

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en síndrome hemolítico urémico atípico

IPT, 62/2022. V1

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022¹

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la triada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica (1-3). La sospecha de MAT se establece ante anemia hemolítica microangiopática (no inmune), trombocitopenia o consumo de plaquetas y daño orgánico sistémico. La mayoría de los casos de SHU (aproximadamente un 90%) se asocian con la infección entérica de bacterias productoras de toxina Shiga (4), siendo la más frecuente la infección por *E. coli* serotipo O157:H7 Shiga (STEC: Shiga Toxin *Escherichia Coli*), o más raramente por otros gérmenes como *E. coli* productora de verotoxina (VTEC), dando lugar a lo que se conoce como SHU típico, ya sea STEC-SHU o VTEC-SHU. En aproximadamente un 10% de los casos, el SHU se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, por causas genéticas (variantes patogénicas) o adquiridas (anticuerpos anti-FH), que conduce al desarrollo de daño endotelial y fenómenos de MAT sistémica. Este tipo de SHU relacionado con una desregulación del complemento se denomina SHU atípico (SHUa) (3). Así, ante un cuadro clínico sugestivo de MAT, el diagnóstico de SHUa es esencialmente por exclusión, una vez se descarta un déficit de ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*) (PTT) o la infección por STEC o VTEC (STEC [VTEC]-SHU) (3).

El SHUa es una enfermedad rara, compleja, poligénica y multifactorial, en la que participan tanto factores genéticos como ambientales (5), en la que no sólo se ve afectada la función renal (uremia), sino también el sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema gastro-intestinal, sistema respiratorio e incluso la piel.

Hay pocos datos de la incidencia y prevalencia del SHUa, y es limitado el conocimiento de la epidemiología real de la enfermedad (3). La prevalencia estimada, aunque aproximada, es de 1 caso por 100.000 habitantes (3, 6, 7), con una incidencia anual de 0,5-2 casos por millón de habitantes (8) y entre un 5-25% de mortalidad (9). La mortalidad oscila entre 0,8-15% en el evento agudo (9, 10).

En un estudio multicéntrico internacional de SHUa se observó una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes de entre 0 y 18 años (3). El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad (9, 11). El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años (60% vs. 40%), y la distribución por sexos es similar (con cierta preponderancia en mujeres cuando la enfermedad aparece en la edad adulta) (11, 12).

El SHUa se caracteriza por una activación anómala del complemento que provoca lesión endotelial y activación de la

hemostasia primaria y secundaria. La afectación extrarrenal ocurre en el 20% de los casos y los órganos más comprometidos son el corazón, intestino, páncreas, pulmones y encéfalo (2). El mecanismo patogénico parece depender de un estímulo (por ejemplo, una infección respiratoria alta), que causa la activación continua de la vía alternativa del complemento en un individuo susceptible por mutaciones genéticas o anticuerpos anti-proteínas del complemento. El inicio de la clínica suele ser abrupto, aunque en un 20% de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses) con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada (3). El paciente puede presentar de forma permanente un estado inflamatorio y trombótico crónico caracterizado por la activación endotelial y plaquetaria con elevado riesgo de trombosis, insuficiencia renal crónica y otras manifestaciones graves de MAT (fenómenos isquémicos, miocardiopatía, vasculopatía difusa, manifestaciones neurológicas, entre otros). Se ha detectado la existencia de mutaciones en genes del complemento en aproximadamente un 40-60% de los pacientes con SHUa, y hasta un 10% tienen mutaciones en más de un gen (13). El curso clínico depende del componente del complemento afecto, los pacientes con mutaciones en el factor H del complemento (CFH, de las siglas en inglés), y el factor I (CFI, de las siglas en inglés) presentan un riesgo elevado de insuficiencia renal terminal o muerte en el primer episodio o tras un periodo de 3 a 5 años, mientras que los pacientes con mutaciones en la proteína cofactor de membrana (MCP) presentan un curso más favorable (11, 14). Las mutaciones en CFH, CFHR (genes relacionados al CFH), C'3 y CFB (factor B del complemento) tienen el peor pronóstico (10, 11). La mutación del CFH es la alteración genética más frecuente de SHUa primario (8, 10, 15). La tasa de recurrencia se asocia con la carga genética (16).

Previo a la comercialización de eculizumab, las opciones terapéuticas en el SHUa eran limitadas y se utilizaban medidas de soporte y plasmaféresis o infusión de plasma si esta no estaba disponible, procedimientos complejos con riesgo de complicaciones como infecciones, trombosis, reacciones alérgicas. El inconveniente más importante de este tratamiento es la moderada y variable respuesta hematológica y la mala respuesta a nivel renal que consigue, y que depende en gran medida del componente de la vía alternativa del complemento afecto (9). En casos refractarios se recurría al trasplante renal o hepático-renal (9). El riesgo de recaída tras la primera manifestación depende de la alteración genética detectada: 50% en los genes CFH o C3, o hasta el 70-90% si se afecta el gen MCP (3) y, de los pacientes que recaen, el 90% lo hace el primer año y posteriormente a este período el riesgo baja a un 20-25% (17). El riesgo de muerte o de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) a 3-5 años es del 75% en el caso de la mutación en CFH (3). El estándar de tratamiento actual del SHUa es eculizumab, que es un anticuerpo monoclonal IgG2/4K que se une a la proteína del complemento C5, y bloquea la escisión a C5a y C5b e impide la generación del complejo de ataque de membrana. La aprobación del eculizumab como tratamiento del SHUa ha mejorado la supervivencia de los pacientes con SHUa (18), que era, hasta la autorización de ravulizumab, el único tratamiento aprobado para el SHUa.

Como toda enfermedad crónica incurable, el SHUa tiene aspectos psicológicos y sociales que influyen en el curso y pronóstico de la enfermedad, por lo que es esencial un abordaje multidisciplinar que incluya las intervenciones psicosociales (19).

RAVULIZUMAB (ULTOMIRIS®)

Ravulizumab está autorizado en el tratamiento del SHUa en pacientes con peso corporal ≥ 10 kg, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC RevalMed SNS: 30 de junio de 2021.

respuesta al mismo. Esta indicación es objeto del presente informe. Ravulizumab también está autorizado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en pacientes con hemólisis y con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad y en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con eculizumab durante al menos los últimos 6 meses.

La pauta posológica recomendada de ravulizumab consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis a administrar se basan en el peso corporal del paciente (ver tabla 1) (20).

En pacientes adultos (≥ 18 años), las dosis de mantenimiento de ravulizumab se deben administrar una vez cada 8 semanas (c8s), comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de ± 7 días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab, pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada). En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y, a continuación, las dosis de mantenimiento se administran una vez c8s, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

Tabla 1: Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso (20)

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg) Día 1	Dosis de mantenimiento (mg)* Días 15, 71 y 127 (c8s)
≥ 40 a < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg
≥ 60 a < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg

* La dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga. Se administra cada 8 semanas (c8s).

Los pacientes pediátricos con un peso corporal ≥ 40 kg se tratan conforme a las recomendaciones posológicas en adultos. Las dosis basadas en el peso y los intervalos de administración para los pacientes pediátricos con un peso ≥ 10 kg y < 40 kg se muestran en la Tabla 2 (20).

Tabla 2: Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso para pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg (20)

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)*	Intervalo de administración
≥ 10 a < 20 kg	600 mg	600 mg	Cada 4 semanas
≥ 20 a < 30 kg	900 mg	2.100 mg	Cada 8 semanas
≥ 30 a < 40 kg	1.200 mg	2.700 mg	Cada 8 semanas

* La dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga.

No hay experiencia con el uso concomitante de plasmaféresis o intercambio plasmático o infusión de plasma fresco congelado (RP/PP) con ravulizumab. La administración de RP/PP puede reducir los niveles séricos de ravulizumab.

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico.

Farmacología

Ravulizumab es un anticuerpo IgG2/4K monoclonal que se une de forma específica a la proteína C5 del complemento, de forma que inhibe su escisión en C5a (la anafilatoxina proinflamatoria) y C5b (la subunidad iniciadora del complejo terminal del complemento [C5b-9]) e impide la generación de C5b-9. Ravulizumab preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos (20).

Eficacia (20, 21)

La eficacia de ravulizumab en el tratamiento del SHUa se ha puesto de manifiesto en dos ensayos clínicos de fase III, el ensayo ALXN1210-aHUS-311 (estudio 311) en adultos y el ensayo ALXN1210-aHUS-312 (estudio 312) en población pediátrica. No se han presentado estudios de dosis-respuesta. El régimen de dosis para los estudios de fase III en pacientes con SHUa se basó en modelos farmacocinéticos (PK)/farmacodinámicos (PD) y la dosis para adultos es la misma que se utilizó en los estudios para la indicación de HPN. El régimen de dosis basado en el peso de ravulizumab se diseñó para mantener las concentraciones séricas del fármaco por encima de un umbral que proporciona una inhibición completa del complemento terminal durante todo el intervalo de dosificación.

En ambos estudios (311 y 312), los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir ravulizumab o en caso de requerir tratamiento previo a la finalización del periodo de vacunación, recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes < 18 años recibieron la vacuna frente a *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* de acuerdo con las pautas del calendario de vacunación nacional y local.

En los estudios 311 y 312, los pacientes debían tener evidencia de MAT, podían haber recibido trasplante renal o diálisis, y haber presentado MAT posparto (> 3 días después del día del parto). Los criterios de exclusión para los estudios 311 y 312 fueron similares, todos los pacientes debían tener un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5%, se excluyeron pacientes con MAT causada por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o con SHU relacionado con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (SHU STEC) o relacionado con la exposición a un fármaco identificado. También se excluyeron del estudio pacientes con Test de Coombs directo positivo, pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con enfermedad meningocócica no resuelta, pacientes con infección bacteriana o sepsis (hemocultivos positivos en los 7 días previos y sin tratamiento antibiótico), embarazo o lactancia. Asimismo, se excluyeron los pacientes con trasplante de corazón, pulmón, intestino delgado, páncreas o hígado, trasplante de médula ósea/trasplante de células madre hematopoyéticas en los 6 meses previos, así como pacientes en diálisis crónica, con esclerodermia, lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido y uso previo de eculizumab (excepto para la cohorte 2 del estudio 312) u otros inhibidores del complemento, pacientes en tratamiento con inmunosupresores (sirolimus, everolimus, ciclosporina o tacrolimus), pacientes en tratamiento con rituximab en las 12 semanas previas, con administración de inmunoglobulina intravenosa en las 8 semanas previas, en tratamiento con ácido tranexámico en los 7 días previos o en tratamiento previo con terapias plasmáticas (durante 28 días o más, antes del inicio de la detección de la MAT). Además, se excluyeron pacientes con patología renal no resuelta diferente a SHUa, pacientes con antecedentes o diagnóstico de enfermedad renal genética no mediada por complemento y pacientes con SHU relacionado con defectos genéticos conocidos del metabolismo de la cobalamina C.

Ensayo clínico ALXNI210-aHUS-311 (estudio 311) en pacientes ≥ 18 años con SHUa

El estudio 311 multicéntrico de fase III, abierto, de un solo brazo con ravulizumab, actualmente en curso, se llevó a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de ravulizumab administrado por infusión intravenosa en pacientes adultos con MAT mediada por complemento, incluido el SHUa, que no habían recibido tratamiento con inhibidores del complemento. En el estudio se incluyeron pacientes adultos y adolescentes (aunque los criterios de inclusión fueron pacientes ≥ 12 años y ≥ 40 kg de peso, finalmente se incluyeron pacientes ≥ 18 años) con SHUa confirmado y evidencia de MAT (trombocitopenia, hemólisis y trastornos renales) mediada por complemento. También se incluyeron pacientes con inicio de MAT posparto (>3 días después del parto). Todos los pacientes debían ser *naïve* para el tratamiento con inhibidores del complemento. Los pacientes recibieron ravulizumab durante un mínimo de 26 semanas (periodo de evaluación inicial), hasta un máximo de 4,5 años.

Durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, los pacientes recibieron una dosis de carga de ravulizumab basada en el peso el día 1, seguida de un tratamiento de mantenimiento el día 15. Las dosis de carga y de mantenimiento se basaron en el peso corporal del paciente registrado en los días de decisión del régimen de dosis.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta completa en la MAT en la semana 26 [definida como la normalización de los parámetros hematológicos (recuento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/l$ y LDH ≤ 246 U/l) y la mejora de la función renal (definida como una reducción $\geq 25\%$ de la creatinina sérica basal)]. Los pacientes debían presentar todos los criterios de respuesta completa para la MAT en dos evaluaciones separadas obtenidas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia. Se consideró que el paciente era respondedor si cumplía todos los criterios de respuesta en los 28 días previos a la evaluación del día 183, siendo el valor de referencia el promedio de los valores antes de la primera dosis de ravulizumab. Para los pacientes en diálisis al inicio del estudio, el primer valor de creatinina válido utilizado como valor de referencia fue la primera evaluación ≥ 6 días después de la diálisis y no se calculó la creatinina basal en pacientes que recibieron diálisis durante todo el período de evaluación inicial de 26 semanas.

Las variables secundarias principales fueron: el tiempo hasta la respuesta completa de la MAT, la respuesta completa de la MAT a lo largo del tiempo, necesidad de diálisis (para pacientes que requieren diálisis dentro de los 5 días previos al inicio del tratamiento con ravulizumab), y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) con los valores de la TFGe (mejora, estable/sin cambios o empeoramiento), normalización hematológica, aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dl y cambios en la calidad de vida, todos ellos respecto a la situación basal.

Se incluyeron 58 pacientes con SHUa confirmado, pero 2 pacientes fueron excluidos del análisis por diagnóstico final de SHU STEC, por lo que finalmente se incluyeron 56 pacientes (población por intención de tratar modificada). La mediana de edad de los pacientes fue de 40,1 años (rango: 19,5-76,6), un 19,6% tenían entre 18 y 29 años, un 30,4% de 30 a 39 años, un 26,8% de 40 a 49 años y un 23,2% eran mayores de 50 años. Las características demográficas y basales de los 56 pacientes adultos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 3. El 72,2% de los pacientes presentaban insuficiencia renal estadio 5, el 93% presentaban signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, cerebrales, gastrointestinales, cutáneos y músculoesqueléticos) o síntomas del SHUa, el 51,8% estaban en diálisis relacionado con insuficiencia renal causada por SHUa y el 53,6% presentaban criterios de MAT en

el día 1 según los resultados del laboratorio central [plaquetas $< 150.000/\mu l$ (mediana $95,25 \times 10^9/l$), LDH $\geq 1,5 \times$ límite superior de normalidad [LSN] (mediana 508 U/l), hemoglobina \leq límite inferior de normalidad [LIN] (mediana 8,5 g/dl), creatinina sérica \geq LSN (mediana de aclaramiento de creatinina o TFGe de 10 ml/min/ $1,73$ m²)]. Un 14,3% de los pacientes había recibido trasplante renal previo, si bien ninguno estaba relacionado con SHUa.

Tabla 3: Características basales en el estudio en adultos (20)

Parámetro	Estadística	Ravulizumab (N = 56)
Edad en el momento de la primera perfusión (años)	Media (DE) Mín., máx.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Sexo	n (%)	19 (33,9)
Raza ^a	n (%)	
Asiáticos		15 (26,8)
Blancos		29 (51,8)
Otros		12 (21,4)
Antecedentes de trasplante	n (%)	8 (14,3)
Plaquetas ($10^9/l$) en sangre	n Mediana (mín., máx.)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobina (g/l) en sangre	n Mediana (mín., máx.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) sérica	n Mediana (mín., máx.)	56 508,00 (229,5; 3249)
TFGe (ml/min/ $1,73$ m ²)	n (%) Mediana (mín., máx.)	55 10,00 (4; 80)
Pacientes en diálisis	N (%)	29 (51,8)
Pacientes después del parto	N (%)	8 (14,3)

Nota: los porcentajes se basan en el número total de pacientes.
Abreviaturas: SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo.

En el primer análisis intermedio, en 30 de los 56 pacientes (53,6%) se observó respuesta completa para la MAT (variable principal) en el periodo de evaluación inicial de 26 semanas. Además de los 30 pacientes que lograron una respuesta completa para la MAT, otros 19 pacientes lograron 1 o 2 de los componentes de la respuesta completa para la MAT, incluidos 11 pacientes que tenían normalización de plaquetas y LDH y 3 pacientes que tenían normalización tanto del recuento de plaquetas como mejora de la creatinina sérica. En 47 pacientes (83,9%) se normalizó el recuento de plaquetas, en 43 (76,8%) se normalizó la LDH y en 33 (58,9%) mejoró la función renal, como se muestra en la tabla 4. La respuesta completa para la MAT se alcanzó tras una mediana de 86 días (de 7 a 169 días). Se observó un aumento del número medio de plaquetas rápidamente después del inicio del tratamiento con ravulizumab, que se incrementó de $118,52 \times 10^9/l$ al inicio a $240,34 \times 10^9/l$ en el día 8, y permaneció en un valor superior a $227 \times 10^9/l$ en todas las visitas posteriores en el periodo de evaluación inicial de 26 semanas. Igualmente, el valor medio de LDH disminuyó con respecto al valor inicial durante los 2 primeros meses de tratamiento y esta disminución se mantuvo durante todo el periodo de 26 semanas.

Tabla 4: Respuesta completa para la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa para la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (estudio 311) (20)

	Total	Presenta respuesta	
		n	Proporción (IC del 95 %)*
Respuesta completa para la MAT	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componentes de la respuesta completa para la MAT			
Normalización del número de plaquetas	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalización de los niveles de LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Mejoría $\geq 25\%$ en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalización hematológica	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

a Los IC del 95 % para la proporción se basaron en el método de aproximación asintótica de Gauss con corrección por continuidad.

b La normalización hematológica incluye la normalización del recuento de plaquetas y LDH.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

En el segundo análisis intermedio con fecha de corte del 2 de julio de 2019, otros cuatro pacientes presentaron una respuesta completa para la MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas (con una respuesta completa para la MAT en los días 169, 302, 401 y 407), con lo cual se obtuvo una respuesta completa global para la MAT en 34 de los 56 pacientes (60,7%; IC 95%: 47,0%-74,4%). La respuesta de los componentes individuales aumentó a 48 (85,7%; IC 95%: 75,7%-95,8%) pacientes para la normalización del número de plaquetas, a 47 (83,9%; IC 95%: 73,4%-94,4%) pacientes para la normalización de los niveles de LDH, y a 35 (62,5%; IC 95%: 48,9%-76,1%) pacientes para la mejoría de la función renal. En la tabla 5 se muestran los resultados del segundo análisis intermedio.

Tabla 5. Respuesta completa para la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa para la MAT del final del estudio (ALXN1210-aHUS-311) (21)

	Total	Responder	
		n	Proporción (95% CI) ^(a)
Complete TTR Response	56	34	0.607 (0.470, 0.744)
Components of Complete TTR Response			
Platelet Count Normalization	56	48	0.857 (0.757, 0.958)
LDH Normalization	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
$\geq 25\%$ Improvement in Serum Creatinine From Baseline	56	35	0.625 (0.489, 0.761)
Hematologic Normalization	56	45	0.804 (0.691, 0.917)

The criteria for Complete TTR Response are:

1. Normalization of platelet count.

2. Normalization of LDH.

3. $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline.

Patients must meet all Complete TTR Response criteria concurrently, and each criterion must be met at 2 separate assessments obtained at least 4 weeks (28 days) apart, and any measurement in between.

The proportion of complete TTR response is based on the responders among treated patients. The numerator is the number of patients achieving complete TTR response through data-cut or end of study, and the denominator is the number of patients in the FAS.

(a) 95% confidence intervals (95% CIs) for the proportion are based on the asymptotic Gaussian approximation method with a continuity correction.

Hematologic normalization includes normalization of platelet count and normalization of LDH.

Platelet values obtained from the day of a blood transfusion of platelets through 7 days after the transfusion are excluded from all analyses.

All serum creatinine values obtained while a patient is on dialysis are excluded from all analyses. When a patient is on dialysis at baseline, then the first valid creatinine value to be used as the baseline value is the first assessment ≥ 6 days post-dialysis. If a patient is on dialysis during the entire 26 week Initial Evaluation Period, then the baseline creatinine is not calculated.

Se realizó un análisis de sensibilidad preespecificado para evaluar la respuesta completa para la MAT modificada. Esta modificación se realizó solo en los pacientes que estaban en diálisis al inicio del estudio. Para estos pacientes, el criterio que requería una mejora desde el inicio $\geq 25\%$ en la creatinina sérica fue reemplazado por un cambio post-basal en el estado de diálisis (de requerir diálisis al inicio del estudio a no necesitar más diálisis) durante al menos 4 semanas, en tanto que la definición de respuesta completa para MAT siguió siendo la misma para el resto de pacientes. En el periodo inicial de 26 semanas, se observó una respuesta completa modificada para la MAT en 32 de los 56 pacientes (57,1%; IC 95%: 43,3%-71,0), en 47 (83,9%) se normalizó el recuento de plaquetas, en 43

(76,8%) se normalizó la LDH y en 35 (62,5%) mejoró la función renal.

La función renal se evaluó mediante la TFGe. El valor medio de TFGe al inicio del estudio fue de 15,86 ml/min/1,73 m². Se observó una mejora el día 15 (media: 30,63 ml/min/1,73 m²). La TFGe media fue de 48,2 ml/min/1,73 m² el día 85 y de 51,83 ml/min/1,73 m² al final del periodo de evaluación inicial (día 183). El valor medio de TFGe al inicio del estudio entre los 8 pacientes con trasplante renal fue de 14,81 ml/min/1,73 m². De forma similar a la población general, se observó una mejora en el día 15 (media: 23,29 ml/min/1,73 m²). La TFGe media fue de 28,29 ml/min/1,73 m² para el día 85 y de 29,00 ml/min/1,73 m² al final del periodo de evaluación inicial (día 183).

La mayoría de los pacientes del estudio presentaban ERC en estadio 4 o 5 (88,9%). Para los 47 pacientes con datos disponibles en el día 183, 32 pacientes (68,1%) tuvieron una mejoría de la insuficiencia renal: 6 pacientes mejoraron en 5 estadios (es decir, desde la ERC terminal hasta la función renal normal), 7 pacientes mejoraron en 4 estadios, 5 pacientes mejoraron en 3 estadios, 4 pacientes mejoraron en 2 estadios y 10 pacientes mejoraron en un estadio. Dos pacientes experimentaron un empeoramiento de la ERC. De los pacientes que presentaban ERC en estadio 5, un 67,6% (23/34) mostró una mejoría de uno o más estadios de ERC. El estadio de la ERC siguió mejorando después de alcanzar una respuesta completa para la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (en 19 de los 30 pacientes que tuvieron una respuesta completa para la MAT).

Diecisiete (58,6%) de los 29 pacientes en diálisis al inicio pudieron interrumpirla, 20 pacientes (35,7%) permanecieron sin diálisis y 7 iniciaron diálisis después del inicio del tratamiento; 6 de estos 7 pacientes requirieron diálisis hasta la última visita de seguimiento disponible. En la tabla 6 se muestran los resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio 311.

Tabla 6: Variables secundarias de eficacia del estudio 311 (20)

Parámetros	Estudio ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Valor observado (n = 48)	Cambio con respecto al valor basal (n = 48)
Parámetros hematológicos para la MAT, día 183		
Plaquetas (10 ⁹ /L) en sangre		
Media (DE)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (U/L) sérica		
Media (DE)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Aumento de la hemoglobina ≥ 20 g/L con respecto al valor basal con resultado confirmatorio durante el periodo de evaluación inicial		
m/n		40/56
Proporción (IC del 95 %)**		0,714 (0,587; 0,842)
Cambio en el estadio de la ERC con respecto a la situación basal, día 183		
Mejoría ^a		
m/n		32/47
Proporción (IC del 95 %)*		0,681 (0,529; 0,809)
Empeoramiento ^b		
m/n		2/13
Proporción (IC del 95 %)*		0,154 (0,019; 0,454)
FGGe (ml/min/1,73 m ²), día 183	Valor observado (n = 48)	Cambio con respecto al valor basal (n = 47)
Media (DE)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Nota: n es el número de pacientes con datos disponibles para una evaluación específica en la visita del día 183; m es el número de pacientes que cumplen un criterio específico. El estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según la estadificación de la ERC de la *National Kidney Foundation*. El estadio 5 se considera la peor categoría, mientras que el estadio 1 es la mejor categoría. El valor basal se obtiene a partir del último valor de FGe disponible antes de comenzar el tratamiento.

Mejoría/empeoramiento: en comparación con el estadio de la ERC en la situación basal.

* Los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se basan en los límites de confianza exactos mediante el método de Clopper-Pearson.

a Se excluyen los pacientes con ERC en estadio 1 al inicio, ya que no es posible que mejoren.

b Se excluyen los pacientes en estadio 5 al inicio, ya que no pueden empeorar.

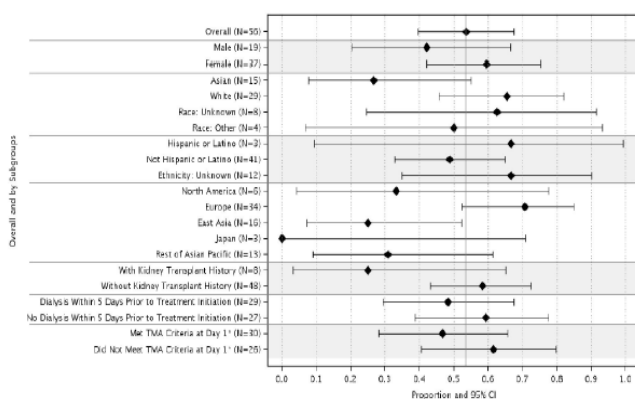
Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

En cuanto a los resultados de calidad de vida, la puntuación media del cuestionario FACIT-Fatiga fue de 24,03 puntos antes del tratamiento para los 51 pacientes con datos disponibles y fue de 19,15 puntos en la semana 26 para los 44 pacientes con datos disponibles. En este cuestionario se observó una mejora ≥ 3 puntos en 37 (84,1%) de los 44 pacientes con datos disponibles en el día 29. La puntuación media basal del cuestionario EQ-5D-3L fue de 0,48 para los 53 pacientes con datos disponibles. Se observó una mejora en la puntuación EQ-5D-3L con el tiempo durante el período de evaluación inicial y, en la semana 26, los 46 pacientes con datos disponibles tuvieron un cambio promedio desde el inicio de +0,22.

Análisis de subgrupos

La tasa de respuesta completa para la MAT fue consistente en todos los subgrupos evaluados en comparación con la población total (53,6%), con la excepción de pacientes asiáticos (4/15, 26,7%) y pacientes tratados en el este de Asia (4/16, 25,0%) que alcanzaron una respuesta completa para la MAT menor en comparación con la población total; también un porcentaje menor de pacientes con antecedentes de trasplante renal alcanzaron una respuesta completa para la MAT (2/8, 25,0%) en comparación con los pacientes no trasplantados (28/48, 58,3%). Aunque no fue un subgrupo preespecificado en el protocolo, 7 de los 8 pacientes con MAT postparto lograron una respuesta completa para la MAT en el día 43. En la Figura 1 se muestra el Forest-plot del análisis de subgrupos para la variable principal del estudio (respuesta completa para la MAT) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas.

Figura 1. Forest-plot del análisis de subgrupos del estudio 311 para la variable principal del estudio (respuesta completa para la MAT) durante el período de evaluación inicial de 26 semanas (21)



* Based on central laboratory results. TMA criteria at Day 1 included platelet count $< 150,000/\mu\text{L}$, LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$, hemoglobin $\leq \text{LLN}$, and serum creatinine level $\geq \text{ULN}$ (or required dialysis for acute kidney injury).
Abbreviations: CI = confidence interval; LLN = lower limit of normal; TMA = thrombotic microangiopathy; ULN = upper limit of normal.

Ensayo clínico ALXN1210-aHUS-312 (estudio 312) en pacientes pediátricos con SHUa

La eficacia de ravulizumab en pacientes pediátricos con SHUa, se evaluó en el estudio 312, de fase III, multicéntrico, de un solo brazo y de 26 semanas de duración. En el estudio hubo 2 cohortes de pacientes < 18 años y peso ≥ 5 kg, la Cohorte 1 fueron pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento y la Cohorte 2 fueron pacientes que habían recibido tratamiento previo con eculizumab.

Durante el período de evaluación inicial de 26 semanas, los pacientes recibieron una dosis de carga de ravulizumab basada en el peso del día 1, seguido de un tratamiento de mantenimiento con ravulizumab en el día 15 y cada 8 semanas en adelante para pacientes con un peso ≥ 20 kg, o cada 4 semanas para pacientes con

un peso < 20 kg. En la tabla 7 se muestra el régimen de dosificación de ravulizumab basado en el peso del paciente.

Tabla 7: Régimen de dosificación de ravulizumab basado en el peso del paciente (21)

Body Weight	Loading Dose (mg)	Maintenance Dose (mg)	Dosing Interval
≥ 5 to < 10 kg	600	300	q4w
≥ 10 to < 20 kg	600	600	q4w
≥ 20 to < 30 kg	900	2100	q8w
≥ 30 to < 40 kg	1200	2700	q8w
≥ 40 to < 60 kg	2400	3000	q8w
≥ 60 to < 100 kg	2700	3300	q8w
≥ 100 kg	3000	3600	q8w

Abbreviations: q4w = every 4 weeks; q8w = every 8 weeks.

La variable principal de la cohorte 1 del estudio fue la respuesta completa para la MAT a la semana 26: normalización de los parámetros hematológicos (número de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ y LDH ≤ 246 U/l) y mejoría $\geq 25\%$ de la creatinina sérica basal. Los pacientes debían cumplir los criterios de respuesta completa para la MAT en dos evaluaciones realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia. Las variables secundarias fueron el tiempo para obtener la respuesta MAT completa (sólo en la cohorte 1) y duración de la respuesta MAT completa (sólo en la cohorte 1), elevación de la hemoglobina basal ≥ 2 g/dl (sólo en la cohorte 1), en dos evaluaciones realizadas con al menos 4 semanas (28 días) de diferencia. Otras variables secundarias fueron necesidad de diálisis, modificación en la TFGe, modificación de los parámetros hematológicos (plaquetas, LDH, hemoglobina), cambio de estadio de ERC respecto al valor basal y calidad de vida (QoL) evaluada por el cuestionario FACIT-Fatiga para pediatría (*Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) en pacientes con edad ≥ 5 años.

El peso medio en la situación basal en la Cohorte 1 fue de 22,2 kg; la mayoría de los pacientes presentaban peso basal entre ≥ 10 y < 20 kg. La mayoría de los pacientes (72,2%) presentaba signos extrarrenales (cardiovasculares, pulmonares, del sistema nervioso central, gastrointestinales, cutáneos y del músculo esquelético) o síntomas del SHUa antes del inicio del tratamiento. El 33,3% de los pacientes (n = 6) al inicio presentaba ERC en estadio 5. En la Cohorte 2 el peso medio basal fue de 41,6 kg, la mayoría de los pacientes presentaban peso basal entre ≥ 40 y < 60 kg. En la Tabla 8 se presentan las características basales de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio 312 a fecha de corte de datos de 16 de octubre de 2019.

Tabla 8: Características demográficas y basales de los pacientes en el estudio ALXN1210-aHUS-312 (16 de octubre de 2019) (20)

Parámetro	Estadística	Ravulizumab (Sin tratamiento previo, N = 18)	Ravulizumab (Cambio, N = 10)
Categoría de edad en el momento de la primera perfusión (años)	n (%)		
Nacimiento a <2 años		2 (11,1)	1 (10,0)
2 a <6 años		9 (50,0)	1 (10,0)
6 a <12 años		5 (27,8)	1 (10,0)
12 a <18 años		2 (11,1)	7 (70,0)
Sexo	n (%)		
Hombre		8 (44,4)	9 (90,0)
Raza ^a	n (%)		
Indios estadounidenses o nativos de Alaska		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiáticos		5 (27,8)	4 (40,0)
Negros o estadounidenses de raza negra		3 (16,7)	1 (10,0)
Blancos		9 (50,0)	5 (50,0)
Desconocidos		1 (5,6)	0 (0,0)
Antecedentes de trasplante	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Plaquetas (10 ⁹ /l) en sangre	Mediana (min., máx.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobina (g/l)	Mediana (min., máx.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/l)	Mediana (min., máx.)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
FGe (ml/min/1,73 m ²)	Mediana (min., máx.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Necesitaba diálisis al inicio	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Nota: los porcentajes se basan en el número total de pacientes.

a Para los pacientes pueden seleccionarse múltiples razas.

Abreviaturas: SHUa = síndrome hemolítico urémico atípico; FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; máx. = máximo; mín. = mínimo.

A fecha de corte de datos de 16 de octubre de 2019, se habían incluido en el estudio 18 pacientes de la Cohorte 1 y 10 pacientes de la Cohorte 2 hasta la semana 26, con edades comprendidas entre los 10 meses y los 17 años. Se hizo seguimiento hasta la semana 52 a todos los pacientes de la Cohorte 1 y a 4 pacientes de la Cohorte 2.

En la Cohorte 1, se observó respuesta completa para la MAT en 14 (77,8%) de los 18 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. La respuesta completa para la MAT durante el período de evaluación inicial se obtuvo tras una mediana de tiempo de 30 días (rango de 15 a 97 días). Todos los pacientes que presentaron respuesta completa para la MAT la mantuvieron durante el periodo de evaluación inicial, con mejoría de la función renal y aumento del número medio de plaquetas de 60,50 × 10⁹/l al inicio a 296,67 × 10⁹/l en el día 8, y permaneció en un valor medio superior a 296 × 10⁹/l en todas las visitas posteriores en el periodo de evaluación inicial (26 semanas). Los 6 pacientes que precisaban diálisis al entrar en el estudio pudieron interrumpirla; 5 de ellos ya habían dejado de dializarse en el día 43. Ningún paciente inició diálisis durante el estudio. La mayoría de los pacientes (15/17) mejoraron en uno o más estadios de la ERC al final de la semana 26 (día 183); 14 pacientes mejoraron en dos o más estadios. En las tablas 9 y 10 se muestran los resultados de las variables de eficacia de la Cohorte 1 en la semana 26.

Tabla 9: Respuesta completa para la MAT y análisis de los componentes de la respuesta completa para la MAT durante el periodo de evaluación inicial de 26 semanas (estudio 312; cohorte 1) (20)

	Total	Presenta respuesta	
		n	Proporción (IC del 95 %) ^a
Respuesta completa para la MAT	18	14	0,778 (0,524; 0,936)
Componentes de la respuesta completa para la MAT			
Normalización del número de plaquetas	18	17	0,944 (0,727; 0,999)
Normalización de los niveles de LDH	18	16	0,889 (0,653; 0,986)
Mejoría ≥25 % en los niveles séricos de creatinina con respecto al valor basal	18	15	0,833 (0,586; 0,964)
Normalización hematológica	18	16	0,889 (0,653; 0,986)

Nota: un paciente se retiró del estudio después de recibir dos dosis de ravulizumab.

a Los IC del 95 % para la proporción se basaron en el método de aproximación asintótica de Gauss con corrección por continuidad.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

La normalización hematológica incluye la normalización del recuento de plaquetas (≥ 150 × 10⁹/l) y la normalización de LDH (≤246 U/l).

Tabla 10: Variables secundarias de eficacia de la cohorte 1 del estudio 312 (20)

Parámetros	Estudio ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Parámetros hematológicos para la MAT, día 183	Valor observado (n = 17)	Cambio con respecto al valor basal (n = 17)
Plaquetas (10 ⁹ /l) en sangre		
Media (DE)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
LDH (U/l) sérica		
Media (DE)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediana	247,00	-1851,50
Aumento de la hemoglobina ≥20 g/l con respecto al valor basal con resultado confirmatorio durante el periodo de evaluación inicial		16/18
m/N		0,889 (0,653; 0,986)
Proporción (IC del 95 %) ^a		
Cambio en el estadio de la ERC con respecto a la situación basal, día 183		
Mejoría ^b		15/17
m/n		0,882 (0,636; 0,985)
Proporción (IC del 95 %) ^a		
Empeoramiento ^b		0/11
m/n		0,000 (0,000; 0,285)
Proporción (IC del 95 %) ^a		
FGe (ml/min/1,73 m ²), día 183	Valor observado (n = 17)	Cambio con respecto al valor basal (n = 17)
Media (DE)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Nota: n es el número de pacientes con datos disponibles para una evaluación específica en la visita del día 183; m es el número de pacientes que cumplen un criterio específico. El estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según la estadificación de la enfermedad renal crónica de la *National Kidney Foundation*. El estadio 1 se considera la mejor categoría, mientras que el estadio 5 es la peor categoría. El valor basal se obtiene a partir del último valor de FGe disponible antes de comenzar el tratamiento.

Mejoría/empeoramiento: en comparación con el estadio de la enfermedad renal crónica en la situación basal.

* Los intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) se basan en los límites de confianza exactos mediante el método de Clopper-Pearson.

a Se excluyen los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 1 al inicio, ya que no es posible que mejoren.

b Se excluyen los pacientes en estadio 5 al inicio, ya que no pueden empeorar.

Abreviaturas: FGe = filtración glomerular estimada; LDH = lactato deshidrogenasa; MAT = microangiopatía trombótica.

A fecha de corte de datos del 16 de octubre de 2019, 3 pacientes adicionales tuvieron una respuesta completa para MAT que se confirmó después del periodo de evaluación inicial de 26 semanas (respuesta completa para MAT en los días 291, 297 y 353); por lo tanto, 17 de 18 pacientes pediátricos (94,4%; IC 95%:72,7%-99,9%) tuvieron respuesta completa para la MAT.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad utilizando la versión modificada de la respuesta completa para la MAT en pacientes en diálisis al inicio del estudio y se observó respuesta completa para la MAT en la mayoría los pacientes (71,4%; IC 95%: 41,9%-91,6%).

En cuanto a los resultados de calidad de vida evaluados con el cuestionario FACIT-Fatiga pediátrica, los 8 pacientes tratados que tenían más de 5 años de edad, presentaron una mejora media (DE) en la puntuación de 18,91 puntos (14,988) en comparación con el valor inicial y 3 (37,5%) de 8 pacientes tuvieron una mejora de al menos 3 puntos desde el inicio en el día 8, 7 (87,5%) pacientes tuvieron una mejora de al menos 3 puntos desde el inicio en el día 29, y los 8 pacientes tuvieron una mejora de al menos 3 puntos desde la situación basal hasta el día 71.

En la Cohorte 2, a fecha de corte de datos del 16 de octubre de 2019, 10 pacientes con diagnóstico confirmado de SHUa y signos de MAT que habían recibido tratamiento con eculizumab al menos en los 90 días previos y con evidencia clínica de respuesta (es decir, LDH <1,5 veces el LSN y recuento de plaquetas ≥150 000/μl, y

TFGe >30 ml/min/1,73 m²), pasaron a recibir ravulizumab. Ningún paciente era refractario a eculizumab. Los pacientes de esta cohorte eran principalmente adolescentes, con una edad media de 11 años y con parámetros estables para la MAT. En estos pacientes, el cambio de eculizumab a ravulizumab permitió mantener el control de la enfermedad, con parámetros hematológicos y renales estables, sin repercusión evidente en la seguridad.

En las tablas 11 y 12, se muestran las características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes de la Cohorte 2.

Tabla 11: Características demográficas y basales de la cohorte 2 del estudio 312 (21)

Variable	Cohort 2 Patients (N = 10)
Age (years) at first infusion	
Mean (SD)	11.0 (4.97)
Mediana (min, max)	12.5 (1.2, 15.5)
Age (years) at first infusion category, n (%)	
Birth to < 2 years	1 (10.0)
2 to < 6 years	1 (10.0)
6 to < 12 years	1 (10.0)
12 to < 18 years	7 (70.0)
Sex, n (%)	
Male	9 (90.0)
Female	1 (10.0)
Race, n (%) ^a	
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)
Asian	4 (40.0)
Black or African American	1 (10.0)
White	5 (50.0)
Unknown	0 (0.0)
Weight (kg) at first infusion	
Mean (SD)	41.6 (19.01)
Mediana (min, max)	47.8 (8.82, 69)

Note: Data as of 16 Oct 2019.

^a Patients can have multiple races selected.

Abbreviations: max = maximum; min = minimum.

Tabla 12: Características de la enfermedad de la cohorte 2 del estudio 312 (21)

Parameter	Cohort 2 Patients (N = 10)
Extra-renal signs or symptoms of aHUS, n (%)	
Any	1 (10.0)
Cardiovascular	1 (10.0)
Pulmonary	0 (0.0)
Central nervous system	0 (0.0)
Gastrointestinal	0 (0.0)
Skin	0 (0.0)
Skeletal muscle	0 (0.0)
Dialysis within 3 days of baseline, n (%)	0 (0.0)
History of transplant, n (%)	1 (10.0)
Baseline CKD stage, n (%)	
1	8 (80.0)
2	1 (10.0)
3A	1 (10.0)
3B	0 (0.0)
4	0 (0.0)
5	0 (0.0)
Platelets (10 ⁹ /L)	
Mean (SD)	287.90 (74.506)
Mediana (min, max)	281.75 (207, 415.5)
Hemoglobin (g/L)	
Mean (SD)	131.50 (11.311)
Mediana (min, max)	132.0 (114.5, 148)
LDH (U/L) serum	
Mean (SD)	219.40 (56.850)
Mediana (min, max)	206.5 (138.5, 356)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	
Mean (SD)	104.90 (29.545)
Mediana (min, max)	99.75 (34, 136.5)

Note: Data as of 16 Oct 2019.

Seguridad (20, 21)

El perfil de seguridad de ravulizumab en SHUa se basa principalmente en los datos de 58 pacientes adultos del estudio 311 y 16 pacientes pediátricos del estudio 312 (cohorte 1). En total 74 pacientes (52,9 pacientes-año de exposición) recibieron al menos una dosis de ravulizumab hasta la semana 26 para el tratamiento del SHUa, si bien, sólo 62 pacientes completaron las 26 semanas de tratamiento (49 pacientes [84,5%] en el estudio 311 y 13 (81,3%) en el estudio 312). Los pacientes presentaban evidencia de MAT (trombocitopenia, hemólisis y daño renal) y no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento. La mediana de

duración del tratamiento en los pacientes adultos del estudio 311 fue de 262,5 días (rango: 4 a 568 días) y en los pacientes pediátricos del estudio 312 fue de 183,0 días (rango: 7 a 186 días), con una mediana de 6 infusiones (rango: 1-11). El régimen de dosificación de ravulizumab se basó en el peso. La mediana del peso corporal basal fue de 67,5 kg en adultos y de 16,7 kg en pacientes pediátricos. Los pacientes adultos con un peso corporal <40 kg o pediátricos con un peso <5 kg no participaron en los estudios. La mediana de edad de la población agrupada de seguridad fue de 34,8 años (rango: 0,9-77,1), con un 12% (n = 9) ≥ 65 años. Con respecto a la población pediátrica, los datos de seguridad son limitados para el subgrupo de pacientes <2 años. En cuanto a las características basales de la enfermedad, el 57% de los pacientes en el estudio 311 y el 37,5% en el estudio 312, recibieron diálisis al inicio y 9 pacientes (8 adultos y un paciente pediátrico) tenían antecedentes de trasplante renal. Cuarenta y ocho (82,8%) pacientes recibieron previamente plasmaféresis/infusión de plasma. Nueve (15,5%) pacientes en el estudio 311 y 3 (18,8%) en el estudio 312, suspendieron el tratamiento; 3 (5,2%) y uno (6,3%), respectivamente, lo suspendieron por acontecimientos adversos (AA).

Prácticamente todos los pacientes tratados con ravulizumab presentaron AA: 100% en el estudio 311 y 93,8% en el estudio 312, pero sólo en un 34,5% y 50%, respectivamente, se consideraron relacionados con el tratamiento. Los AA más frecuentes (≥20%) en la población agrupada de seguridad fueron cefalea (33,8%), diarrea (28,4%), vómitos (25,7%), hipertensión (23,0%) y pirexia (20,3%). La pirexia, nasofaringitis y estreñimiento fueron más frecuentes en la población pediátrica (31,3%, 18,8% y 25%, respectivamente), mientras que los gastrointestinales como la diarrea, los vómitos y las náuseas, la cefalea y la artralgia fueron más frecuentes en pacientes adultos (31,0%, 25,9%, 22,4%, 36,2%, 17,2%, respectivamente). La mayoría de los AA fueron de grado 1 o 2.

Los AA de grado 3, 4 y 5 se informaron en el 53,4%, 24,1% y 5,2% de los pacientes del estudio 311, respectivamente y en el 18,8%, 6,3% y 0% del estudio 312, respectivamente. Los AA de grado 3 más frecuentes en adultos fueron la hipertensión (7 [12%]) e infección del tracto urinario (5 [9%]). La enfermedad renal en estadio terminal fue el único AA de grado 4 informado en más de un paciente.

Un 51,7% de los pacientes del estudio 311 y un 50% de los pacientes del estudio 312, presentaron algún AA grave (AAG), de los que en un 3,4% y 18,8%, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento. En ambos estudios, los AAG más frecuentes fueron las infecciones (11 [19%] pacientes adultos y 4 [25%] pacientes pediátricos) e hipertensión (5,4%; 4 pacientes) con una tasa de exposición ajustada de 11,3 eventos/100 pacientes-año. La mayoría de las infecciones graves no se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio. Las infecciones graves fueron más frecuentes en pacientes pediátricos. Las infecciones graves en al menos dos pacientes fueron neumonía (3 [4,1%]), pielonefritis por *Escherichia*, shock séptico e infección del tracto urinario (2 [2,7%], cada uno) y hubo dos AAG infecciosos con desenlace mortal (2 pacientes con shock séptico en el estudio 311) aunque éstas no se relacionaron con el tratamiento. No se notificaron casos de *Aspergillus* en los estudios de SHUa con ravulizumab. El análisis de todos los datos disponibles del periodo de extensión hasta la fecha de corte de los datos para el estudio 311 sugiere que las tasas de exposición ajustadas para los AAG disminuyeron con el tiempo y un patrón similar en el estudio 312 (la tasa ajustada por exposición de AAG disminuyó de 131,5 eventos/100 pacientes-año en el primer periodo de 6 meses del estudio a 73,0 eventos/100 pacientes-año en el segundo periodo de 6 meses del estudio y 96,9 eventos/100 pacientes-año después de 12 meses de tratamiento con ravulizumab).

Entre los AA de especial interés, el riesgo más importante asociado con la inhibición del componente 5 del complemento (C5) es una mayor susceptibilidad a las infecciones causadas por *Neisseria meningitidis*. A fecha de corte de datos, no se habían informado infecciones meningocócicas en los estudios 311 y 312, ni infecciones causadas por otras *Neisseria sp.* Se informaron infecciones graves en 15 pacientes (20,3%) en los 2 estudios, 4,1% neumonía, 2,7% pielonefritis por *Escherichia*, 2,7% shock séptico y 2,7% infección del tracto urinario. Las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron en 2 pacientes (3,4%) del estudio 311, que no ocasionaron la interrupción del tratamiento y se resolvieron durante el estudio. No se notificaron reacciones relacionadas con la infusión en el estudio 312.

Fallecieron 4 pacientes en el estudio 311 y ninguno en el estudio 312, a fecha de corte de datos. Un paciente falleció por trombosis arterial cerebral previa al inicio del tratamiento; las otras 3 muertes (5,2%), 2 por shock séptico y una por hemorragia intracraneal, se produjeron durante el tratamiento pero ninguna de ellas se relacionó con el ravulizumab.

De acuerdo con la patogenia de la enfermedad, al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes tenían niveles bajos de hemoglobina y recuento de plaquetas, y niveles elevados de LDH, creatinina sérica y proteína en orina. En ambos estudios, los parámetros hematológicos, renales (creatinina sérica y TFG_e), hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa) o de coagulación no mostraron cambios clínicamente importantes a lo largo del tiempo que pudieran sugerir algún problema de seguridad o empeoramiento de la enfermedad asociada con el tratamiento con ravulizumab.

Cuatro pacientes (5,4%) en los 2 estudios tuvieron AA que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio (tasa ajustada a la exposición de 9,4 eventos/100 pacientes-año), 3 pacientes adultos por anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune y hemorragia intracraneal y un paciente pediátrico por crisis hipertensiva y anemia.

Se han observado complicaciones de MAT tras la interrupción del tratamiento con eculizumab en pacientes con SHUa. No se dispone de datos con ravulizumab.

El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En ambos estudios, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó el día 1, día 71, día 127 y día 183 o en la visita de finalización del estudio, si ocurría antes. En el estudio 311, 18 pacientes (31,6%) fueron positivos para anticuerpos antifármaco (ADA, de las siglas en inglés) al inicio del estudio (pretratamiento), mientras que después del tratamiento, se observaron 2 muestras positivas para ADA. En el estudio 312, 12 (75%) pacientes fueron ADA positivos al inicio del estudio (pretratamiento) y no hubo resultados positivos de ADA después del tratamiento con ravulizumab. Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con AA.

Los análisis de subgrupos se basaron en el grupo de edad, sexo, grupo de peso corporal, región geográfica, raza, antecedentes de trasplante de riñón y diálisis al inicio del estudio, pero el tamaño de la muestra limitado no permite obtener conclusiones sólidas. El perfil de seguridad parece ligeramente peor para los pacientes de menos de 2 años, aunque los datos son muy limitados, pues solo 4 pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad (2 pacientes recibieron 300 mg como dosis de carga y otros 2 recibieron 600 mg). También son limitados los datos de seguridad de ravulizumab en pacientes con peso corporal por debajo de 10 kg.

Datos de seguridad actualizados (89 pacientes, 58 pacientes del estudio 311 a fecha de corte de datos de 02 de julio de 2019 y 31 pacientes del estudio 312 a fecha de corte de datos de 16 de octubre de 2019), no mostraron nuevos problemas de seguridad, y en general, el perfil de seguridad de ravulizumab no se modificó. También se proporcionaron datos de seguridad de la cohorte 2 del estudio 312 (es decir, pacientes expuestos a eculizumab) y no se identificaron nuevas alertas de seguridad. No hubo nuevos AA que ocasionaran la muerte, la interrupción del estudio o la interrupción del tratamiento. No hubo pacientes con infección meningocócica, y ningún paciente desarrolló inmunogenicidad.

En los pacientes que habían sido tratados previamente con eculizumab, el cambio a ravulizumab permitió mantener el control de la enfermedad, tal y como lo demuestran los parámetros hematológicos y renales estables, sin ninguna repercusión evidente en la seguridad (20).

El perfil de seguridad de ravulizumab en pacientes pediátricos y pacientes adultos con SHUa fue similar. El perfil de seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fue similar. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a 4 pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia.

DISCUSIÓN

La autorización de ravulizumab en el SHUa se basa en los datos de dos ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo, uno en población adulta (estudio 311) que no había recibido tratamiento previo con inhibidores de complemento y otro en población pediátrica (estudio 312), con dos cohortes, la Cohorte 1 con pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento y la Cohorte 2 con pacientes que habían recibido eculizumab durante al menos 3 meses y con evidencia de respuesta al mismo (21). El ensayo clínico 312, aunque incluyó pocos pacientes, es especialmente relevante, ya que la enfermedad es más prevalente en niños. No se exigía la presencia de mutaciones determinadas siempre que clínicamente los pacientes fuesen diagnosticados de SHUa (21) como ya sucediera en los ensayos con eculizumab. Dado que eculizumab es el estándar actual en este contexto, habría sido preferible un estudio controlado aleatorio de ravulizumab frente a eculizumab. Las variables de los estudios con ravulizumab pueden considerarse clínicamente relevantes. La variable principal fue la respuesta completa para la MAT (normalización del recuento de plaquetas y de LDH, y una mejora $\geq 25\%$ de la creatinina sérica basal), que es objetiva. Sin embargo, las alteraciones de las plaquetas y LDH podían determinarse durante el screening y hasta 28 días antes del mismo, por lo que al inicio del estudio podrían no cumplir criterios de MAT. De hecho, sólo el 54% presentaban criterios de MAT al día 1 de estudio.

Ambos estudios (311 y 312), han mostrado respuesta completa para la MAT que se puede considerar clínicamente significativa, con respuesta sostenida (superior al 45% aproximadamente) a lo largo del periodo inicial de 26 semanas. Además, los datos de eficacia con un seguimiento más largo (hasta la semana 52) sugieren que la respuesta se mantiene con el tiempo. Se debe considerar que en la evaluación de la respuesta completa para la MAT se tuvieron en cuenta los datos de los pacientes que abandonaron el estudio antes de la semana 26 y que los resultados de eficacia no se corresponden con la población por intención de tratar (ITT), sino sobre una población ITT modificada. La normalización plaquetaria y de LDH y la mejora de la función renal se lograron en la mayoría de los pacientes tratados con ravulizumab, sin un impacto aparente en la seguridad.

El total de pacientes incluidos en el estudio 311 fue de 58, con una edad media en el momento de la primera perfusión de 42 años. Al inicio del estudio (dentro de los 5 días posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio), alrededor de la mitad de los pacientes recibieron diálisis renal relacionada con insuficiencia renal causada por SHUa, y la mayoría presentaba ERC en estadio 4 o 5. La mediana del tiempo de la respuesta completa para la MAT fue de 86 días, sin embargo, la duración de la respuesta no fue uniforme y algunos pacientes tuvieron períodos transitorios durante los cuales no se siguieron cumpliendo todos los componentes de la respuesta. En el segundo análisis intermedio y un período de seguimiento de 52 semanas se obtuvo una respuesta completa para la MAT en un 61% de los pacientes, la normalización del número de plaquetas en un 86%, la normalización de los niveles de LDH en un 84% y la mejoría de la función renal en un 63% de los pacientes. Los análisis de sensibilidad realizados fueron consistentes con el criterio de valoración principal. Se suspendió la diálisis en un 59% de los pacientes que recibían diálisis al inicio del estudio, y en alrededor de un 70% de los pacientes se observó una mejoría del estadio de ERC. Sin embargo, alrededor de un 30% de pacientes seguían siendo dependientes de diálisis en el momento del último seguimiento (21).

En el estudio 312 se incluyeron sólo 28 pacientes menores de 18 años y de peso ≥ 5 kg sin tratamiento previo (Cohorte 1 con 18 pacientes) y con tratamiento previo (Cohorte 2 de 10 pacientes). En la cohorte 1 con los últimos datos actualizados se obtuvo una respuesta completa para la MAT en prácticamente todos los pacientes (17 pacientes; 94%), tras una mediana de 30 días (rango de 15 a 97 días) y la duración de la respuesta se mantuvo. Los análisis de sensibilidad realizados fueron consistentes con el criterio de valoración principal. En la mayoría de pacientes hubo normalización del número de plaquetas (17; 94%), y de los niveles de LDH (16; 89%), aumentó la hemoglobina ≥ 2 g/dl (16; 89%) y mejoró la función renal (15; 83%). Ningún paciente inició diálisis después de comenzar el tratamiento con ravulizumab. De los 5 pacientes en diálisis renal al inicio del estudio, 4 pacientes suspendieron la diálisis (21). En la cohorte 2, tras el cambio de eculizumab a ravulizumab en los pacientes continuó el control de la enfermedad al mantener estables los parámetros hematológicos y renales, sin un impacto aparente en la seguridad, si bien se debe considerar el tamaño limitado de la muestra. No se incluyeron en la cohorte 2 pacientes con SHU refractarios al tratamiento con eculizumab, por tanto, no se dispone de datos en pacientes tratados previamente con eculizumab sin evidencia de respuesta a eculizumab (21).

Prácticamente todos los pacientes tratados con ravulizumab presentaron AA, si bien sólo se consideraron relacionados con el tratamiento alrededor de un 35% en el estudio 311 y de un 50% en el estudio 312. Los AA más frecuentes en pacientes con SHUa tratados con ravulizumab fueron dolor de cabeza, diarrea, vómitos, hipertensión y pirexia. En alrededor de la mitad de pacientes se describieron AAG, si bien sólo se relacionaron con el medicamento entre un 4% y un 19%, siendo los AAG más frecuentes infecciones, como neumonía, pielonefritis o shock séptico, e infestaciones, hipertensión, dolor abdominal y neumonía. En los niños, el único AAG en al menos dos pacientes fue dolor abdominal (12,5%). Hubo 4 muertes en el estudio 311, que no se relacionaron con ravulizumab (2 pacientes con shock séptico, un paciente por hemorragia intracraneal y otro paciente por trombosis arterial cerebral). Cuatro pacientes suspendieron el tratamiento con ravulizumab (3 pacientes adultos y un paciente pediátrico). Los AA en pacientes adultos que llevaron a suspender el tratamiento fueron anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune y hemorragia intracraneal, y en el paciente pediátrico por crisis hipertensiva y anemia (21).

Teniendo en cuenta que ravulizumab y eculizumab tienen el mismo modo de acción, se espera un perfil de seguridad similar. Por lo tanto, los AA considerados de especial interés para eculizumab también se consideraron de especial interés para ravulizumab. El principal riesgo asociado a ravulizumab e inhibidores de C5 en general es una mayor susceptibilidad a las infecciones causadas por *Neisseria sp.*, especialmente *Neisseria meningitidis*, si bien, no se informaron infecciones meningocócicas hasta el corte de datos en ninguno de los estudios, ni infecciones causadas por otras *Neisseria sp.*, tampoco se informaron casos de *Aspergillus* en los estudios 311 y 312 (21). Aparte de las infecciones meningocócicas, otros AA que se han considerado potenciales con ravulizumab son las infecciones graves, la inmunogenicidad y las complicaciones graves de MAT en pacientes con SHUa después de la interrupción de ravulizumab (21).

La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión, si bien sólo se informaron en 2 pacientes del estudio 311, no llevaron a la suspensión de la infusión y se resolvieron durante el estudio. (21).

Los datos de seguridad actualizados, con un seguimiento más largo (es decir, período de estudio de extensión) del estudio 311 y la Cohorte 1 del estudio 312 no mostraron nuevas señales de seguridad; en general el perfil de seguridad de ravulizumab se mantuvo sin cambios. Se proporcionaron también datos de seguridad de la Cohorte 2 del estudio 312 (es decir, pacientes expuestos a eculizumab) y no se identificaron otros hallazgos de relevancia clínica.

Con respecto a los análisis de subgrupos, el tamaño limitado de la muestra no permite obtener conclusiones sólidas. En general, el perfil de seguridad de ravulizumab en pacientes pediátricos parece similar al de los adultos, excepto por una mayor incidencia de pirexia, nasofaringitis y estreñimiento en niños, ligeramente peor en menores de 2 años, aunque los datos son muy limitados (solo se incluyeron 4 pacientes en el análisis de seguridad). Las infecciones graves también fueron más frecuentes en pacientes pediátricos.

A los pacientes incluidos en los estudios 311 y 312 con ravulizumab se les permitió recibir otras terapias inmunosupresoras en pacientes con anticuerpos anti-factor de complemento. Cuatro pacientes en el estudio 311 y 7 pacientes en el estudio 312 fueron positivos para anticuerpos anti-factor de complemento. El paciente con SHUa autoinmune anti-FH positivo puede responder al tratamiento inmunosupresor y lograr la remisión de la MAT, por lo tanto, su presencia en el estudio puede representar un sesgo potencial. De estos 11 sujetos, solo 2 pacientes pediátricos recibieron terapia inmunosupresora (micofenolato mofetilo). Por lo tanto, es poco probable que la terapia inmunosupresora haya tenido un efecto sobre la respuesta. Casi todos los pacientes con enfermedad autoinmune alcanzaron una respuesta completa para la MAT (21).

Sólo hubo un paciente con SHUa del estudio 311 que presentó título bajo de ADA de forma transitoria, no neutralizante y no se correlacionó con la respuesta clínica o los AA (21).

El tratamiento empleado previamente en la enfermedad estaba basado en plasmaféresis e infusión de plasma fresco congelado. Eculizumab desde su autorización, se considera el estándar de tratamiento para pacientes con un episodio agudo de MAT causado por SHUa por su capacidad de detener la activación desregulada de la vía alternativa del complemento, evitando así la microangiopatía y preservando la función renal de los pacientes afectados. Para evaluar la eficacia de eculizumab en el tratamiento del SHUa, en la evaluación inicial se utilizaron datos de 37 pacientes procedentes de dos ensayos clínicos fase II, prospectivos, abiertos, con un único brazo de tratamiento (C08-002A/B y C08-003A/B) (22, 23). Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos y adolescentes (>12 años que pesaban más de 40 kg). Los dos ensayos estaban dirigidos a poblaciones con diferente tiempo de evolución de la enfermedad, el

estudio C08-002A/B (n=17; 16 adultos y 1 adolescente) a pacientes refractarios a tratamientos plasmáticos y el estudio C08-003A/B (n=20; 15 adultos y 5 adolescentes) a pacientes en fase crónica sometidos a tratamientos plasmáticos. También se dispone de datos retrospectivos de 30 pacientes tratados con eculizumab fuera de ensayos clínicos (C09-001r) (22), de un ensayo clínico fase II prospectivo abierto con un único brazo de tratamiento en 22 pacientes pediátricos y adolescentes (C10-003) y de otro ensayo clínico de fase II prospectivo abierto de un solo brazo de tratamiento en 41 pacientes adultos (C10-004) (22, 24, 25).

En los ensayos clínicos prospectivos C08-002A/B y C08-003A/B los pacientes recibieron eculizumab durante 26 semanas, y posteriormente eran seguidos durante un año (26, 27). En ambos estudios, eculizumab mostró mejoría tanto hematológica como renal a las 26 semanas y tras el año de seguimiento, sin nuevos brotes de la enfermedad. Sin embargo, la duración del tratamiento está todavía por definir. Algunos autores (28) plantean el uso de eculizumab únicamente para tratar los brotes de la enfermedad, sin emplear un tratamiento de mantenimiento o preventivo. Sin embargo, tras la suspensión del mismo existe un 30% de recidivas en los primeros 24 meses, y a pesar de una buena respuesta renal/hematológica al retratamiento, no se han estudiado las consecuencias sobre el daño crónico o a otros niveles como el sistema cardiovascular o pulmonar (29). Por ello, previo a la suspensión del tratamiento con inhibidores de C5 en pacientes con SHUa, se debe considerar la edad del paciente, la recuperación de la función renal, la presencia de manifestaciones extrarrenales, el estudio genético-molecular (incluyendo anticuerpos anti-FH), así como pacientes con trasplante renal, ya que las recaídas sobre un injerto renal de SHUa, tienen un impacto muy deletéreo sobre la función del injerto pese a la introducción precoz de bloqueadores de C5. Las variables de eficacia principales fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde la situación basal y la normalización hematológica en el ensayo C08-002A/B y el estado libre de MAT en el ensayo C08-003A/B (definido como ausencia durante al menos 12 semanas de: disminución en el recuento de plaquetas de >25% respecto al valor basal, tratamientos plasmáticos o nueva diálisis) y la normalización hematológica (22). Los pacientes SHUa de ambos ensayos recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo de tratamiento, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento como parte de un estudio de extensión, con una mediana de duración del tratamiento inicial de 64-62 semanas (22).

En el ensayo C08-002A/B, 14/17 pacientes (82%) presentaron una normalización del recuento plaquetario de forma sostenida tras 26 semanas de tratamiento, 16/17 (94%) tuvieron un recuento mayor de 150.000 plaquetas/mm³ y 13/17 (76%) pacientes presentaron normalización hematológica. Estos resultados fueron significativos. Durante el tratamiento con eculizumab mejoró la tasa de filtración glomerular estimada. Cuatro de los cinco pacientes en el ensayo C08-002A/B que requerían de diálisis a la entrada en el ensayo, suspendieron la diálisis durante el tratamiento con eculizumab, mientras que un paciente la inició en la semana 64 (23). En el ensayo C08-003A/B, 16/20 pacientes (80%) confirmaron el estado libre de eventos de MAT en la semana 26, que se mantuvo hasta la semana 40, y 18/20 pacientes (90%) presentaron normalización hematológica. Todos los pacientes presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal, mejoría de la TFGe y ningún paciente requirió una nueva diálisis o tratamiento plasmático (23).

Eculizumab produce respuesta favorable en 85% de los pacientes resistentes a plasmaféresis o dependientes de esta, y es útil en SHUa primario con o sin mutación demostrada (26).

En el estudio C09-001r, 15 eran pacientes pediátricos (2 meses a 12 años), y los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes; ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con eculizumab (22, 23).

En el ensayo C10-003 (22, 24), 22 pacientes pediátricos y adolescentes (entre 1 mes y 18 años de edad y de ambos sexos) recibieron tratamiento con eculizumab durante 26 semanas. Se observó una reducción de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes después del inicio con eculizumab. El recuento medio (\pm DE) de plaquetas aumentó de $88 \pm 42 \times 10^9/l$ a nivel basal a $281 \pm 123 \times 10^9/l$ en una semana; este efecto se mantuvo durante 26 semanas (recuento medio de plaquetas a la semana 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). La función renal, medida mediante la TFG, mejoró durante el tratamiento. Nueve de los 11 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal ya no requirieron diálisis tras el día 15 del estudio del tratamiento con eculizumab. Las respuestas fueron similares en todas las edades desde 5 meses hasta 17 años de edad. En el estudio SHUa C10-003, las respuestas a eculizumab fueron similares en los pacientes con y sin mutaciones identificadas en los genes que codifican las proteínas del factor de regulación del complemento o auto-anticuerpos al factor H (22, 24).

En el estudio C10-004 (25), 41 pacientes recibieron tratamiento con eculizumab y 38 (93%) completaron 26 semanas de tratamiento. Se incluyeron 30 (73%) durante su primera manifestación de MAT, 30 (73%) tuvieron una respuesta completa a la MAT. Los recuentos de plaquetas y las tasas de filtración glomerular estimadas mejoraron durante el tratamiento ($p < 0,001$). Los 35 pacientes con recambio plasmático inicial/infusión de plasma lo suspendieron en la semana 26. De 24 pacientes que requirieron diálisis a nivel basal, 5 recuperaron la función renal antes del inicio de eculizumab y 15 de los 19 restantes (79%) suspendieron la diálisis durante el tratamiento con eculizumab. Dos pacientes desarrollaron infecciones meningocócicas; ambos se recuperaron y uno permaneció en tratamiento con eculizumab (25).

Los AA más frecuentes de eculizumab fueron infecciones menores, síntomas generales y digestivos, y otros en los que es difícil discriminar si se trata de empeoramiento de síntomas basales como el agravamiento de la hipertensión, alteraciones hematológicas o la insuficiencia renal. Los AAG se relacionaron con el sistema inmune, especialmente las infecciones graves que se produjeron en 5 pacientes (23).

Los datos del desarrollo de eculizumab y ravulizumab en el tratamiento del SHUa se encuentran condicionados por la baja prevalencia de la enfermedad y por una situación clínica que requiere de tratamientos adicionales. Además, todos los estudios están sujetos a sesgo (30) debido a la ausencia de un brazo comparador. Para contextualizar los datos y teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible y de las comparaciones indirectas no ajustadas, se pueden comparar los resultados de los estudios de ravulizumab y de eculizumab. Al observar la respuesta completa de la MAT del estudio de ravulizumab en adultos, y en comparación con los de eculizumab, se obtiene un porcentaje similar de respondedores; 30/56 (53,6%; IC 95%: 39,6-67,5) vs. 11/17 (65%; IC 95%: 38-86) y 23/41 (56%; IC 95%: 40-72] en el estudio 311 vs. estudios C08-002A/B y C10-004, respectivamente, en la semana 26. Esta comparabilidad debe llevarse a cabo asumiendo que en el estudio C08-002A/B los resultados podrían sobreestimarse debido a un tamaño de muestra más pequeño, mientras que en el estudio C10-004, tanto el tamaño de la muestra como los pacientes son más comparables al ensayo de ravulizumab en adultos, la estimación puntual es más cercana a la obtenida en el estudio 311. Es de destacar que los intervalos de confianza se superponen. Además, se podría considerar que las poblaciones que no son

totalmente comparables tienen características iniciales similares, tales como SHUa precoz, población adulta, trombocitopenia, LDH elevada e insuficiencia renal. Por el contrario, los pacientes en el estudio C08-003 se consideraron en una etapa posterior, siendo sensibles a la terapia de plasma ya que tenían un recuento de plaquetas y niveles de LDH normales. Lo mismo se aplica a los estudios pediátricos, tanto en las características basales como en los resultados en términos de respuesta MAT completa.

Pacientes que presentan un primer episodio de MAT por SHUa sin una franca mejoría de la función renal durante los tratamientos plasmáticos iniciales, pacientes con recaídas por SHUa y pacientes no tributarios a realizar terapia plasmática por problemas en accesos vasculares (22, 27), pueden verse beneficiados del uso de eculizumab; sin embargo, se desconoce el beneficio de ravulizumab en estos pacientes.

El régimen de administración de eculizumab en mantenimiento requiere infusiones intravenosas cada 2 semanas en pacientes con peso ≥ 10 kg y cada 3 semanas para pacientes con un peso de 5 kg a < 10 kg, mientras que el régimen de administración de ravulizumab es cada 8 semanas para pacientes con peso ≥ 20 kg o cada 4 semanas para pacientes con peso ≥ 10 kg y < 20 kg.

Actualmente, uno de los temas más debatidos es la duración del tratamiento con eculizumab (31) y con ello la de ravulizumab. Esta decisión suele depender del riesgo que tenga el paciente de presentar recaídas, teniendo en cuenta diversos factores como la edad del paciente, la recuperación parcial o total de la función renal, la presencia de manifestaciones extrarrenales y el resultado del estudio genético (32). En las distintas series publicadas, en algunos pacientes se decide interrumpir el tratamiento con eculizumab, con intención de evitar infecciones meningocócicas, efectos secundarios del tratamiento y evitar el elevado coste del mismo (33). De estos pacientes, aproximadamente un 20% presentan una recaída de la MAT (34). Una monitorización del paciente para una identificación precoz de la recaída y el reinicio del tratamiento es crucial. A pesar de que la mayoría de los pacientes volvieron a su situación basal tras el reinicio del eculizumab, habría que tener en cuenta el daño renal silente al que se expone el paciente con cada recaída, y la subsecuente progresión de la enfermedad renal (29). No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En el caso que los pacientes interrumpieran el tratamiento con ravulizumab, deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT (20). Si se presentan complicaciones por la MAT después de la interrupción del tratamiento con ravulizumab, debe considerarse la reanudación del mismo, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento iniciales.

CONCLUSIÓN

Ravulizumab es una nueva opción de tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en pacientes con peso corporal ≥ 10 kg, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta al mismo.

La evidencia en la que se sustenta la autorización de ravulizumab proviene de dos ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo con pocos pacientes: uno en población adulta (estudio 311) y otro en población pediátrica (estudio 312) que incluyó pacientes que no habían recibido tratamiento previo con eculizumab (cohorte 1) o que hubieran recibido eculizumab durante al menos 3 meses y con evidencia de respuesta (cohorte 2). La variable principal de eficacia de los ensayos clínicos fue la

proporción de pacientes con respuesta completa en la semana 26 en la triada de la microangiopatía trombótica (MAT), caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. La respuesta a la MAT fue del 53,6% (IC 95%: 39,6-67,5%) en el estudio 311 y del 77,8% (IC 95%: 52,4-93,6%) en la cohorte 1 del estudio 312. La normalización del recuento de plaquetas se dio en el 83,9% de los pacientes, la normalización de LDH en el 76,8% y un 58,9% de los pacientes lograron mejorar la función renal en el estudio 311, y estos porcentajes fueron del 94,4%, del 88,9% y del 83,3%, respectivamente, en el estudio 312. En la cohorte 2 del estudio 312, los pacientes que cambiaron de eculizumab a ravulizumab, mantuvieron estables los parámetros de la MAT, sin un impacto aparente en la seguridad, aunque se debe considerar el limitado tamaño de la muestra. No se dispone de datos en pacientes tratados previamente con eculizumab sin evidencia de respuesta. Estos resultados pueden considerarse clínicamente significativos y relevantes en una enfermedad grave con un curso desfavorable en la mayoría de ocasiones y de incierto pronóstico.

Los acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con SHUa tratados con ravulizumab fueron cefalea, diarrea, vómitos, hipertensión y pirexia. Los principales acontecimientos adversos graves fueron la infección y sepsis meningocócica. La pirexia, estreñimiento y nasofaringitis, fueron más frecuentes en la población pediátrica (31,3%, 25%, y 18,8% respectivamente), mientras que la diarrea, los vómitos y náuseas, la cefalea y la artralgia fueron más frecuentes en pacientes adultos (31,0%, 25,9%, 22,4%, 36,2%, 17,2%, respectivamente).

La ausencia de una comparación directa de ravulizumab con eculizumab no permite establecer si existe superioridad de alguno de los fármacos en el tratamiento del SHUa. La existencia de plausibilidad biológica y el hecho que ravulizumab haya demostrado la no inferioridad con eculizumab en otra indicación terapéutica con participación del sistema del complemento (HPN), acota las incertidumbres en cuanto a la comparabilidad de ambas terapias. Por tanto, a pesar de las limitaciones comentadas, eculizumab y ravulizumab se pueden considerar alternativas terapéuticas en términos de eficacia y seguridad en pacientes con SHUa. Ravulizumab puede ser una opción terapéutica en pacientes que no han recibido tratamiento previo con eculizumab o que han recibido eculizumab con buena respuesta y se considere cambiar el tratamiento.

El régimen de administración de ravulizumab podría implicar una mejora en la conveniencia del tratamiento. Si bien la conveniencia se considera un aspecto diferencial, no debe ser la base de la selección del tratamiento.

El objetivo principal del tratamiento con ravulizumab sería disminuir la morbimortalidad relacionada con SHUa y evitar el desarrollo de daño orgánico irreversible, por lo que su uso estaría indicado fundamentalmente durante el episodio agudo de microangiopatía trombótica en los siguientes casos:

- Pacientes adultos que presentan un primer episodio de SHUa: una vez se haya confirmado el diagnóstico, salvo en aquellos casos en los que se observe una franca mejoría del cuadro clínico con la terapia plasmática (TP), en caso que ésta se haya llevado a cabo.
- En el episodio agudo de debut del SHUa en pacientes pediátricos.
- Pacientes adultos y niños ya diagnosticados de SHUa que presenten un nuevo episodio agudo. En pacientes que hayan respondido previamente de forma satisfactoria a la TP con un periodo prolongado libre de recidiva, podría valorarse el uso de TP.
- El uso de eculizumab y ravulizumab puede considerarse en 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 (las mutaciones de factor H, gen CFH/CFHR1 híbrido anormal y mutación ganancia de función de C3 se asocian con un riesgo particularmente elevado de recidiva).

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar durante un mínimo de 6 meses. Una vez estabilizado el paciente, la interrupción del tratamiento deberá ser valorada de forma individualizada en función de la mutación existente y la evolución clínica de cada paciente, valorando el balance beneficio-riesgo de mantener o retirar el tratamiento, considerando el beneficio esperado en cada paciente frente al riesgo de mantener el tratamiento de manera prolongada.

No se dispone de datos sobre el uso de ravulizumab en los pacientes que no responden al tratamiento con eculizumab y la experiencia con ravulizumab en pacientes de edad avanzada es limitada.

Se debe vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación meningocócica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **ULTOMIRIS®** (ravulizumab) en el tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab. No son candidatas a recibir ravulizumab como terapia de rescate los pacientes sin respuesta a eculizumab.*

*La elección entre **ULTOMIRIS®** (ravulizumab) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371 (7): 654-66.
- Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (4): 444- 64.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*, 2015; 35 (5): 421-447. ISSN 0211-6995. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699515010356>.
- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med.* 2012;41:e115–35.
- Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrogenética*. 2011; 2 (1): 1-119. DOI: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10907.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687.
- Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes periódicos de Orphanet. Núm 2. Junio 2013 -[citado 2013 Nov 15 Disponible en http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2134.
- Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (2): 359-75.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (10): 1844-59.
- Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; (1): 15-20.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392–400.
- Sullivan M, Erlic Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. *Ann Hum Genet.* 2010;74:17–26.
- Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DeLoughery TG. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol.* 2018;48:96–107, <http://dx.doi.org/10.1159/000492033>.
- Rathbone J. et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open.* 2013 Nov 4;3(11):e003573. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003573.
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015; 67 (1): 31- 42.
- Contreras E, de la Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Miguel Lozano M, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc).* 2015;144(7):331.e1–331.e13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775314007362>. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.09.013
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med* 2013; 24 (6): 492-5.
- Naranjo Muñoz J, Garcia Garcia-Doncel A, Montero Escobar ME, Villanego Fernandez F, Millán Ortega I y Ceballos Guerrero M. Eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico. ¿Hasta cuándo mantenerlo? *Nefrología* 2019;39(4):434–454.
- López Ibor M. I.. Ansiedad y depresión, reacciones emocionales frente a la enfermedad. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2007 Mayo [citado 2021 Mayo 19]; 24 (5) : 209-211. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000500001&lng=es.
- Ficha técnica de Ultomiris® (ravulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
- European Public Assessment Report (EPAR): Ultomiris® (ravulizumab). N° Procedimiento: EMEA/H/C/004954/II/0002.

Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso septiembre 2020).

22. Ficha técnica de Soliris® (eculizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf. (Acceso 26 abril 2021).
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014. PT/V1/19112014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eculizumab-soliris.pdf?x53593>. (Acceso septiembre 2020).
24. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* 2016;89(3):701-11.
25. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jul;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012908.
26. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181.
27. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-1073
28. Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney* 2015; 66: 172-173.
29. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:50-9.
30. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA, Masson P, Kavanagh D. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 23;3:CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.
31. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12763>.
32. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyger C, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017;10:310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw115>.
33. Ardissino G, Tetsa 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. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:633-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.434>.
34. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods.* 2018;461:15-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2018.07.006>.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Nefrología, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Asociación Síndrome Hemolítico Urémico Atípico han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REValMed SNS.