntos en la escala EuroQol 5D, establecida con un rango 0 – 100.

En el caso de los pacientes no sensibles a la terapia con plasma, es preciso señalar que no cuentan en la actualidad con otro tratamiento alternativo.

El somero análisis efectuado se encuentra limitado por las diferentes asunciones realizadas, la necesidad de utilizar variables subrogadas, la no disponibilidad de datos sobre pacientes en Andalucía, la consideración del mantenimiento de la eficacia del medicamento en el tiempo y la no consideración de los beneficios sociosanitarios derivados de la mejora en la condición de salud de los pacientes tratados. Las cifras de impacto presupuestario anuales son bastante elevadas mientras que los ahorros obtenidos por tratamientos alternativos evitados no tienen gran entidad económica. Por ello, el sistema de salud tendría que afrontar un coste de tratamiento muy alto por lo que una alternativa podría ser la utilización de estructuras contractuales de riesgo compartido.

En el caso de pacientes pediátricos, no hay información de efectividad suficiente para realizar estimaciones de coste-efectividad.

Conclusiones de eficiencia

- Al no existir evidencia científica de una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados, sino tan solo mejoras en variables subrogadas, no es posible calcular un coste por AVAC o AVG.
- El impacto presupuestario para el SSPA varía en función de los diferentes escenarios de casos susceptibles de ser tratados, oscilando entre los 7 millones de euros para el tratamiento de todos los pacientes supuestos con SHUa en el SSPA (suponiendo válidas las estimaciones de la prevalencia de la EMA) y los casi 6 millones de euros para tratar los pacientes resistentes a la terapia plasmática, que no cuentan con otra alternativa de tratamiento (calculados a partir del número de pacientes atendidos en un período de 6 meses).
- Los costes evitados, en relación al coste del tratamiento, son de escasa entidad.

Referencias

1. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología*. 2011;2(1):58-65.
2. Orphanet. Atypical hemolytic uremic syndrome. 2012. [Consultado 19.07.2012]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=2134
3. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60.
4. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361(17):1676-87.
5. European Medicines Agency (EMA). Soliris eculizumab. Assessment report [Internet]. London: EMA. 18/06/2012 [Consultado 19.07.2012]. CHMP variation assessment report. Type II variation EMEA/H/C/000791/II/0027. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500119185.pdf. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69Gkc3clb>.
6. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2010;17:432-8.
7. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148(1):37-47.
8. Westra D, Wetzels JF, Volokhina EB, van den Heuvel LP, van de Kar NC. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth J Med*. 2012;70(3):121-9.
9. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion*. 2000;40:896-901.
10. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion*. 2007;47:1837-42.
11. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor CM, Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl LB; European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and inicial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687-96.
12. Rosales A, Riedl M, Zimmerhackl LB. Thrombotic microangiopathy: atypical HUS: current diagnostic and therapeutic approaches. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(9):504-6.
13. Saland J, Ruggenti P, Remuzzi G et al. Liver-kidney transplantation to cure atypical hemlytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:940-9.

14. Sellier Leclerc A, Fremeaux Bacchi V, Dragon Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Gest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-400.
15. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S 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;5:1844-59.
16. Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JAE, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JD et al. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1283-91.
17. European Medicines Agency (EMA). Soliris eculizumab. ANEXO I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London: EMA. 18/06/2012 [Consultado 19.07.2012]. Soliris -EMEA/H/C/000791 -R/0035.- URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf. [Consultado 13.08.2012] <http://www.webcitation.org/69srk5sll>
18. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of infection-associated haemolytic uraemic syndrome EMA/COMP/381629/2012. Julio 2012. [Consultado 14.08.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/07/WC500130304.pdf. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69uJuM2A8>
19. Nomenclátor de medicamentos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Septiembre 2013.
20. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin.* 2005; 125(1): 38-42.
21. Von Elma E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22(2):144-50.
22. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3337-3354.
23. Legendre C, Greenbaum L, Babu S, Furman R, Serrín N, Cohen D, et al. Eculizumab (ecu) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients (pts) with progressing TMA: continued improvements at 2-year follow-up. Abstract SA-OR101. American Society of Nephrology annual meeting, 2012. [Consultado 26.12.2012]. URL: http://www.abstracts2view.com/asn_2012/view.php?nu=5710&terms=&type=abstract. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/6DCSOvqvB>
24. Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, Delmas Y, et al. Eculizumab (ecu) is effective in atypical hemolytic uremia syndrome (aHUS) patients (pts) with a long disease duration and chronic kidney disease (CKD): 2-year data. Abstract SA-OR103. American Society of Nephrology annual meeting, 2012. [Consultado 26.12.2012]. URL: http://www.abstracts2view.com/asn_2012/view.php?nu=5696&terms=&type=abstract. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/6DCSWVgHC>.

25. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G., Blasco M., Espinosa M., Grinyó J.M., et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2013;33(1):27-45.
26. Estudio C08-002A. Open label controlled trial of eculizumab in adult patients with plasma therapy resistant aHUS. ClinicalTrials.gov identifier NCT00844545. [Consultado 28.09.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844545>. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/6AzSFK46P>
27. Estudio C08-002B. Open label controlled trial of eculizumab in adolescent patients with plasma therapy resistant aHUS. ClinicalTrials.gov identifier NCT00844844. [Consultado 28.09.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844844?term=NCT00844844&rank=1> Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/6AzS5onIT>
28. Estudio C08-003A. Open label controlled trial of eculizumab in adult patients with plasma therapy sensitive atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). ClinicalTrials.gov identifier NCT00838513. [Consultado 28.09.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838513?term=NCT00838513&rank=1> Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/6AzSK8iPy>
29. Estudio C08-003B. Open label controlled trial of eculizumab in adolescent patients with plasma therapy sensitive aHUS. ClinicalTrials.gov identifier NCT00844428. [Consultado 28.09.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844428>. Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6AzRoDNm2>
30. Estudio C10-003. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). ClinicalTrials.gov identifier NCT01193348. [Consultado 20.07.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193348?term=C10-003&rank=1>. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69IVqqQZ3>
31. Estudio C10-004. An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. ClinicalTrials.gov identifier NCT01194973. [Consultado 20.07.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194973?term=C10-004&rank=1>. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69IVyNW76>
32. Estudio C11-003. aHUS observational long term follow-up. ClinicalTrials.gov identifier NCT01522170. [Consultado 07.08.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522170?term=C11-003&rank=1>. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69jbMF7re>
33. Estudio M11-001. Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) registry. ClinicalTrials.gov identifier NCT01522183. [Consultado 07.08.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01522183?term=m11-001&rank=1>. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/69jbVIEL4>
34. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. URL <https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Composite%20endpoints.pdf>

35. Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Surrogate Endpoints. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. URL <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Surrogate%20Endpoints.pdf>
36. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
37. Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para evaluaciones económicas. 2010. URL: <http://redcaspe.org/drupal/?q=node/29>
38. INE (Instituto Nacional de estadística) (2012). Estimaciones de la Población Actual de España. Dato correspondiente a octubre de 2012 URL: <http://www.ine.es/jaxiBD/tabla.do?per=01&type=db&divi=EPOB&idtab=4>
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2006). Appraising Orphan Drugs. URL: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>
40. Márquez-Peláez S, Caro-Martínez A, Adam-Blanco D, Olry-de-Labry A, Navarro-Caballero JA, García-Mochón L, Espin J. Eficiencia de la diálisis peritoneal frente a hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla. 2013.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

EMBASE

- #1 'atypical hemolytic uremic syndrome':ti OR 'atypical haemolytic uremic syndrome':ti
- #2 'hemolytic uremic syndrome'/exp
- #3 #1 OR #2
- #4 eculizumab:ab,ti OR soliris:ab,ti
- #5 #3 AND #4
- #6 #5 AND [embase]/lim
- #7 #6 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)

MEDLINE

- 1 atypical haemolytic uremic syndrome.m_titl.
- 2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.m_titl.
- 3 1 or 2
- 4 *Hemolytic-Uremic Syndrome/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 5 3 or 4
- 6 (eculizumab or soliris).mp.
- 7 5 and 6

Science Citation Index

- #1 Title=('atypical hemolytic uremic syndrome':ti OR 'atypical haemolytic uremic syndrome')
- #2 Title=(eculizumab OR soliris) OR Topic=(eculizumab OR soliris)
- #3 #2 AND #1

Anexo II. Escalas de evaluación de la calidad de los estudios

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (20)		
	N	Descripción
Título y resumen	1	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado
Introducción Antecedentes	2	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Métodos Participantes	3	Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos). Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
Intervenciones	4	Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿Quién administró la intervención? Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
Variables	6	Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas
Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
Método de asignación	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (20) (continuación)		
Enmascaramiento	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
Unidad de análisis	10	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia
Métodos estadísticos	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
Resultados		
Flujo de Participantes	12	<p>Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)</p> <p>Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio</p> <p>Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio</p> <p>Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas</p> <p>Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento)</p> <p>Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada</p> <p>Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos</p>
Reclutamiento	13	Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana
Datos basales, equivalencia	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales
Análisis cuantitativo	16	<p>Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible</p> <p>Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo</p>

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (20) (continuación)		
Resultados y tendencias	17	<p>Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (<i>effect size</i>) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación</p> <p>Inclusión de los resultados no modificados o negativos</p> <p>Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan</p>
Análisis secundarios	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio
Acontecimientos adversos	19	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)
Discusión	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio
Interpretación		<p>Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos</p> <p>Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas</p>
Extrapolación	21	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto
Evidencias en conjunto	22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

Declaración STROBE. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (21)		
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/ Fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles (e) Describa los análisis de sensibilidad

Declaración STROBE. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (21) (continuación)		
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%) Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo
* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes.		

Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Artículos excluidos por título y resumen

Motivos de exclusión	n
No relacionado con el tema	2
Otra patología (HPN)	1
Otra patología (uso de eculizumab <i>off-label</i> : SHU típico, asma y de <i>novo</i> MAT)	12
Otros diseños (caso clínico)	30
Otros diseños (revisión narrativa)	21
Otros diseños (guía de práctica clínica)	1
Otros diseños (editorial)	3
Total	70

Artículos excluidos tras lectura a texto completo

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Loirat <i>et al.</i> (3)	<p>Revisión narrativa sobre el SHUa. Contiene la descripción clínica de la patología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.</p> <p>Incluye 17 casos clínicos publicados de pacientes con SHUa, con riñones nativos o trasplantados, tratados con eculizumab. Incluye los casos clínicos contenidos en el estudio de Zuber <i>et al.</i>, referidos como previamente publicados. No se agregan los resultados de eficacia y seguridad de los casos analizados.</p>

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

