



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO ECULIZUMAB-HPN/V1/25022015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Fecha de publicación: 26 de febrero de 2015

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por un defecto en el glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) debido a mutaciones somáticas en el gen PIG-A, produciéndose una ausencia parcial o total de proteínas ligadas al GPI, especialmente CD59 y CD55, que resulta en una sensibilidad anormal de los eritrocitos a la acción hemolítica del complemento.

La fisiopatología de la enfermedad se relaciona directamente con la destrucción mediada por complemento de los eritrocitos susceptibles, produciendo la hemólisis intravascular que caracteriza el trastorno clínico. Se trata de una enfermedad crónica con crisis hemolíticas inducidas por factores activadores del complemento como una vacunación, una intervención quirúrgica, ciertos antibióticos o infecciones virales o bacterianas. Además, la expresión clínica de la enfermedad es variable, ya que el grado de hemólisis se relaciona con el porcentaje de células anormales en cada paciente y con el tipo de células (células tipo III o II que presentan un déficit total o parcial de proteínas ancladas al GPI respectivamente).

El aumento de niveles de hemoglobina extracelular producido durante la hemólisis contribuye a la activación plaquetaria, la actividad procoagulante y consecuentemente al tromboembolismo venoso o arterial presente hasta en un 50% de los pacientes (1). El resto de manifestaciones clínicas son debidas a los síntomas de la propia anemia, la hemólisis (dolor abdominal, insuficiencia renal aguda o crónica, dolor torácico, disnea, disfgia, hemoglobinuria, disfunción eréctil, etcétera), la aplasia o hipoplasia celular y la progresión a síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda.

Se trata de una enfermedad infrecuente, 1-1,5 casos por millón (2) con una elevada morbimortalidad que puede ocurrir a cualquier edad, aunque suele afectar preferentemente a adultos jóvenes (3,4). Las medianas de supervivencia de las distintas series oscilan entre los 10 y los 22 años (3,5,6), y el fallecimiento suele deberse a trombosis, hemorragias o infecciones secundarias a aplasia medular. Se han descrito recuperaciones espontáneas hasta en un 3-4% de los pacientes según algunas series (5).

Antes de la autorización de eculizumab no había ningún tratamiento específico para esta indicación, excepto el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes con disfunción hematopoyética grave y que dispongan de un donante adecuado. El resto de medidas son exclusivamente de soporte en pacientes sintomáticos y no van dirigidas al mecanismo etiopatogénico de la enfermedad. Pueden emplearse trasfusiones de hemáties para elevar el hematocrito y disminuir la producción de glóbulos rojos durante los episodios de hemoglobinuria sostenida; tratamientos estimuladores de la eritropoyesis y que disminuyan la hemólisis (andrógenos o corticoides), tratamientos frente a la trombosis aguda o globulina antitímocito o inmunosupresión con ciclosporina cuando existan signos de déficit hematopoyético.

ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

Eculizumab es un medicamento huérfano autorizado en adultos y niños para el tratamiento de pacientes con:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia de beneficio clínico de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones.

- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión de 300 mg (10 mg/ml; vial de 30 ml).

La pauta posológica en la HPN comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de eculizumab mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

Los pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg se tratan con las recomendaciones para adultos; mientras que la pauta recomendada en ficha técnica para los que presentan un peso inferior es:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	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

Es preciso destacar que eculizumab no ha sido estudiado en pacientes con HPN con peso inferior a 40 kg, y que la pauta propuesta se basa en la empleada en pacientes con SHUa.

Farmacología

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado, producido en la línea celular NS0 mediante tecnología de ADN recombinante. Consta de regiones constantes humanas y regiones murinas determinantes de complementariedad unidas a regiones ligeras y pesadas variables. Se compone de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148kDa.

Se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, inhibiendo su escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. 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 pacientes con HPN, la activación del complemento terminal y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento.

En la mayoría de pacientes con HPN, son suficientes concentraciones séricas de eculizumab de aproximadamente 35 µg/mL para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular en las muestras de suero.

Eficacia

Un total de 6 estudios han evaluado la eficacia y seguridad del eculizumab en pacientes adultos (un estudio fase II (C02-001), dos estudios fase III (TRIUMPH y SHEPHERD) y 3 estudios de extensión (E02-001, X03-001 i E05-001) y un estudio (M07-005) en pacientes pediátricos.

Para el estudio inicial de la eficacia de eculizumab en el tratamiento de la HPN se emplearon los datos del ensayo clínico TRIUMPH (C04-001), como estudio pivotal. Se trataba de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluía pacientes ≥ 18 años con HPN que hubiesen requerido al menos 4 transfusiones de glóbulos rojos en los 12 meses anteriores a la visita 1 (siempre que la hemoglobina pre-transfusional media fuese $\leq 10,5$ g/dL). Además, los pacientes debían presentar $\geq 10\%$ células tipo III, un recuento plaquetario de ≥ 100.000 plaquetas/mm³ y una LDH $\geq 1,5$ límite superior de la normalidad (LSN). Los pacientes se sometieron a un período de observación inicial durante el cual debieron requerir al menos una transfusión de hematíes por alcanzar el nivel de hemoglobina establecido como punto de corte predefinido que determinaba la necesidad de transfusión (inferior o igual a 9 g/dl en pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dl en pacientes con o sin síntomas).

El tratamiento consistió en eculizumab (600 mg por semana durante 4 semanas, seguido de 1 dosis de 900 mg en la 5ª semana y posteriormente 900 mg cada 2 semanas, hasta un total de 26 semanas). Las co-variables primarias fueron estabilización de hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el período de 26 semanas) y número de concentrados de hematíes transfundido. Los objetivos secundarios eran independencia transfusional, hemólisis (estimada por el AUC de LDH durante el período de tratamiento desde la visita basal a la visita 18) y la fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud (escalas FACIT de fatiga y EORTC QLQ-C30), trombosis, actividad plaquetaria, medición de óxido nítrico (NO) y hemoglobina libre.

Se incluyeron 87 pacientes en el estudio, estratificándose por número de unidades de glóbulos rojos transfundidos en el año previo (4-14; 15-25; >25).

El estudio C04-002 (SHEPHERD) era un ensayo fase III, multicéntrico, abierto en el que se administraba eculizumab durante 52 semanas a 97 pacientes con hemólisis, realizándose un análisis pre-especificado a las 26 semanas. El objetivo primario era evaluar la seguridad de los pacientes tratados con eculizumab. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que habían recibido al menos una trasfusión en los 24 meses previos, que presentaban una población de eritrocitos tipo III $>10\%$, ≥ 30.000 plaquetas/mm³ y una LDH $\geq 1,5$ veces el LSN. La dosis empleada fue la misma que la recibida en el ensayo C4-001. La variable primaria de eficacia fue la hemólisis estimada por el AUC de LDH. Las variables secundarias de eficacia fueron cambio de LDH respecto a la basal y calidad de vida medida por la escala FACIT-fatiga; y las exploratorias fueron calidad de vida mediante la escala EORTC QLQ-C30, trombosis, actividad plaquetaria, NO y hemoglobina libre.

En el estudio C04-001, se logró la estabilización de la hemoglobina en un 49% de los pacientes tratados con eculizumab, frente a ningún paciente del grupo de placebo (diferencias estadísticamente significativas). También se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el número de concentrados transfundidos, así como en el resto de variables. Los análisis principales se realizaron en la población por intención de tratar.

El tratamiento con eculizumab en el estudio C04-002, también mitigó la hemólisis intravascular (estimada por el cambio de AUC

de LDH respecto a la basal, con una mediana de reducción a las 52 semanas de 632,264 U/L x día- $p < 0,001$ -; y por la mediana de LDH que se redujo de 2.051 U/L basalmente a 269 U/L a las 52 semanas – $p < 0,001$).

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valor p	Soliris N = 97	Valor p
Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio	0	49	< 0,001	N/D	
Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Sin necesidad de transfusiones durante el tratamiento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Concentración de LDH al final del estudio (mediana, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC del LDH al final del estudio (mediana, U/l por día)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatiga (magnitud del efecto)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Los resultados del estudio C04-002 hacen referencia a comparaciones previas al tratamiento frente a comparaciones posteriores al tratamiento.

El E05-001, era un estudio fase III, abierto, de extensión en pacientes con requerimientos transfusionales que incluía a casi todos los pacientes participantes en los ensayos clínicos de eculizumab en HPN, durante un periodo de seguimiento de 66 meses. El plan estadístico identificó prospectivamente la tasa de eventos tromboticos acumulada, comparándose la tasa de eventos durante el tratamiento con la previa. La reducción en la tasa de eventos tromboticos (arteriales y venosos) fue estadísticamente significativa (7,37 por 100 pacientes año frente a 1,07 por 100 pacientes año; $p < 0,001$). Además, se detectó una reducción de LDH de forma sostenida (mediana de reducción de LDH del 86,9% a los 36 meses), mejoría o estabilización de la insuficiencia renal, y menor necesidad de transfusiones- reducción del 54,7%. La tasa de supervivencia estimada mediante Kaplan-Meier a tres años fue del 97,6% (93.7-99.1%, con intervalo de confianza del 95%) y se mantuvo durante los 66 meses de tratamiento reportados (7).

El ensayo clínico pivotal no estaba diseñado para encontrar diferencias en supervivencia. En un estudio observacional unicéntrico llevado a cabo sobre 79 pacientes con HPN tratados con eculizumab (34 de ellos habían participado en los ensayos clínicos), se comparó la supervivencia de los pacientes tratados con eculizumab con la de un grupo de control (30 pacientes) pareados por edad y sexo, resultando en una supervivencia similar a la del grupo control (8). Se comparó además la incidencia de trombosis con el grupo control; así como la tasa de eventos antes y durante el tratamiento con eculizumab (1). A pesar de que ambas variables de eficacia fueron favorables a eculizumab, no se trata de datos procedentes de ensayos clínicos controlados con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios.

Además, con posterioridad a su autorización se presentaron los datos del estudio M07-005 que incluía 7 pacientes pediátricos durante un periodo de seguimiento de 12 semanas, aunque el diseño del estudio incluía pacientes mayores de 2 años, finalmente no se incluyeron pacientes menores de 11 años de edad. Se evidenció una reducción de la hemólisis intravascular (niveles de LDH), una reducción de las transfusiones sanguíneas y una tendencia a la

mejora del estado general. Los resultados fueron consistentes con los de la población general.

Seguridad

La evaluación inicial de seguridad para eculizumab en HPN se basó en los ensayos clínicos mencionados previamente que incluyeron un total de 195 pacientes, de los que un 70% recibieron tratamiento durante más de 26 semanas y un 20% durante más de 52. Se excluyeron pacientes con recuentos de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$, con déficit de complemento, infecciones bacterianas activas, enfermedad meningocócica previa o trasplante de médula ósea. Además, se proporcionaron con posterioridad datos de 716 pacientes que habían recibido eculizumab dentro de estudios realizados en otras indicaciones.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, náuseas, fiebre, mialgias, astenia y herpes simple. No se detectaron toxicidades acumulativas, irreversibles o muertes relacionadas con el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los riesgos identificados fueron fundamentalmente infecciones, en su mayoría no graves aunque dado el mecanismo de acción del fármaco y su especial gravedad, cabe destacar las infecciones meningocócicas. En ese momento se habían identificado 3 casos de infecciones, uno de ellos en un paciente no vacunado tratado con eculizumab por glomerulonefritis membranosa idiopática, y el resto en pacientes vacunados. Los pacientes tratados con eculizumab deben recibir la vacuna antimeningocócica al menos dos semanas antes de iniciarse el tratamiento con eculizumab, siempre que la situación clínica del paciente lo permita. No se detectaron segundos tumores o anomalías de laboratorio específicas. Puede considerarse el uso de antibióticos profilácticamente, ajustándose a las recomendaciones nacionales.

En cuanto a los datos procedentes de los ensayos clínicos de SHUa, la mayoría de los pacientes experimentaron EA similares a los sufridos en los ensayos clínicos de HPN, excepto por la HTA y las alteraciones vasculares, posiblemente en relación con la patología de base; y la leucopenia.

En el estudio de extensión, se notificaron 4 muertes, ninguna relacionada con el tratamiento. Eculizumab fue bien tolerado, sin evidencia de toxicidad acumulativa y se detectó una disminución de eventos adversos en el tiempo.

Así pues, de todos los ensayos clínicos de HPN y SHUa la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica. Al contrario de lo sucedido inicialmente durante los ensayos clínicos de HPN, sí se han detectado con posterioridad anticuerpos anti-eculizumab en un 2% de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3% de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de eculizumab y los casos de microangiopatía trombótica en SHUa en contexto de la omisión o retraso de la dosis.

Con posterioridad a su autorización inicial se han proporcionado datos de 11 ensayos en los que se incluyeron 716 pacientes con seis enfermedades distintas de la HPN y el SHUa (526 tratados con eculizumab y 221 tratados con placebo). Los EA cuya frecuencia fue un $\geq 2\%$ superior con eculizumab respecto a la reportada con placebo fueron: infección de las vías respiratorias superiores, exantema y traumatismos.

En los pacientes pediátricos con HPN incluidos en el estudio M07-005, el perfil de seguridad fue similar al observado en la población adulta. El EA más frecuente en la población pediátrica fue la cefalea. También el perfil de seguridad en los pacientes

adolescentes y pediátricos con SHUa se corresponde con el observado en adultos.

La experiencia post-autorización tampoco difiere de los hallazgos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos en esta y otras indicaciones. La mayoría de los EA notificados ya habían sido referidos en los ensayos clínicos de HPN.

DISCUSIÓN

La HPN es una enfermedad clonal adquirida de las células madre hematopoyéticas. Presenta un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y una elevada morbimortalidad debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica y procoagulante, a la aplasia o hipoplasia celular y a la progresión a síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.

Se trata de una enfermedad infrecuente que puede ocurrir a cualquier edad, presentando medianas de supervivencia entre los 10 y los 22 años. Los fallecimientos se deben en la mayoría de ocasiones a trombosis, hemorragias o infecciones secundarias a aplasia medular. Excepcionalmente se han descrito remisiones espontáneas.

Antes de la autorización de eculizumab no había ningún tratamiento específico para esta indicación, excepto el TCPH o medidas exclusivamente de soporte no dirigidas al mecanismo etiopatogénico, en pacientes sintomáticos.

La evaluación de la eficacia de eculizumab en HPN se basó en un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). Además se evaluaron los datos del estudio C04-002, no controlado, de 52 semanas de duración; así como los datos del estudio E05-001, un estudio de extensión en el que se incluyeron la mayoría de los pacientes tratados dentro de los ensayos clínicos anteriores.

En el estudio pivotal (C04-001), el tratamiento con eculizumab mejoró la hemólisis y la anemia (estabilización de hemoglobina, reducción de requerimientos transfusionales, disminución de mediana de concentración de LDH y del AUC de la LDH). Además, se detectaron mejorías estadísticamente significativas en las escalas relacionadas con la calidad de vida y la astenia.

Los resultados de los estudios secundarios concuerdan con los hallazgos del estudio principal. En concreto, en el estudio C04-002 se evidenció también una disminución de la hemólisis intravascular y de la anemia (mejoría de los niveles de LDH basales, disminución de la necesidad de transfusión y menos astenia); y en el E05-001 se evidenció una reducción de la hemólisis intravascular tras una exposición a eculizumab de entre 10 y 54 meses y una reducción de los eventos trombóticos. Los datos publicados post-autorización por los distintos grupos reafirman estos hallazgos (1).

Por tanto, el tratamiento con eculizumab mejora la anemia, la hemólisis y los parámetros asociados a calidad de vida. También parece reducir los eventos trombóticos (si bien este último dato proviene de análisis exploratorios de los ensayos clínicos, con tasa de eventos insuficiente en el seguimiento inicial de los ensayos, o de datos de series de pacientes controlados con cohortes históricas cuya validez interna es insuficiente para establecer conclusiones en este sentido de forma definitiva). Lo mismo sucede con los datos que avalan el aumento de supervivencia, ya que provienen de las mismas series, existiendo importantes limitaciones que no permiten garantizar que los resultados no estén sobreestimados.

Eculizumab modifica las opciones de tratamiento en la HPN e incluso, se ha postulado, el curso de la enfermedad (1). No hay evidencia comparativa entre el TCPH y eculizumab, y sus indicaciones son distintas. El TCPH tiene unas indicaciones

concretas (SMD/Leucemia aguda, aplasia medular o HPN de evolución muy desfavorable a pesar de recibir tratamiento con eculizumab) y supondría el tratamiento de elección cuando la enfermedad adquiere un curso amenazante para la vida, aun cuando va asociado a morbi-mortalidad significativa. Eculizumab no puede considerarse tampoco una alternativa per se a la anticoagulación pese a la evidencia de que efectivamente reduce la trombosis es adecuada (9).

Eculizumab presenta un buen perfil de seguridad, basado en la evaluación inicial de seguridad para eculizumab en HPN, en SHUa, en los ensayos realizados en otras indicaciones y en la experiencia post-comercialización; debiendo destacarse las infecciones graves (especialmente relacionadas con gérmenes encapsulados), la aparición de anticuerpos anti-eculizumab y la reaparición de hemólisis al suspenderse el tratamiento. La experiencia post-autorización no difiere de los resultados de seguridad procedente de los ensayos clínicos, si bien no se han publicado datos sobre la seguridad de eculizumab en pacientes con HPN a largo plazo.

Quedaría, sin embargo, por definir qué grupo de pacientes serían los que se beneficiarían del tratamiento ya que se han descrito recuperaciones espontáneas (5). Los ensayos clínicos, así como la mayoría de las series publicadas, incluyeron pacientes con dependencia transfusional, anemia hemolítica grave y con un determinado porcentaje de hematíes tipo III. En las series publicadas también se han incluido pacientes con síntomas invalidantes como, crisis de dolor, trombosis o lesión tisular como insuficiencia renal o hipertensión pulmonar, ya que la mayoría de las guías clínicas avalan el tratamiento en estos grupos de enfermos (1, 10, 11, 12). Aunque no puede descartarse que haya más pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento (13), no todos responden y un porcentaje significativo sigue requiriendo transfusiones periódicas, por lo que probablemente sean los grupos anteriormente mencionados los que más se beneficien (1).

Por otra parte, la experiencia es limitada en mujeres gestantes, y dado que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria y podría causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal, el uso de eculizumab en estas pacientes debería evaluarse caso por caso, aunque existen algunas notificaciones de empleo seguro de eculizumab durante el embarazo (14, 15).

Los escasos datos procedentes de poblaciones pediátricas también son concordantes con los de la población adulta, si bien no pueden obtenerse conclusiones sólidas de la eficacia y seguridad, por lo que debe valorarse el uso de eculizumab individualmente.

No deben tratarse pacientes con infección activa por gérmenes encapsulados o no vacunados y extremarse las precauciones en pacientes con alto riesgo de infección (neutropenia, déficit de complemento, infecciones bacterianas activas entre otras...).

Otro aspecto a tener en cuenta es que eculizumab no actúa contra la anomalía celular de la HPN. Así pues, una vez iniciado su uso, puede requerirse una administración prolongada. Además, la reducción de la hemólisis en los pacientes tratados con eculizumab aumenta las células tipo III desde una media del 28% basalmente, al 57% en la semana 26 y al 52% en la semanas 52 (comparadas con un 34% y un 36% respectivamente en los pacientes tratados con placebo). Estas células carecen de proteínas ligadas al GPI por lo que desde un punto de vista teórico podría aumentar la hemólisis al suspenderse eculizumab. Se ha notificado sin embargo la interrupción del tratamiento en 19 pacientes, sin que se asociara a hemólisis grave (16).

Así pues, y en concordancia con la actualización del 2014 del Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (11), el uso de eculizumab en HPN estaría

indicado en el tratamiento de adultos y niños con HPN y cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
2. Anemia hemolítica intravascular crónica definida por: anemia grave y LDH > 1,5 LSN, junto con síntomas clínicos debidos a anemia hemolítica.

Debería valorarse individualmente el uso de eculizumab en pacientes sin las características anteriores que presenten complicaciones graves producidas por la hemólisis como trombosis grave o trombosis de repetición bajo anticoagulación o daño tisular importante (hipertensión pulmonar o insuficiencia renal crónica clínicamente significativas, episodios repetidos de insuficiencia renal aguda, debidas a HPN, afectación de músculo liso que curse con síntomas invalidantes como dolor intenso abdominal, lumbar o espasmo esofágico que requiera de hospitalización o toma de opioides).

Esta última condición, como se ha discutido, no está basada en evidencias de alto nivel, y debemos considerarla como una recomendación basada en opiniones de expertos.

Su uso podría considerarse igualmente en pacientes embarazadas.

Los pacientes asintomáticos, especialmente aquellos con clon de HPN < 10% o aquellos con síntomas leves, no deberían ser tratados con eculizumab.

Debe vacunarse a los pacientes frente al meningococo antes de iniciar el tratamiento con eculizumab. La vacunación debe incluir protección frente a todos los serotipos disponibles.

Por último, deberá reevaluarse el beneficio del tratamiento a los 3 meses del inicio y posteriormente al menos cada 6 meses, incluido el beneficio clínico, analítico y otros aspectos como el cumplimiento terapéutico y el empleo óptimo del resto de medidas de soporte. Antes de suspenderse el tratamiento deberá evaluarse exhaustivamente el caso (11).

Sería recomendable que el uso de eculizumab quedase restringido a unidades con experiencia.

CONCLUSIÓN

Eculizumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de HPN mejorando la hemólisis, la anemia y la calidad de vida, con un perfil de seguridad manejable. Además, parece disminuir la tasa de eventos trombóticos. No existen alternativas adecuadas en pacientes con requerimientos transfusionales elevados, excepto el TCPH o los tratamientos exclusivamente de soporte no dirigidos frente al mecanismo etiopatogénico de la enfermedad.

El uso de eculizumab en HPN estaría indicado en el tratamiento de adultos con HPN y cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Requerimientos transfusionales elevados debidos a hemólisis.
2. Anemia hemolítica intravascular crónica definida por: anemia grave y LDH >1,5 LSN, junto con síntomas clínicos debidos a anemia hemolítica.

Debería valorarse individualmente el uso de eculizumab en pacientes sin las características anteriores que presenten complicaciones graves producidas por la hemólisis, como trombosis grave o trombosis de repetición bajo anticoagulación o daño tisular importante (hipertensión pulmonar o insuficiencia renal crónica clínicamente significativas, episodios repetidos de insuficiencia renal aguda debidas a HPN, afectación de músculo liso que curse con síntomas invalidantes como dolor intenso abdominal, lumbar o espasmo esofágico que requiera de hospitalización o toma de opioides).

El uso en niños y pacientes embarazadas debe valorarse individualmente.

Deberá reevaluarse el beneficio del tratamiento con frecuencia y sería recomendable que su uso quedase restringido a unidades con experiencia.

REFERENCIAS

1. Kelly R, Hill A, Arnold LM et al. Long - term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786 - 6792.
2. Orphanet. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. [citado 2014 Aug 26 Disponible en http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=447
3. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112:3099
4. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99:922
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Engl J Med* 1995; 333: 1253 - 1258.
6. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996; 348:573
7. Hillmen P, Muus P, Röth A et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, *Br J Haematol* 2013; 162(1), 62-73
8. Hill et al., 2012. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*; 120: 3472
9. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102:3587-3591.
10. The national PNH Service. Eculizumab indications for HCP [citado 2014 Aug 26 Disponible en <http://www.pnhleeds.co.uk/professionals/indication-for-treatment-with-eculizumab/>
11. Sociedad española de hematología y hemoterapia. Grupo de trabajo de la HPN de la SEHH. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2014. [citado 2014 Ag 26 Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/Guias_C1%3%ADnicas_HP_N_2014.pdf
12. Preliminary Economic analysis on eculizumab for PNH. May 2013. Technology Assessment report N 209. Pharmaceutical management agency. [citado 2014 Aug 26] Disponible en: <http://www.pharmac.health.nz/assets/tar-209-eculizumab.pdf>
13. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA et al. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol* 2012; 90: 16-24
14. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149:446
15. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* 2010 Sep;150(6):707-8
16. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111: 1840-1847



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Aitana Calvo Ferrándiz

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

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

Servicio Aragonés de Salud

Álvaro Urbano

Hematólogo. Hospital Universitari Clínic Barcelona

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras y la Asociación Española Hemoglobinuria Paroxística Nocturna han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.