

ECULIZUMAB

en Síndrome Hemolítico Urémico atípico

(Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto del Principado de Asturias)
marzo 2015

Glosario:**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**Cr:** creatinina sérica**EQ-5D:** EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire**EMA:** European Medicines Agency**LDH:** lactato deshidrogenasa**MAT:** microangiopatía trombótica**PFC:** plasma fresco congelado**SHU:** Síndrome Hemolítico Urémico**SHUa:** Síndrome Hemolítico Urémico atípico**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME****Fármaco:** eculizumab**Indicación clínica solicitada:** Síndrome Hemolítico Urémico atípico**Autores/Revisores:** Javier Vicente Herrero, Juan José Corte García**Tipo de informe:** Original**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN****Justificación de la solicitud:** el informe se realiza a petición de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de alto Impacto del Principado de Asturias (CEMAI).**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** eculizumab**Nombre comercial:** Soliris®**Laboratorio:** Alexion Pharma Spain S.L.**Grupo terapéutico:** inmunosupresores selectivos**Código ATC:** L04AA**Vía de administración:** intravenosa**Tipo de dispensación:** uso Hospitalario**Información de registro:** centralizado. Catalogado como medicamento huérfano**Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA E 4% RD
Vial 300mg/30mL	1	6597026	4.450 "

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****Descripción del problema de salud^{1,2,3,4}**

Definición	<p>El SHU se define por la tríada clínica siguiente: anemia hemolítica microangiopática de causa no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.</p> <p>El 90% de los casos de SHU está motivado por una infección entérica por <i>Escherichia coli</i> productora de toxina Shiga (STEC: Shiga Toxin <i>Escherichia Coli</i>) u otros gérmenes productores de verotoxina (VTEC); estos cuadros, se conocen como SHU típico y su pronóstico suele ser bueno: mortalidad <5% y recuperación clínica completa en el 80% de los pacientes. Existen además casos de SHU secundarios a fármacos, enfermedades metabólicas, neoplasias u otros agentes infecciosos.</p> <p>Raramente, el SHU se produce a consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento. El complemento se activa anómalamente sobre superficies tisulares propias debido a la disminución anómala en la actividad de proteínas reguladoras o aumento exagerado de la función de proteínas activadoras de su vía alternativa. En ambos casos, la activación del sistema del complemento no se controla adecuadamente y se genera el daño endotelial y la trombogénesis. Hablamos de SHUa que a diferencia del SHU típico, que suele ser un evento único, podría considerarse una entidad crónica debido al origen genético de la enfermedad.</p> <p>El 40-60% de los pacientes con SHUa se identifican como portadores de mutaciones en genes codificantes de distintas proteínas del complemento (factor H, proteína cofactora de membrana, factor I, trombomodulina, factor B y C3) que son responsables de su disfuncionalidad y la desregulación de la vía alternativa. Este factor genético, aunque fundamental, no parece ser la causa aislada de aparición del trastorno. Es habitual que en familias con mutaciones identificadas solo algunos de los portadores desarrollen SHUa y la presentación clínica sea variable. Existe también gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben existir factores adicionales (genéticos y ambientales) que modulan el desarrollo y evolución de la enfermedad (teoría de los múltiples hits).</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>A nivel tisular, la enfermedad cursa con microangiopatía trombótica (MAT) que afecta principalmente a los vasos renales y provoca engrosamientos de sus paredes, trombosis y obstrucción de la luz vascular. La afectación renal provoca una disminución de la tasa de filtración glomerular pudiendo conducir a una situación de insuficiencia renal terminal que precise de diálisis o incluso trasplante renal.</p> <p>Aproximadamente un tercio de los pacientes presentará episodios trombóticos fuera del riñón, con manifestaciones graves de MAT que ocurrirán principalmente a nivel neurológico y cardiovascular.</p>
Incidencia y prevalencia	<p>El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes aunque puede aparecer en cualquier edad. Se considera una enfermedad rara. En Europa, un reciente estudio multicéntrico internacional ha observado una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes entre 0-18 años.</p> <p>Con relación a la prevalencia, la EMA estima estaría en torno a 3,3 pacientes/millón de habitantes/año en menores de 18 años, con cifras inferiores en adultos.</p>
Evolución / Pronóstico	<p>El pronóstico del SHUa es malo. El curso clínico dependerá del componente del complemento afectado. Los pacientes con mutaciones que afectan al factor H y C3 se asocian con peor evolución durante el episodio de SHUa y meses siguientes, con tasas de mortalidad e insuficiencia renal crónica terminal o recurrencia del 50-70% y el 50% respectivamente. Por el contrario, solo el 0-6% de los pacientes con mutaciones en el gen que codifica la proteína cofactora de membrana fallecen o progresan a insuficiencia renal crónica si bien el riesgo de recaída es mayor. A medio plazo, 3 de cada 4 pacientes con mutaciones en el factor H, B o C3 fallecen o presentarán insuficiencia renal crónica terminal.</p> <p>Un 5-10% de los pacientes con SHUa presenta anticuerpos anti-factor H, las consecuencias son similares a las de las mutaciones en el gen que codifica dicho factor. El título de anticuerpos puede disminuir con el tiempo y es un parámetro importante a determinar al inicio del SHUa (niveles altos se relacionan con mayor riesgo de recaída y secuelas renales).</p>
Grados gravedad /Estadaje	<p>No existe un estadiaje establecido. Los grados de gravedad se determinan fundamentalmente por el integrante del sistema del complemento afectado que condiciona el curso clínico de la enfermedad.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias^{1,2,3,4}

La estrategia tradicional de tratamiento del SHUa se basa en el uso de terapia plasmática bien mediante procedimientos de recambio plasmático (el plasma del paciente es reemplazado por plasma fresco congelado eliminándose así las proteínas reguladoras del complemento ~~defectuosas~~ y aportándose otras funcionales) o bien mediante infusión de plasma (se administra plasma fresco congelado infundiéndose proteínas reguladoras funcionales que antagonizan y desplazan la actividad de las proteínas endógenas malfuncionantes).

En general se prefiere el recambio plasmático a la infusión de plasma. La intensidad y frecuencia de la terapia depende del curso de la patología. En pacientes con mutación en la proteína cofactora de membrana este tipo de terapia es ineficaz ya que esta proteína no se haya libre en el plasma sino anclada a superficies celulares. En estos pacientes, prácticamente en todos los casos, hay remisión de la enfermedad tras un primer episodio independientemente del empleo de

terapia plasmática o no. En pacientes con anticuerpos anti-factor H diferentes estudios recomiendan tratamiento inmunosupresor conjuntamente a la terapia plasmática.

Desconocemos el coste que suponen estos procedimientos, depende en gran parte de la actividad de la enfermedad y la intensidad y frecuencia de sesiones que el paciente precise. En general, se consideran tratamientos de elevado coste y no exentos de efectos secundarios. Asimismo su empleo en pacientes pediátricos, que representan una fracción relevante de los casos de SHUa, tiene mayores limitaciones que en adultos (mayor riesgo de aparición de efectos secundarios, superiores dificultades técnicas).

No hemos localizado ningún ensayo clínico que evalúe la terapia plasmática en pacientes con SHUa. Existen distintos estudios retrospectivos o series de casos publicados^{5,6,7,8}. En términos muy generales, se consiguen tasas de recuperación completa a nivel hematológico y renal inferiores al 50% con resultados superiores en pacientes con mutaciones en el gen que codifica la proteína cofactora de membrana e inferiores en pacientes con mutaciones a nivel del factor H (<5%) y factor I (<12,5%). La tasa de mortalidad es especialmente alta en pacientes con afectación de este último factor. Parece que un recambio plasmático intensivo precoz se relaciona con mayor probabilidad de recuperación y su mantenimiento contribuye a prevenir la recurrencia de la enfermedad y enlentecer la transición a insuficiencia renal crónica terminal. No obstante, estas observaciones no están avaladas más allá de trabajos observacionales o retrospectivos y no existen recomendaciones específicas del mejor esquema de utilización de esta terapia a medio y largo plazo.

Tabla resumen principales estudios terapia plasmática* ^{5,6,7,8}

Estudio	N	Población	Diseño/ duración	Variables analizadas
Coppo 2010	51	Pacientes adultos con SHUa y PTT	Retrospectivo El periodo de observación varió de 1 a 7.5 años	Supervivencia Insuficiencia renal terminal Recaída
Noris 2010	260	Pacientes adultos y pediátricos con SHUa		Remisión Muerte Insuficiencia renal terminal Mutaciones Recaída
Fremeaux- Bacchi 2013	214	Pacientes adultos y pediátricos con SHUa		Muerte Insuficiencia renal terminal Mutaciones Recaída
Kremer Hovinga 2010	201	Pacientes adultos con SHUa y PTT		Muerte Tiempo hasta recaída

PTT = púrpura trombocitopénica trombótica
**Algunos pacientes incluidos en estos trabajos únicamente recibieron terapia de soporte (transfusiones sanguíneas, transfusión de plaquetas, sueroterapia, diálisis, soporte nutricional)*

En casos refractarios es preciso recurrir al trasplante renal o incluso hepatorenal si bien las recidivas en estos casos provocan la pérdida del injerto en un porcentaje elevado de pacientes (la tasa global de recurrencia del SHUa en riñón trasplantado es del orden del 60% siendo la supervivencia media del injerto del 30% a 5 años). La respuesta a terapia plasmática en pacientes con riñón ya trasplantado y que desarrollan un nuevo SHUa es inferior a la observada en pacientes aún no trasplantados.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existen otras alternativas farmacológicas específicas con indicación para el SHUa disponibles.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción^{9,10,11}

Eculizumab es un inhibidor del complemento, es un anticuerpo monoclonal capaz de unirse de específicamente a la proteína C5 impidiendo su disociación y bloqueando la cascada de activación del complemento a este nivel. Eculizumab no afecta a los elementos iniciales de la

cascada de activación del sistema del complemento preservando su capacidad de opsonización de microorganismos y eliminación de inmunocomplejos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación^{9,10,11}

AEMPS/EMA: Hemoglobina paroxística nocturna	[junio 2007]
Síndrome Hemolítico Urémico atípico	[noviembre 2011]
FDA: Hemoglobina paroxística nocturna	[marzo 2007]
Síndrome Hemolítico Urémico atípico	[septiembre 2011]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La pauta posológica para adultos diferencia una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento. Durante las 4 primeras semanas se administrarán 900mg (3 viales) semanales de eculizumab mediante perfusión intravenosa. En la fase de mantenimiento, en la semana quinta, se administrarán 1.200mg seguidos de 1.200mg cada 14 ± 2 días.

La ficha técnica recoge la recomendación de administrar dosis adicionales de eculizumab en caso de que el paciente haya recibido algún tipo de terapia plasmática (plasmaféresis, recambio plasmático ó infusión de plasma).

Tipo intervención plasmática	Última dosis de eculizumab	Dosis adicional de eculizumab por cada sesión de terapia plasmática	Pauta de la dosis adicional de eculizumab
Plasmaféresis o recambio plasmático	300mg	300mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	En los 60 minutos posteriores a la intervención plasmática
	~ 600mg	600mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma	~ 300mg	300mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	En los 60 minutos anteriores a la infusión

La ficha técnica recomienda mantener el tratamiento de por vida a menos que la interrupción de eculizumab esté clínicamente indicada. Esta premisa no es establecida en el documento equivalente de para eculizumab de la FDA¹².

La administración se realizará mediante perfusión intravenosa intermitente, la dilución se realizará en suero fisiológico (0,45% ó 0,9%) o bien glucosado al 5%. La concentración de la disolución a administrar será de 5mg/mL (300mg en 60mL de diluyente, 600mg en 120mL de diluyente y 1.200mg en 240mL de diluyente). El tiempo de administración será de 25-45 minutos y ésta se realizará mediante goteo por gravedad, bomba de tipo jeringa o bomba de perfusión.

4.4 Utilización en poblaciones especiales^{9,10,11}

En pacientes pediátricos con peso corporal >40kg se seguirán las mismas recomendaciones que para adultos. En caso de peso <40kg, la pauta posológica será la siguiente:

Peso corporal paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-40Kg	600mg semanales x 2	900mg la 3ª semana, después 900mg cada 2 semanas
20- <30Kg	600mg semanales x 2	600mg la 3ª semana, después 600mg cada 2 semanas
10- <20Kg	600mg semanales x 1	300mg la 2ª semana, después 300mg cada 2 semanas
5- <10Kg	300mg semanales x 1	300mg la 2ª semana, después 300mg cada 3 semanas

En caso de terapia plasmática concomitante se seguirán las mismas recomendaciones señaladas en el apartado anterior. El tiempo de administración para pacientes pediátricos es de 1-4 horas.

En pacientes mayores de 65 años y/o con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de dosis. No existe experiencia de uso en pacientes con insuficiencia hepática.

4.5 Farmacocinética^{9,10,11}.

Según el informe EPAR de la EMA hay un estudio específico que ha evaluado la farmacocinética de eculizumab en pacientes pediátricos para la indicación de SHUa. El aclaramiento y el volumen de distribución dependen del peso y como tal se marca este parámetro como base para establecer el intervalo de dosificación en estos pacientes. Los valores de aclaramiento en pacientes con SHUa fueron 10,4; 5,3 y 2,2mL/h con peso corporal de 70, 30 y 10kg respectivamente. Los volúmenes de distribución correspondientes fueron 5,23; 2,76 y 1,21L respectivamente. La vida media de eliminación permaneció en un rango de 349 a 378h (aproximadamente 14,5 a 16,0 días).

Las dosis recomendadas en ficha técnica para tratamiento de adultos con SHUa son dosis calculadas para un paciente de 75Kg. Una de las críticas realizadas por parte de expertos consultados por el NICE¹³ en la evaluación del uso del fármaco en esta indicación es que habitualmente, pacientes adultos que manifiestan esta situación clínica, tienen pesos inferiores. En cualquier caso, no existe información que avale un ajuste de dosis a la baja en adultos con pesos inferiores y que quizá contribuiría a un uso más eficiente del fármaco.

El aclaramiento y vida media de eculizumab fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma disminuyó aproximadamente un 50% las concentraciones séricas de eculizumab tras una intervención de 1 hora. Se recomienda una dosis adicional de eculizumab cuando se administra a pacientes con SHUa que reciben una infusión de plasma o de intercambio plasmático (ver apartado 4.4).

Todos los pacientes con SHUa tratados con eculizumab según la posología recomendada presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. Desde el punto de vista farmacodinámico, la actividad se correlaciona directamente con el mantenimiento de las concentraciones séricas de eculizumab de alrededor de 50-100 µg/mL lo que consigue el bloqueo prácticamente completo en la actividad del complemento terminal. Desconocemos si en la práctica clínica es posible determinar concentraciones plasmáticas de eculizumab cara a una posible optimización de la dosis prescrita que permita emplear la menor dosis posible para un bloqueo adecuado en la actividad del complemento.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA¹¹ que hace referencia a cuatro ensayos clínicos fase II prospectivos, abiertos y con un solo brazo de tratamiento activo (C08-002A/B, y C08-003A/B, C10-003 y C10-004).

En dicho informe se analizan además los resultados de un estudio retrospectivo realizado en población pediátrica (C09-001r).

Una búsqueda en Medline (22/02/15) con las palabras clave: %Atypical hemolytic uremic síndrome+, %eculizumab+ y %plasma therapy+ ha aportado un número limitado de series de casos donde pacientes con SHUa recibieron eculizumab concomitantemente a terapia plasmática^{14,15}. Destaca un trabajo que analiza el impacto que supone la retirada de eculizumab en un número limitado de pacientes en terapia crónica de mantenimiento con dicho fármaco¹⁶. Una búsqueda en www.clinicaltrials.gov de la misma fecha no ha localizado nuevos ensayos en marcha de eculizumab en SHUa más allá de las fases de extensión de algunos de los estudios referenciados más adelante que aún continúan.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Las variables de eficacia principales empleadas fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde la situación basal y normalización hematológica (estudio C08-002A/B) y el estado libre de MAT (estudio C08-003A/B) definido como ausencia al menos durante 12 semanas de: pérdida de plaquetas >25% respecto al valor basal, nuevos tratamientos plasmáticos y nueva diálisis.

El estudio C10-003, en pacientes pediátricos, considera como variable principal de eficacia el porcentaje de pacientes libres de eventos tromboticos microangiopáticos (definido como normalización de LDH, recuento plaquetario y mejoría de la creatinina \geq 25%). El ensayo C10-004 evalúa la respuesta del paciente al $\%$ status+ de microangiopatía trombotica como normalización hematológica más reducción en la Cr. durante \geq 4 semanas consecutivas.

Las variables secundarias son diversas: mejoría de la situación renal definida a través de varios parámetros (aumento en la tasa de filtración glomerular, mejoría de al menos 15mL/min/m² en la tasa de filtrado, mejoría en el estadiaje de insuficiencia renal), descenso en las necesidades de procedimientos de terapia plasmática, variación en la calidad de vida a través de cuestionarios validados.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**Estudios fase II (C08-002A/B y C08-003A/B)**

Referencia: Legendre C.M. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169-81.

La publicación describe los resultados de eficacia y seguridad de ambos ensayos clínicos.

Diseño: estudios fase II, prospectivos, abiertos y con un único brazo de tratamiento activo. Todos los pacientes recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento como parte de un estudio de extensión. Incluyeron una fase de screening, una fase observacional de 8 semanas (sólo en el estudio C08-003A/B), fase de tratamiento (26 semanas + fase de extensión) y un periodo de 8 semanas de seguimiento si se suspendía eculizumab.

Criterios de inclusión: se reclutaron pacientes de edad >12 años y peso >40Kg con diagnóstico clínico de SHUa. No se exigía la presencia de factores genéticos (mutaciones) específicos. Los criterios de inclusión fueron diferentes en ambos estudios. En el estudio C08-002A/B se incluyeron 17 pacientes con daño renal y niveles bajos de plaquetas; se trataba de pacientes con diagnóstico reciente o en recaída que no respondieron o eran intolerantes a terapia plasmática. En el estudio C08-003A/B participaron 20 pacientes con daño renal pero sin descenso en las cifras de plaquetas >25% durante al menos 8 semanas consecutivas de terapia plasmática (es decir pacientes donde la MAT había sido $\%$ controlada+gracias a dicho tratamiento plasmático).

Criterios de exclusión: nivel de ADAMTS13 (proteasa de escisión del factor de von Willebrand) <5% en plasma, exposición previa a eculizumab, evidencia de existencia de *escherichia coli* productora de toxina Shiga.

Variable principal de eficacia: variación en el recuento plaquetario desde la situación basal en el estudio C08-002A/B y ausencia de eventos tromboticos microangiopáticos durante al menos 12 semanas (definido como descenso <25% en el recuento plaquetario desde el valor basal, ausencia de nuevos tratamientos plasmáticos y no necesidad de nuevas diálisis) en el estudio C08-003A/B. Común a ambos estudios se estableció como variable primaria de eficacia adicional la normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas y nivel de LDH normal, mantenido al menos durante dos determinaciones consecutivas durante un periodo de 4 semanas). Las variables primarias se determinaron en la semana 26.

Variables secundarias: ausencia de eventos tromboticos microangiopáticos (C08-002A/B). Común a ambos: tasa de intervención para la MAT (definida como plasmaféresis/recambio plasmático/infusión de plasma PFC o nueva diálisis por paciente/día), cambios en el nivel de LDH, cambios en calidad de vida (determinado a través del EQ-5D), respuesta completa a la situación de microangiopatía trombotica (normalización hematológica y reducción \geq 25% de la Cr mantenida durante \geq 2 mediciones consecutivas a lo largo de un periodo \geq 4 semanas) y variación de la función renal.

Tipo de análisis: intención de tratar

Resultados de eficacia principales

Variable principales de eficacia evaluadas en el estudio C08-002A/B N=17	Resultado
Variación en el recuento plaquetario en la semana 26 respecto al valor basal	+73 x 1.000/ μ L (IC95%: 40-105)*
Pacientes con normalización de parámetros hematológicos en la semana 26	13/17 (76%)
Variable principales de eficacia evaluadas en el estudio C08-003A/B N=20	Resultado

Pacientes con ausencia de eventos tromboticos microangiopáticos en la semana 26	16/20 (80%)	
Pacientes con normalización de parámetros hematológicos en la semana 26	18/20 (90%)	
Resultados de eficacia secundarios		
Variable secundarias de eficacia evaluadas en el estudio C08-002A/B N=17	Resultado	
Pacientes con ausencia de eventos tromboticos microangiopáticos en la semana 26	15/17 (88%)	
VARIABLES secundarias comunes para ambos estudios	C08-002A/B	C08-003A/B
Tasa de intervenciones para la microangiopatía angiopática (Nº eventos . plasmaféresis, recambio plasmático, PFC, diálisis-/paciente/día Pre-eculizumab 0.88 (rango: 0.04-1.59) Durante eculizumab 0 (rango: 0-0.31)*	0.23 (rango: 0.05-1.09) 0 (rango: 0-0)*	0.32 (IC95%: 0.24-0.39)* 0.10 (IC95%: 0.05-0.15)*
Pacientes con valores LDH mlímite superior intervalo normalidad en la semana 26	14/17 (82%)	19/20 (95%)
Variación en la escala EQ-5D*	0.32 (IC95%: 0.24-0.39)*	0.10 (IC95%: 0.05-0.15)*
Respuesta completa a la microangiopatía trombotica [†]	11/17 (65%)	5/20 (25%)
Variación de la función renal		
Descenso en la Cr ~ 25% vs valor basal en la semana 26	11/17 (65%)	3/20 (15%)
Aumento en la tasa de filtrado glomerular ~ 15mL/min/1.73m ²	8/17 (47%)	1/20 (5%)
Mejoría de al menos 1 grado en el estadio de insuficiencia renal	10/17 (59%)	7/20 (35%)
*p<0.001 para la comparación con el valor basal. Estos valores fueron calculados análisis estadístico con medidas repetidas y la aplicación de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. [†] Respuesta completa a la MAT se define como normalización hematológica más reducción en la Cr. durante ~ 4 semanas consecutivas. El aumento medio en la tasa de filtración glomerular fue de 32mL/min/1,72m ² en el estudio C08-002A/B y 6mL/min/1,73m ² en el C08-003A/B		

La mediana de tiempo transcurrida desde el diagnóstico de SHUa hasta la primera dosis de eculizumab fue de 10 y 48 meses en los estudios C08-002A/B y C08-003A/B respectivamente. El 71% de los pacientes del primer estudio tenía una tasa de filtración glomerular <30mL/min/1.73m² siendo esta cifra del 50% en el segundo estudio.

No referenciamos la variable secundaria aumento de la hemoglobina >20g/L en la semana 26 vs situación basal por el uso que se hace de eritropoyetina (70% de los pacientes en el estudio C08-002A/B y 56% en el estudio C08-003A/B); no se especifica el porcentaje de pacientes que discontinuaron, redujeron o mantuvieron EPO tras iniciar tratamiento con eculizumab.

En este mismo trabajo se describen también algunos de estos resultados para la fase de extensión. La mayor parte de los pacientes siguieron recibiendo el fármaco tras esas 26 semanas iniciales (15/17 en el estudio C08-002A/B y 20/20 en el estudio C08-003A/B) con una mediana de duración de tratamiento de 62 semanas (rango: 2-90) para el primero y 64 semanas (rango: 26-71) para el segundo. Los resultados para esta fase de extensión son consistentes con los observados en las primeras 26 semanas.

Recientemente se han hecho públicos datos de eficacia y seguridad correspondientes al seguimiento a 2 años para los pacientes de ambos estudios¹⁸. Completaron esta fase de extensión 13/17 pacientes del estudio C08-002A/B y 19/20 del estudio C08-003A/B. Los beneficios observados a las 26 semanas y al año de tratamiento se mantienen. En el estudio C08-002A/B hay una mejoría significativa en la tasa de filtración glomerular en comparación con la cifra basal y la registrada en la semana 26. En el estudio C08-003A/B, el aumento medio de la tasa de filtración glomerular no fue estadísticamente significativo vs valor basal o semana 26.

Estudio C09-001r

Diseño: estudio retrospectivo sin grupo control.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de SHUa y que habían recibido al menos una dosis de eculizumab. El promotor contactó con los diferentes médicos para comunicarles la naturaleza, diseño y objetivos del estudio y su disponibilidad para participar en el mismo. Posteriormente los pacientes o sus representantes legales en caso de minoría de edad dieron su consentimiento para su inclusión en el análisis.

Criterios de exclusión: no haber participado ni participar actualmente en ningún ensayo clínico promovido por el laboratorio fabricante de eculizumab.

VARIABLES de eficacia: variación en el recuento plaquetario desde la situación basal, diferencia en la tasa de intervención para la MAT entre el periodo pre-intervención y post-intervención, mejoría de la función renal entre ambos periodos (mejoría en la tasa de filtrado glomerular, mejoría de al menos un 25% en la tasa de Cr y mejoría en al menos un grado en el estadio de insuficiencia renal), respuesta completa a la microangiopatía trombotica, normalización de las cifras de LDH.

Tipo de análisis: se diferenciaron 4 periodos de observación retrospectiva (fase inicial de pretratamiento, 30 días previos al tratamiento, tratamiento y periodo post-tratamiento siempre y cuando hubiese datos disponibles). Para el análisis, el estudio presenta los datos correspondientes al periodo 30 días pre-tratamiento (valor basal) y durante el tratamiento analizando las diferencias entre ambos empleando diferente metodología estadística en función del tipo de variable.

Resultados de eficacia estudio retrospectivo C09-001r		
Variable principales de eficacia	Resultado	
	<2 años (N=5)	2-12 años (N=10)
Necesidad de nueva diálisis	0	0
Normalización del recuento plaquetario	4/5	10/10
Respuesta completa a la microangiopatía trombótica*	2/5	5/10
Tasa de intervenciones diarias para la microangiopatía angiopática (Nº eventos . plasmaféresis, recambio plasmático, PFC, diálisis-/paciente/día Pre-eculizumab Durante eculizumab	1 (0-2) <1 (0 - <1)	<1 (0,07-1,46) 0 (0 - <1)
Aumento en la tasa de filtrado glomerular $\sim 15\text{mL}/\text{min}/1.72\text{m}^2$	2/5	6/10

*Respuesta completa a la MAT se define como normalización hematológica más reducción en la Cr. durante ~ 4 semanas consecutivas.

El estudio incluyó 15 pacientes pediátricos (2 meses-12 años). Los datos fueron obtenidos a través del informe EPAR de la EMA¹¹ (el estudio fue presentado a modo de resumen en el Congreso de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica de 2011 sin llegar a tener publicación posterior). El 47% de los pacientes tenía identificada una mutación del factor regulador del complemento o auto-anticuerpos anti-factor H. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SHUa hasta recibir la primera dosis de eculizumab fue 14 meses (rango: <1-11 meses). La mediana de tiempo transcurrido desde la manifestación del último episodio de MAT hasta la primera dosis del fármaco fue 1 mes (<1-16 meses). La mediana de duración de la terapia fueron 16 semanas (4-70 semanas) en el grupo de < 2 años de edad y 31 semanas (19-63 semanas) en el grupo de 2-12 años de edad.

Ninguno de los pacientes precisó diálisis adicional durante el tratamiento. Aquellos que manifestaron una situación de MAT severa durante un periodo inferior de tiempo tuvieron mayor probabilidad de obtener una mejoría en la tasa de filtración glomerular al recibir eculizumab frente aquellos pacientes con manifestaciones de MAT durante >2 meses. Esta observación se apreció en menor medida para la respuesta completa a la situación de MAT y no se observó para el recuento plaquetario.

Existen otros dos estudios fase II, designados C10-003 y C10-004, no publicados a cuyos datos hemos accedido a través de la EMA⁹ y de comunicaciones breves¹⁹. El primero fue realizado en pacientes pediátricos y el segundo en adultos.

Estudio C10-003

Referencia: Informe EPAR y Greenbaum et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients. C10-003 ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract].

Diseño: estudio prospectivo, fase II, abierto y con un único brazo de tratamiento activo. Todos los pacientes recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento de forma crónica.

Criterios de inclusión: se reclutaron pacientes pediátricos con un recuento de plaquetas < límite inferior del valor normal, evidencia de hemólisis tal y como aumento del LDH sérico por encima del límite superior de normalidad y un nivel de Cr \sim percentil 97 para la edad sin necesidad de diálisis crónica.

Criterios de exclusión: nivel de ADAMTS13 (proteasa de escisión del factor de von Willebrand) <5% en plasma, exposición previa a eculizumab, diálisis crónica, terapia plasmática crónica durante un periodo superior a las 5 semanas.

Variable primaria de eficacia: porcentaje de pacientes libres de eventos trombóticos microangiopáticos (definido como normalización de LDH, recuento plaquetario y mejoría de la creatinina $\sim 25\%$)

Variables secundarias de eficacia: Variación en el recuento plaquetario en la semana 26 respecto al valor basal, normalización de parámetros hematológicos en la semana 26, ausencia de eventos trombóticos microangiopáticos en la semana 26, diferencia en la tasa diaria de intervenciones para tratar la situación de microangiopatía trombótica respecto a la situación basal, variación de la función renal (aumento de la tasa de filtración glomerular $\sim 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, cambio en la tasa de filtración glomerular $\sim 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, mejoría de al menos 1 grado en el estadio de insuficiencia renal, estado libre de evento de diálisis nueva)

Resultados de eficacia

	Resultado
Respuesta completa a la MAT en la semana 26	14/21 (64%)
Variación en el recuento plaquetario en la semana 26 respecto al valor basal [†]	293 \times \pm 106 \times 1.000/ μL

Pacientes con normalización de parámetros hematológicos en la semana 26	18/22 (82%)
Pacientes con ausencia de eventos trombóticos microangiopáticos en la semana 26	21/22 (96% IC95%: 77-99))
Tasa de intervenciones diarias para la microangiopatía angiopática (Nº eventos . plasmaféresis, recambio plasmático, PFC, diálisis-/paciente/día	
Pre-eculizumab	0.4 (0 -1.7)
Durante eculizumab	0 (0-1.01)
Variación de la función renal	
Aumento en la tasa de filtrado glomerular $\sim 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$	19 (86%)
Cambio en la tasa de filtrado glomerular $\sim 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ a las 26 semanas (mediana)	58 (0-146)
Mejoría de al menos 1 grado en el estadio de insuficiencia renal	17/20 (85%)
estado libre de evento de diálisis nueva	22 (100% IC95%: 85-100)
Respuesta completa a la MAT se define como normalización hematológica más reducción en la Cr. durante ~ 4 semanas consecutivas.	
*La mediana del recuento de plaquetas basal fue de 88 ± 49 1.000/ μL .	

La mediana de edad de los pacientes fue de 6,5 años (5 meses a 17 años). Al menos el 50% de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o auto-anticuerpos anti factor H. Diez pacientes recibieron terapia plasmática previa al tratamiento con eculizumab. El 73% de los pacientes había sido diagnosticado recientemente (mediana de 2 semanas). Las respuestas fueron similares en todas las edades.

Un 50% de los pacientes precisaba diálisis en la situación basal y un 82% tenía una tasa de filtración glomerular $\sim 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. El 82% de los pacientes en diálisis pudo interrumpir esta a lo largo del tratamiento y ninguno de los que no la necesitaba al inicio del estudio la precisó durante este. Todos los pacientes que había iniciado tratamiento plasmático pudieron interrumpirlo.

Estudio C10-004

Referencia: Informe EPAR Fakhouri et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) [FROR057]. [abstract]. ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013

Diseño: estudio prospectivo, fase II, abierto y con un único brazo de tratamiento activo. Todos los pacientes recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento como parte de un estudio de extensión.

Criterios de inclusión: se reclutaron pacientes de edad >18 años con signos de microangiopatía trombótica. Para poder ser incluidos, los pacientes debían tener un recuento de plaquetas $<$ límite inferior del valor normal, evidencia de hemólisis tal como un aumento del LDH sérico y de la Cr. por encima de los límites superiores de normalidad, sin necesidad de diálisis crónica. No se exigía la presencia de factores genéticos (mutaciones) específicos. No era necesario haber recibido previamente terapia plasmática para la inclusión en el estudio.

Variable primaria de eficacia: respuesta completa a la MAT en la semana 26 definida como normalización hematológica más reducción en la Cr. durante ~ 4 semanas consecutivas.

Variables secundarias de eficacia: Variación en el recuento plaquetario en la semana 26 respecto al valor basal, normalización de parámetros hematológicos en la semana 26, ausencia de eventos trombóticos microangiopáticos en la semana 26, diferencia en la tasa diaria de intervenciones para tratar la situación de microangiopatía trombótica respecto a la situación basal.

Criterios de exclusión: nivel de ADAMTS13 (proteasa de escisión del factor de von Willebrand) $<5\%$ en plasma, exposición previa a eculizumab.

Resultados de eficacia

	Resultado
Variación en el recuento plaquetario en la semana 26 respecto al valor basal [#]	111 x 1.000/ μL (rango: -122 a 362)
Pacientes con normalización de parámetros hematológicos en la semana 26	36/41 (88%)
Pacientes con ausencia de eventos trombóticos microangiopáticos en la semana 26	37/41 (90%) (IC95%: 77-97)
Respuesta completa a la MAT en la semana 26	23/41 (56%)
Tasa de intervenciones diarias para la microangiopatía angiopática (Nº eventos . plasmaféresis, recambio plasmático, PFC, diálisis-/paciente/día	
Pre-eculizumab	0.63 (0 -1.38)
Durante eculizumab	0 (0-0.58)

[#]La mediana del recuento de plaquetas basal fue de 125.000 x 1.000/ μL (rango: 16 . 332) y la mediana de LDH basal 375 (rango: 131 . 3.318).

El estudio incluyó 41 pacientes con signos de microangiopatía trombótica. La mediana de edad fue 35 años (18-80 años). El 51% de los pacientes tenía una mutación identificada de un factor de regulación del complemento o presencia de autoanticuerpos (no era obligatorio la determinación de tales circunstancias). Seis pacientes no habían recibido terapia plasmática previa, 30 pacientes

habían sido diagnosticados recientemente (mediana desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 2 semanas).

La tasa de filtración glomerular mejoró durante el tratamiento. Veinte de los 24 pacientes que precisaban diálisis al inicio del estudio pudieron interrumpir esta durante el tratamiento. Tras la finalización del periodo inicial de 26 semanas, la mayoría de los pacientes fueron elegidos para continuar en administración crónica. La mediana de duración del tratamiento con eculizumab fue de ± 50 semanas siendo las medianas de duración del $\%status+$ de normalización hematológica y respuesta completa a la situación de MAT de 46 (10-74) y 42 (6-74) semanas respectivamente.

Estudio de discontinuación

Referencia: Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S. et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *M J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):633-7.

La ficha técnica europea señala que en pacientes con adecuada respuesta al tratamiento debería considerarse su uso crónico. Existen un amplio abanico de razones por las que sería interesante evaluar la posibilidad de interrumpir de manera programada dicha terapia crónica: aumento de la calidad de vida del paciente, minimizar el riesgo de reacciones adversas, reducir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes, minimizar el coste del tratamiento aparte de la ausencia de ensayos clínicos que establezcan la eficacia y seguridad de uso de eculizumab a largo plazo.

Hemos localizado un estudio unicéntrico donde se interrumpió de manera programada eculizumab en 10 pacientes en situación de remisión estable¹⁶. Los pacientes fueron sometidos a un seguimiento estrecho monitorizando ellos mismos la microhematuria en tira reactiva en su domicilio 3 veces por semana. Durante un periodo acumulativo de 59 meses, 3 de los 10 pacientes que interrumpieron el tratamiento recayeron. Las recaídas ocurrieron precozmente (en las seis primeras semanas tras la interrupción) y tras reintroducir eculizumab, los pacientes experimentaron una recuperación completa y normalización de la Cr.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Las limitaciones en cuanto al diseño y potencia estadística de los estudios pueden ser justificables por las características de la patología a tratar y su baja prevalencia. Las diferencias observadas en algunas de las variables analizadas respecto a los valores de partida se basan en muchos casos en el empleo de un análisis estadístico con medidas repetidas y la aplicación de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (estudios C08-002A/B y C08-003A/B). Este tipo de análisis aumenta la probabilidad de cometer errores de tipo I (incrementa la probabilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos cuando, realmente, no lo son).

Otra limitación de los estudios C08-002A/B y C08-003A/B es la no inclusión de pacientes con edad ≥ 12 años. El rango de edades de los pacientes incluidos fue 13-38 años. Si bien el SHUa puede darse en cualquier edad, resulta más frecuente en niños que en adultos (60% vs 40% respectivamente). La mayor parte de los niños que desarrollen SHUa (70%) experimentarán la patología por primera vez antes de los 2 años de edad¹³. El estudio C09-001r no soluciona esta laguna, existe un evidente sesgo de selección en su metodología sin explicar claramente como se ha realizado el reclutamiento de los pacientes. Asimismo, estos trabajos no han establecido ningún requisito respecto a la identificación de factores genéticos mutacionales o presencia de auto-anticuerpos vs factor H que pudiesen contribuir a la aparición del síndrome o su pronóstico siendo la información que aportan en este sentido incompleta. El único trabajo que ha considerado de manera específica pacientes pediátricos de edad ≥ 2 años es el C10-003 que incluyó 21 pacientes. Los datos de eficacia y seguridad relativos al uso de eculizumab en población pediátrica son muy limitados.

La mayor parte de los resultados de eficacia estudiados corresponden a variables intermedias. Es destacable el descenso en la tasa de intervenciones necesarias para hacer frente a los eventos tromboticos microangiopáticos y la no necesidad de nuevas diálisis a largo plazo. Contrastan estas variables empleadas con otras más $\%duradas+$ utilizadas en los estudios referenciados en el empleo de terapia plasmática en SHUa (ver tabla apartado 3.2.b).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Se ha localizado una revisión sistemática del año 2013²⁰. En el momento de la su publicación, esta revisión sólo incluyó en su análisis los estudios C08-002A/B, C08-003A/B y C09-001r. La revisión concluye que eculizumab es un tratamiento efectivo para el SHUa si bien establece la necesidad de realizar nuevos estudios de eficacia y seguridad (especialmente en población pediátrica).

Crítica la revisión los sesgos de selección y de reclutamiento de pacientes existentes en estos estudios así como el excesivo abuso en el empleo de variables intermedias (%subrogadas+) como criterios de eficacia. Los autores de la revisión opinan que a pesar de tratarse de una patología de baja prevalencia existían posibilidades para diseñar un estudio randomizado con comparador activo (por ejemplo un estudio de grupos cruzados). Destacan la ausencia en el protocolo del estudio de directrices encaminadas a establecer factores pronósticos relevantes como los relacionados con alteraciones genéticas/bioquímicas en el Sistema del complemento.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía Uptodate. Complement-mediated haemolytic uremic syndrome (enero 2015)¹.

A pesar de que los datos de eficacia y seguridad de uso de eculizumab en pacientes con SHUa son pobres y fundamentalmente observacionales, se recomienda el uso de este fármaco en pacientes con SHUa severo (por ejemplo, pacientes con mutaciones a nivel del factor H y factor I) y elevado riesgo de desarrollo de insuficiencia renal terminal, muerte o recurrencia tras trasplante renal. No obstante, %lado el prohibitivo coste del fármaco+, la terapia plasmática parece una razonable opción de tratamiento inicial. En cualquier caso, se debería plantear el uso de eculizumab en los pacientes que no responden a dicha terapia plasmática.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el SHUa (27 de noviembre de 2014)³.

A pesar de los limitados datos clínicos de uso disponibles, el informe destaca los convincentes resultados de uso del fármaco en una enfermedad grave, de pronóstico incierto y sin demasiadas alternativas de tratamiento. Considera que el uso estaría indicado durante el episodio agudo de MAT para prevenir la mortalidad relacionada y evitar el desarrollo de insuficiencia renal terminal en los siguientes casos:

- Adultos con un primer episodio de SHUa y una vez confirmado el diagnóstico, salvo en los casos donde se observe una franca mejoría de la función renal con las primeras sesiones de terapia plasmática administrada desde el momento de la admisión hasta la confirmación diagnóstica de SHUa. Si durante este intervalo de tiempo, y a pesar de la terapia plasmática, se observara un rápido deterioro de la función renal, podría iniciarse tratamiento con eculizumab según criterio clínico, que debería reconsiderarse tras el diagnóstico de confirmación.
- En el episodio de debut en pacientes pediátricos se recomienda seguir la misma pauta de actuación anterior, siempre que, a criterio clínico, la terapia plasmática sea factible. En caso contrario podrá iniciarse tratamiento con eculizumab, que deberá reconsiderarse tras disponer de todos los elementos necesarios para el diagnóstico de certeza.

- Adultos y niños ya diagnosticados de SHUa que presenten un nuevo episodio. En pacientes que hayan respondido previamente de forma satisfactoria a terapia plasmática con un periodo prolongado libre de recidiva, podría valorarse el uso de esta.
- Pacientes candidatos a trasplante renal con alto riesgo de recidiva. La estimación del riesgo deberá realizarse individualmente, teniendo siempre en cuenta, entre otros factores, el tipo de mutación presente en cada paciente (por ejemplo las mutaciones de factor H, se asocian con un riesgo particularmente elevado de recidiva).

La AEMPs recomienda que el uso del fármaco se restrinja a Unidades/Centros con experiencia y que su empleo sea evaluado de manera individualizada.

NICE. Highly specialised technology guidance. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (28 de enero de 2015)¹³.

Este documento recoge en su desarrollo observaciones similares a las del anterior informe de posicionamiento terapéutico si bien con un análisis farmacoeconómico más desarrollado. Concluye que eculizumab en el tratamiento del SHUa debería ser financiado por el NHS sólo si están establecidas las siguientes disposiciones:

- Uso coordinado de eculizumab a través de un centro de referencia experto.
- Monitorizar y registrar el número de pacientes con diagnóstico de SHUa y el número de los mismos que ha recibido o recibe eculizumab, la dosis empleada y la duración del tratamiento.
- Establecimiento de un protocolo a nivel nacional que defina los criterios clínicos de inicio y retirada del tratamiento con eculizumab.
- Desarrollo de un programa de investigación que establezca de manera sólida cuando es posible suspender el tratamiento o realizar ajustes de dosis.

Australian Government, Department of Health. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme): Eculizumab, concentrated solution for I.V. infusion, 300mg in 30mL, Soliris® - March 2014²¹.

Este documento reemplaza a otro publicado en marzo de 2013 según el cual el Sistema Sanitario Australiano consideró no financiar eculizumab para la indicación de SHUa²². Las razones esgrimidas en aquel momento fueron: inexistencia de datos comparativos directos, elevado número de sesgos en los estudios disponibles que favorecían a eculizumab, empleo de variables de eficacia distintas a las usadas en estudios de terapia de soporte, ausencia de información suficiente para establecer diferencias comparativas en mortalidad vs terapia plasmática, datos de seguridad deficitarios y coste-efectividad inaceptable.

En marzo de 2014 se revisan las condiciones de financiación pública de eculizumab en base a una segunda solicitud del laboratorio fabricante. Se acuerda financiar el fármaco para dos grupos de pacientes concretos con SHUa: pacientes que experimentan un primer episodio de SHUa y que logran una respuesta completa a la MAT con normalización de la función renal y pacientes con enfermedad recurrente, no diálisis-dependiente, con respuesta completa a la MAT y recuperación de la función renal a la situación basal. Se establece un protocolo que define los criterios que deben cumplirse para iniciar el tratamiento así como para establecer la respuesta positiva al fármaco²³. En caso de que no se logren los objetivos de respuesta, la compañía farmacéutica deberá reembolsar parcial o totalmente el coste del fármaco empleado en función del grado de respuesta observado.

Todos los datos relativos al uso del fármaco y condición del paciente deben ser de obligada declaración al Ministerio de Sanidad Australiano. El documento pone encima de la mesa el uso crónico del tratamiento estableciendo criterios de continuación o retirada a los 6 y 12 meses de inicio de la terapia.

Agencia Valenciana de Salud. Declaración de Eculizumab como MAISE (medicamento de alto impacto sanitario y/o económico) y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en hemoglobinuria paroxística nocturna y SHUa. Marzo de 2012²⁴.

Esta resolución determina que debido al alto impacto del fármaco (sanitario, social y económico) deben establecerse unas criterios corporativos que garanticen un uso homogéneo en su selección y utilización en todos los centros sanitarios dependientes de la Agencia Valenciana de Salud.

Para instaurar o renovar un tratamiento con eculizumab se debe verificar por parte de un Comité específico creado a tal efecto (SAISE: Subcomité Evaluación y Seguimiento eculizumab) que se cumplen con las directrices y criterios clínicos preestablecidos de uso. Este Comité debe haber emitido un informe favorable a tal efecto previamente.

Esta resolución recoge como anexo II los criterios de uso de eculizumab para hemoglobinuria paroxística nocturna. Hace referencia a un anexo III que habría de publicarse próximamente donde se describirían los criterios de empleo del fármaco en SHUa. No hemos sido capaces de encontrar una versión pública de dicho anexo.

5.4.3 Opiniones de expertos

En el año 2013, la Sociedad Española de Nefrología publica un documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento del SHUa². Recomienda en la población pediátrica el uso precoz de eculizumab como agente de elección evitando el recambio plasmático. En adultos, recomienda asimismo el empleo precoz de eculizumab considerando únicamente la posibilidad de recambio plasmático en espera de la llegada del fármaco caso de que no estar inmediatamente disponible. En caso de respuesta positiva al eculizumab, recomienda continuar el tratamiento de forma crónica sin especificar cuál sería la duración óptima del mismo.

El documento ha sido elaborado con la colaboración del laboratorio fabricante de eculizumab. Siete de los diez autores declaran tener conflicto de intereses con dicho laboratorio.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Reacciones adversas notificadas en 302 pacientes incluidos en los ensayos de hemoglobinuria paroxística nocturna y SHUa y durante los informes post-comercialización (ficha técnica)

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Muy frecuentes (\approx 1/10)	Frecuentes (\approx 1/100 a $<$ 1/10)
Infecciones e infestaciones		Sepsis meningocócica, infección por Aspergillus, artritis bacteriana, infección tracto respiratorio superior, nasofaringitis, bronquitis, Herpes bucal, infección tracto urinario, Infección vírica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, hemólisis.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia,
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, rinorrea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, alopecia, prurito
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular, calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, dolor de las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema, molestias torácicas, pirexia, escalofríos, fatiga, astenia, cuadro pseudogripal

Un 73% de los pacientes de los pacientes participantes en los estudios C08-002A/B y C08-003A/B experimentaron algún evento adverso. El 54% (20/37) de estos pacientes sufrieron un efecto adverso grave. De estos, en 4 pacientes fueron considerados atribuibles al fármaco en estudio por parte de los investigadores, Los eventos adversos graves más comúnmente referenciados fueron: hipertensión, infecciones e insuficiencia renal. Se registraron dos infecciones respiratorias, un

caso de varicela, una gastroenteritis y una diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Todos los casos de infección fueron categorizados por los investigadores como no relacionados con el tratamiento. Se registraron 3 efectos adversos graves relacionados con el Sistema Nervioso central (convulsión, leucoencefalopatía y dolor de cabeza). Todos los pacientes se recuperaron siendo relacionadas las convulsiones y la leucoencefalopatía con cuadros de hipertensión subyacente.

Los 4 efectos adversos graves asociados al empleo de eculizumab fueron 2 casos de hipertensión acelerada, otro de hipertensión y una peritonitis).

El perfil de efectos adversos de eculizumab en el tratamiento del SHUa es similar al observado en relación al uso del fármaco para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (los acontecimientos adversos más frecuentes son las infecciones, cefalea, náuseas, estreñimiento, mialgias, dolor en extremidades, dolor cervical, fiebre, astenia, síndrome pseudogripal y epistaxis).

En el estudio retrospectivo, el 73% de los pacientes experimentó algún tipo de efecto adverso siendo el perfil de los mismos similar al de los estudios clínicos prospectivos. En este estudio se registraron 2 muertos no relacionadas con eculizumab. Una tercera muerte tampoco atribuida al fármaco se registró en la fase de extensión del estudio C08-003A/B.

El perfil de seguridad en los pacientes SHUa adolescentes (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde a la observada en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar si bien hay una mayor incidencia de fiebre, taquicardia, eventos oculares y diarrea.

Al tratarse de una proteína siempre existe el riesgo de inmunogenicidad y desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a la misma. La ficha técnica menciona que se detectaron un 3% de anticuerpos vs eculizumab utilizando un ensayo de puente por ECL.

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). En estos pacientes existe el riesgo de enfermedad por serogrupos poco frecuentes (en concreto, Y, W135 y X), aunque puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración. Los pacientes con SHUa que vayan a ser tratados con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados. 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 conjugadas⁷.

En octubre de 2013, la EMA incluyó en la ficha técnica el riesgo de infección por *Aspergillus*, tras la comunicación de 16 casos en pacientes tratados con eculizumab, 12 de ellos con desenlace mortal.

Plan de gestión de riesgos

El plan de gestión de riesgos de la EMA obliga al laboratorio fabricante a:

- Garantizar que eculizumab sólo pueda distribuirse tras comprobar que el paciente haya recibido una vacuna antimeningocócica, con una confirmación por escrito, al menos 2 semanas antes del inicio de tratamiento.
- Que todos los profesionales sanitarios hayan recibido información sobre aspectos claves en seguridad: cefalea, reacción a la perfusión, infección por *Neisseria meningitidis* e infección general, riesgo de hemólisis tras la interrupción de eculizumab, embarazo y necesidad de sistemas de anticoncepción en mujeres en edad fértil, inmunogenicidad, insuficiencia renal y hepática.

Asimismo el paciente dispondrá de una tarjeta que le proporcionará información acerca de los signos y síntomas de infección.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales⁹

Pediatría: eculizumab se encuentra autorizado en niños desde marzo de 2013. La aprobación se basó en un estudio fase I/II con 7 pacientes, todos ellos con peso superior a 40 kg. La posología para niños a partir de 40kg de peso es la misma que para adultos. Para pesos inferiores se considera la posología referida previamente. El perfil de seguridad parece similar al de los adultos.

Embarazo: se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana y, por lo tanto, eculizumab puede potencialmente causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, eculizumab sólo debe utilizarse durante el embarazo si fuera claramente necesario.

Debido a la ausencia de estudios de calidad en mujeres embarazadas eculizumab ha sido clasificado como categoría C. La evidencia publicada en mujeres embarazadas procede principalmente de serie de casos de seis pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. De ellas, una paciente realizó un aborto electivo, una paciente recibió eculizumab durante todo el embarazo, una mujer comenzó el tratamiento en la semana 27 del embarazo y tres pacientes recibieron eculizumab desde el inicio del embarazo hasta un intervalo que osciló entre 4-16 semanas de gestación. Hay que considerar que el embarazo se ha descrito como posible factor desencadenante de SHUa². Los datos localizados de uso de eculizumab en embarazadas con SHUa no pasan de un pequeño número de casos aislados^{25,26}. La decisión de iniciar tratamiento o mantener este en caso de embarazo deberá ser valorada de manera individualizada sopesando la relación beneficio/riesgo.

Contraindicaciones: eculizumab no debe administrarse a pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta o que no estén vacunados contra la meningitis.

Interacciones: no se han realizado estudios de interacciones.

Vacunación: debe vacunarse a todos los pacientes contra meningococo al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab. Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc: los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre > 39 °C, cefalea acompañada de fiebre y / o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Coste tratamiento adultos	
Medicamento	Soliris® vial 300 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	4.450 "
Posología	Fase inicial 4 primeras semanas: 900mg/semana Fase mantenimiento 5ª semana: 1.200mg Fase de mantenimiento: 1.200mg/14 ± 2 días
Coste fase inicial	53.400 "
Coste dosis fase de mantenimiento	17.800 "
Coste anual**	Primer año (fase mantenimiento + 21 dosis cada 15 días exactos): 445.000 " Segundo año y sucesivos (dosis cada 15 días exactos): 433.133 "

Coste tratamiento pediatría

Posología <i>Consideramos un niño de 15Kg de peso como ejemplo</i>	Fase inicial: 600mg semana 1 300mg semana 2 Fase mantenimiento: 300mg/14 ± 2 días
Coste fase inicial	13.350 "
Coste dosis fase de mantenimiento	4.450 "
Coste anual**	Primer año (fase mantenimiento + 23 dosis cada 15 días exactos): 115.403 " Segundo año y sucesivos (dosis cada 15 días exactos): 108.283 "
*Los costes serían inferiores si se considerase la administración cada 16 días (opción admitida en ficha técnica). **El uso de eculizumab no contraindica la posibilidad de empleo de terapia plasmática. La ficha técnica estable la posibilidad de necesitar administrar dosis adicionales de eculizumab (ver apartado 4.3) en caso de que el paciente haya recibido algún tipo de terapia plasmática (plasmaféresis, recambio plasmático ó infusión de plasma). Esto encarecería los costes calculados.	

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No existen estudios farmacoeconómicos publicados que hayan evaluado eculizumab en nuestro medio.

El análisis del fármaco por parte del NICE¹³ considera que no existe suficiente justificación para el elevado desembolso por paciente que implica el tratamiento. Según este organismo: "a la luz de los costes de producción, investigación y desarrollo del fármaco el coste es excesivo (considerando incluso que se trata de un medicamento huérfano empleado para una patología con baja incidencia)". Se hace referencia a un estudio farmacoeconómico remitido por el laboratorio fabricante de eculizumab, este trabajo es confidencial y no puede ser hecho público. Dicho análisis farmacoeconómico, según el informe del NICE, valora en 24,08 años adicionales de vida y en 25,22 QALYs el beneficio adicional de eculizumab en comparación con el tratamiento estándar. Este dato es considerado exagerado y en un análisis paralelo del grupo evaluador se proporciona el cálculo de 10,14 QALYs. El coste incremental por QALY no es proporcionado en ninguno de los casos al tratarse de un dato confidencial.

El análisis farmacoeconómico inicial realizado por el departamento de Salud Australiano calcula un coste incremental de 1-4 millones de dólares australianos por QALY²². Inicialmente el fármaco fue rechazado para su financiación por una relación coste-efectividad insuficiente. En una segunda revisión²¹, se considera que el fármaco resulta coste-efectivo en dos grupos específicos de pacientes con SHUa (primer episodio de SHUa y respuesta completa a la MAT con normalización de la función renal y pacientes con enfermedad recurrente, no diálisis-dependiente con respuesta completa a la MAT y recuperación de la función renal a la situación basal) y siempre que se cumplan los criterios protocolizados de continuidad del tratamiento en la fase de mantenimiento²³. Entendemos que en este análisis, se tiene en cuenta el reembolso del tratamiento por parte del laboratorio fabricante en aquellos pacientes que no respondan a la terapia y no puedan incluirse en los dos grupos previos (ver punto 5.4.2).

Recordar la cifra comprendida entre 30.000 y 45.000 " euros por año de vida ajustado en calidad para marcar el límite a partir del cual un fármaco no tendría una relación coste-efectividad adecuada para justificar su financiación. No obstante, en el caso de medicamentos huérfanos, se admiten valores superiores, el NICE por ejemplo, eleva la cifra a 200.000-300.000£ por AVAC.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Resulta complejo diseñar un estudio farmacoeconómico en nuestro entorno que nos permita establecer datos de coste-eficacia incremental para el fármaco objeto de evaluación. Desconocemos cuál sería el comparador adecuado teniendo en cuenta que el uso de eculizumab no contraindica el empleo de terapia plasmática (más aún, el uso de procedimientos de recambio plasmático o infusión de plasma conlleva el uso de dosis adicionales de eculizumab). Los datos disponibles son limitados y la utilización de variables blandas como criterios primarios de eficacia en los estudios disponibles no ayuda en este sentido (no disponemos de evidencia que avale el

aumento de supervivencia de eculizumab vs terapia plasmática, no podríamos calcular diferencias de mortalidad y establecer costes por año de vida adicional).

Estimamos que los valores de coste eficacia incremental serían, lógicamente, elevados. La cifra resultante estaría altamente condicionada por la decisión del mantenimiento de tratamiento crónico del fármaco. La ficha técnica recomienda mantener el tratamiento de por vida lo que supone para un paciente <40Kg una cifra superior a los 2 millones de euros en 5 años de terapia. No obstante, la información disponible de eficacia y seguridad a largo plazo es pobre para justificar de manera tan contundente el mantenimiento del tratamiento; el establecimiento de criterios consensuados que permitan guiar interrupciones programadas de tratamiento parece una estrategia útil para optimizar el empleo del fármaco.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Los datos de prevalencia varían en función de la bibliografía consultada. El abanico de cifras publicadas oscila entre los 2,7 y 10 casos por millón de habitantes. La EMA³ proporciona el dato de 3,3 pacientes por millón de habitantes/año en menores de 18 años, con cifras inferiores en adultos.

En Asturias hemos localizado 2 pacientes actualmente en tratamiento con eculizumab para el SHUa (1 en el Hospital de Cabueñes y otro en el Hospital de San Agustín). Ambos con peso >40Kg y más de un año de tratamiento. El coste en eculizumab asociado a estos dos pacientes es de 866.266 " para 12 meses (considerando administración cada 15 días en la fase de mantenimiento).

El tratamiento de estos 2 pacientes representa el 2% del coste en tratamientos ambulatorios realizado en el conjunto de Hospitales de la Comunidad Autónoma en 2014. En ninguno de estos 2 casos parece haberse valorado una interrupción controlada del tratamiento por lo que estas cifras se mantendrían a lo largo de los próximos años de mantenerse la actual situación clínica.

8. AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Aspectos clínico-terapéuticos:

- Eculizumab es un fármaco que ha demostrado beneficio en pacientes con SHUa en términos de estabilización/mejoría de la función renal, parámetros hematológicos y calidad de vida. No existen actualmente otras alternativas farmacológicas específicas autorizadas para esta patología.
- La evidencia disponible es pobre, procede de ensayos observacionales y fase II no aleatorizados sin comparador con importantes sesgos que favorecen a eculizumab. Dichos estudios emplean como criterios primarios de eficacia variables intermedias y no aportan información suficiente para establecer diferencias comparativas en mortalidad vs terapia plasmática. La evidencia es aún más limitada en pacientes con edad <12 años.
- La eficacia se demostró principalmente en términos de mejoría de los parámetros hematológicos, disminución de los requerimientos de terapia plasmática, recuperación de la situación de microangiopatía trombótica y mejoría de la función renal. Las fases de extensión a 1 y 2 años muestran mantenimiento de la respuesta alcanzada tras las primeras 26 semanas de terapia.
- A pesar de que la ficha técnica establezca la recomendación del uso crónico del fármaco, no existen estudios adecuadamente diseñados que avalen la duración óptima de la terapia en términos de eficacia y seguridad. Una serie de casos ha demostrado mantenimiento

prolongado de la respuesta en una mayoría de pacientes tras la retirada de eculizumab con recuperación de la respuesta al fármaco en aquellos que recayeron.

Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

- El coste del fármaco es elevado. En pacientes de peso > 40Kg se cifra en 445.000 " durante los 12 primeros meses de terapia y en 433.000 " en los 12 siguientes meses y sucesivos.
- No disponemos de datos que establezcan la magnitud de supervivencia atribuible a eculizumab vs terapia plasmática y que permitan realizar cálculos de coste por años de vida adicional.
- El impacto presupuestario en el gasto en Farmacia Hospitalaria de nuestra Comunidad Autónoma es muy relevante. El actual tratamiento de estos 2 pacientes con SHUa representa el 1,9% de la partida de gasto en pacientes ambulantes de todos los Servicios de Farmacia de los hospitales de Asturias.

9.2 Decisión/Recomendaciones

Los autores del informe proponen las siguientes recomendaciones de uso de eculizumab en nuestra Comunidad Autónoma:

- Evaluación individualizada de la necesidad de tratamiento por parte de un grupo de expertos que se constituyese en referencia dentro de la Comunidad Autónoma para el abordaje de esta patología. Restricción del uso de eculizumab a unidades específicas.
- Seguimiento periódico de los casos existentes por parte de dicho Grupo de Expertos. Valoración por parte del mismo de la posibilidad de interrumpir de manera programada el fármaco o realizar ajustes de dosis, de forma individualizada, en función de la mutación existente, evolución clínica y evidencia disponible en cada momento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Niaudet P. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome. Uptodate Schrier (Ed) 2015. Disponible en:
2. Campistol JM , Arias M , Ariceta G , Blasco M , Espinosa M , Grinyó JM et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2013; 33(1):27-45.
3. Grupo de Expertos AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de eculizumab (Soliris) en el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, 27 de noviembre de 2014. Disponible en:
4. Blasco Pelicano M, Rodríguez de Córdoba S, Campistol Plana JM. Atypical hemolytic uremic syndrome. Med Clin (Barc). 2014 Nov 26.
5. 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 Oct;5(10):1844-59;
6. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Apr;8(4):554-62.
7. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. PLoS One. 2010 Apr 23;5(4):e10208.
8. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2010 Feb 25;115(8):1500-11.
9. Ficha técnica Soliris®. EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf

10. CDER, fda.gov. Soliris®. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApapprovalHistory#aphist
11. Eculizumab (Soliris®). European Assesment Report. Disponible en: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/WC500119185%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/WC500119185%20(2).pdf)
12. Soliris®, FDA full prescribing information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf
13. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome. Nice Guidance. Publicada el 28 de enero de 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/resources/eculizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-1394895848389>
14. Noone D, Waters A, Pluthero FG, Geary FG, Kirschfink M, Zipfel PF et al. Successful treatment of DEAP-HUS with eculizumab. *Pediatr Nephrol* (2014) 29:841-851.
15. Chistmann M, Hansen M, Bergmann C, Schwabe D, Brand J, Schneider W et al. Eculizumab as first-line therapy for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* (2014) Jun; 133(6): 1759-63.
16. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S. et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *M J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):633-7.
17. Legendre C.M. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic. Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169-81.
18. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015 Feb 4.
19. Greenbaum et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). C10- 003 ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014] Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5579&term s=&type=abstract
20. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, Tappenden P, Bessey A, Cantrell A. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013 Nov 4;3(11):e003573.
21. Australian Government, Department of Health. Public Summary Document (PBS): Eculizumab, concentrated solution for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris® - March 2014. Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/eculizumab-psd-03-2014>
22. Australian Government, Department of Health. Public Summary Document (PBS): Eculizumab, concentrated solution for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris® - March 2013. Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/eculizumab-psd-03-2013.pdf>
23. Australian Government, Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme listing of eculizumab (Soliris®) for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). Septiembre 2014. Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/news/2014/09/soliris-stakeholder-meeting-outcome-statement-24-june-2014.pdf>
24. Resolución de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como MAISE del medicamento eculizumab y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y Síndrome Hemolítico Urémico atípico. Marzo de 2012. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/183036/RESOL MAISE DEL MEDICAMENTO E CULIZUMAB.pdf>.
25. Ardissino G, Wally Ossola M, Baffero GM, Rigotti A, Cugno M. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122: 487-9.
26. Cañigral C, Moscardó F, Castro C, Pajares A, Lancharro A, Solves P et al. Eculizumab for the treatment of pregnancy-related atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hematol*. 2014 Aug;93(8):1421-2.