UTILIZACIÓN DE ECULIZUMAB (SOLIRIS®) EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS

Autor: Paulina Covarrubias San Martín Curso: 2017-2018
Tutor: Silvia Manrique Rodríguez

FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Método

• Introducción:

Las denominadas enfermedades raras o ultra-raras son aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general son graves y habitualmente genéticas, crónicas y progresivas. El ámbito de las enfermedades raras sufre un déficit de conocimientos médicos y científicos. El número de enfermedades raras que no tienen tratamiento disponible actualmente se estima entre 4.000 y 5.000 en el mundo. De veinticinco a treinta millones de personas se ven afectadas por éstas en Europa. (2)
A partir de esto surge el concepto de **«medicamentos huérfanos»** que se definen como productos que son desarrollados para tratar a pacientes que sufren afecciones muy graves que no tengan tratamiento satisfactorio. El elevado impacto presupuestario que supone el desarrollo de estos fármacos hace necesario diseñar estudios de utilización que aporten más datos de uso en condiciones de práctica clínica habitual para contribuir a aumentar el conocimiento sobre estas patologías y su abordaje terapéutico. Infancia

• Objetivos:

Revisión bibliográfica de la Hemoglobinemia Paroxística Nocturna (HPN) y el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) y estudio de utilización de eculizumab en los pacientes tratados con dicho fármaco en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

• Material y métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica de las patologías para las que está indicado el tratamiento con eculizumab (Soliris®), utilizando guías clínicas, informes de posicionamiento terapéutico del fármaco y bases de datos como PubMed, Orphanet y algunos datos fueron extraídos de la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPSs). Para la realización del estudio de utilización se procedió a la identificación de los pacientes tratados con eculizumab en el HGUGM a través del programa FarHos de prescripción electrónica y se recogió la información necesaria de la historia clínica electrónica, disponible a través del programa HP HCIS. Se registraron y analizaron los datos demográficos, diagnósticos y de evolución clínica derivados de la administración del fármaco. El programa informático FarHos Gestión, fue de utilidad para extraer los datos acerca del gasto económico derivado de la administración del fármaco.

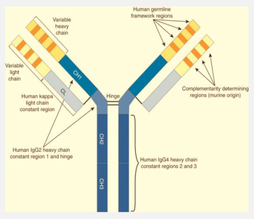
Resultados y discusión:

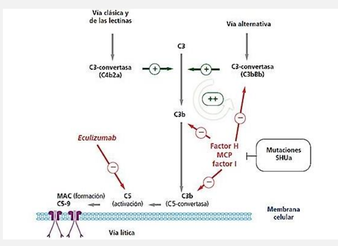
Eculizumab (Soliris®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del sistema del complemento inhibiendo su escisión en C5a y C5b impidiendo la generación del complejo de ataque a la membrana de los eritrocitos de (C5b-9), disminuyendo así los episodios de hemólisis intravascular característicos de ambas patologías a estudio. (2)

HPN

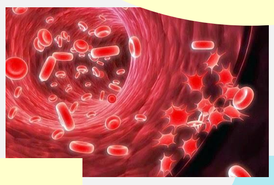
-Es una enfermedad clonal adquirida debido a mutaciones somáticas en el gen PIG-A.
-Afecta a las células madre hematopoyéticas. Se debe a un defecto en el glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) lo que produce una ausencia parcial o total de proteínas ligadas al GPI
-Se roduce una sensibilidad anormal de los eritrocitos a la acción hemolítica del complemento. (3)





SHUa

Esta patología suele afectar a individuos susceptibles por mutaciones genéticas o anticuerpos anti-proteínas del complemento.
Se debe a estímulos que causan la activación continua de la vía alternativa del complemento.
Se manifiesta con una eliminación excesiva de los eritrocitos a causa de la función anormal del complemento. (5)



Síntomas

- Hemólisis intravascular intensa.
- Manifestaciones clínicas debidas a la anemia y a la hemólisis (dolor abdominal, insuficiencia renal aguda o crónica, dolor torácico, disnea, disfagia, depósitos de hierro en los riñones, hemoglobinuria, disfunción eréctil, hipertensión arterial)
- Puede producirse progresión al síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda. (4)

Tratamiento:

Eculizumab está indicado para pacientes adultos con HPN que tengan requerimientos elevados transfusionales debidos a los cuadros de hemolisis o que padezcan anemia hemolítica intravascular crónica y un aumento acentuado de los niveles de LDH además de los síntomas clínicos que ocasiona la anemia hemolítica. (4)

Síntomas:

- Periodo prodrómico: malestar, fiebre, dolor abdominal, náuseas o vómitos.
- Triada clásica: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda
- Microangiopatías trombóticas debidas principalmente a los cuadros de hemolisis. (5

Tratamiento:

Eculizumab puede prevenir las manifestaciones primarias y además las complicaciones secundarias como las microangiopatías trombóticas, ya que es capaz de detener la activación desregulada de la vía alternativa del complemento.Utilizado como profilaxis puede evitar la recurrencia del SHUa tras un trasplante. (5)

Eculizumab (Soliris®) Eculizumab fue utilizado en 6 pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en dos de ellos para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y en cuatro para el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). De los cuatro pacientes diagnosticados de SHUa, dos fueron pediátricos. En el momento del estudio, ningún paciente recibía tratamiento con eculizumab para miastenia gravis. En la Tabla 1 se recogen los datos demográficos de los seis pacientes tratados con eculizumab.

TABLA 1

DATOS DEMOGRÁFICOS	PACIENTES HPN ADULTOS		PACIENTES SHUa ADULTOS		PACIENTES SHUa PEDIATRICOS	
	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
SEXO	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
EDAD AL DIAGNÓSTICO	33	33	50	32	6	8
EDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO	35	37	50	32	6	8

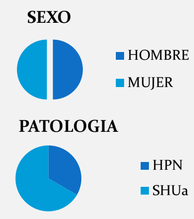


Tabla 3

PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS MEDIDOS AI MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO							
PARÁMETROS	PACIENTES HPN		PACIENTES SHUa				VALORES LÍMITE
VALORES HEMÁTICOS	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	
Hemoglobina (g/dl)	5,8	10,2	7,1	8,5	6,3	9,9	12,0 – 16,0
Haptoglobina (g/dl)	*	*	*	*	*	*	41 - 165
Lactodeshidrogenasa (UI/L)	1757	1605	558	641	617	601	135 - 214
Leucocitos (x103/µL)	2,4	9,4	5,3	8,6	14	9,4	4 - 10
Plaquetas (x103/µL)	34	138	44	69	21	56	140 - 400
Proteina C Reactiva(mg/dL)	0,2	0,2	1,8	0,9	<0,1	<0,1	0,0 – 0,5
Fosfatasa Alcalina (U/l)	*	*	72	49	101	99	35 - 105
Bilirrubina (mg/dl)	1,9	2,3	0,6	0,9	0,1	0,1	0,1 – 1,1
AST(U/l)	85	77	EN RANGO	NORMAL	16	EN RANGO	10 - 34
ALT (U/l)	51	31	EN RANGO	13	10	EN RANGO	5 - 31
VALORES ÚRICOS	PACIENTES HPN		PACIENTES SHUa				
Filtrado Glomerular (mL/min)	> 60	> 60	<15	<15	<15	<15	90 - 120
Creatina (mg/dL)	EN RANGO	EN RANGO	1,7	4,43	1,2	1	0,50 – 0,90
Urea	EN RANGO	EN RANGO	217	112	119	117	15-45
Ácido úrico	EN RANGO	EN RANGO	9,3	4,7	2,7	4,9	2,4-6,0
* valores no calculados por interferencia con otros parámetros ** valores indetectables en sangre							

Tabla 4

PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS MEDIDOS TRAS 4 DOSIS DE ECULIZUMAB							
PARÁMETROS	PACIENTES HPN		PACIENTES SHUa				VALORES LÍMITE
VALORES HEMÁTICOS	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	
Hemoglobina (mg/dl)	11,8	11,5	10.4	14,4	12,5	13,8	12,0 – 16,0
Haptoglobina (mg/dl)	**	**	**	**	**	**	41 - 165
Lactodeshidrogenasa (UI/L)	162	257	205	210	196	178	135 - 214
Leucocitos (x103/µL)	5,7	4,1	3,74	8,18	9,9	8,3	4 - 10
Plaquetas (x103/µL)	262	133	144	196	117	120	140 - 400
Proteina C Reactiva(mg/dL)	0,2	1	1	<0,1	<0,1	<0,1	0,0 – 0,5
Fosfatasa Alcalina (U/l)	94	*	*	58	124	117	35 - 105
Bilirrubina (mg/dl)	1	1,5	1	0,4	0,1	0,2	0,1 – 1,1
AST(U/l)	*	En rango	En rango	En rango	17	12	10 - 34
ALT (U/l)	31	En rango	En rango	41	16	11	5 - 31
VALORES ÚRICOS	PACIENTES HPN		PACIENTES SHUa				
Filtrado Glomerular (mL/min)	> 60	> 60	50	50	> 60	50	90 - 120
Creatina (mg/dL)	0,39	0,5	1,1	1,24	0,27	1,25	0,50 – 0,90
Urea (mg/dL)	En rango	En rango	En rango	37	38	37	15-45
Ácido úrico	2,6	En rango	8,8	3,6	5,8	7,9	2,4-6,0
* valores no calculados por interferencia con otros parámetros ** valores indetectables en sangre							

Comparando los valores analíticos de las tablas 3 Y 4 que corresponden a los datos recogidos al momento del diagnóstico de la patología correspondiente y después de 4 dosis del fármaco, podemos observar que los niveles de hemoglobina (Hb) aumentan tras la administración de eculizumab consiguiéndose la estabilización en cuanto a la anemia en todos los pacientes, por otro lado la lactato deshidrogenasa (LDH) disminuye considerablemente lo que indica que se ha conseguido detener la hemolisis intravascular, los niveles de leucocitos y plaquetas se normalizan casi por completo por la misma razón y en cuanto a los niveles úricos de creatinina vemos una disminución, lo que nos indica que se ha conseguido una mejora de insuficiencia renal que sufrían los pacientes de SHUa.
Fue necesario variar los intervalos de administración que se especifican en la ficha técnica, en todos los pacientes de este estudio, ya que se observaba que acortando los intervalos a 12 días en lugar de 14 se evitaba la reactivación de los cuadros de hemólisis y se mantenían normales los niveles de Hb y LDH.

Los datos obtenidos a través del programa FarHos Gestión con respecto al gasto económico que ha supuesto cubrir todas las dosis de eculizumab que han sido administradas a los 6 pacientes de este estudio durante todo el tiempo que han estado en tratamiento son aproximadamente unos 2.003.430 €, siendo un total de 174 dosis del fármaco y teniendo en cuenta que las dosis administradas a los pacientes pediátricos son menores ya que se calculan en función de su peso.

En la tabla 2 se detallan las dosis que se han administrado y la duración del tratamiento en cada paciente.

TABLA 6

PARÁMETROS	PACIENTES HPN		PACIENTES SHUa ADULTOS		PACIENTES SHUa PEDIÁTRICOS		TOTALES
	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6	
DOSIS TOTALES ADMINISTRADAS	45	64	8	37	12	8	174
SEMANAS TOTALES DE TRATAMIENTO	94	121	16	74	15	15	335

Eculizumab logra reducir la hemólisis, el consumo de óxido nítrico y la necesidad de trasfusiones, lo que puede conllevar también una reducción del riesgo de padecer eventos trombóticos, mejorar la astenia, los síntomas de disfonía de músculo liso y la disfunción eréctil reversible y la calidad de vida

PACIENTES CON HPN clásica (porcentaje del Clon HPN en los granulocitos 81% y 99 % respectivamente)

Los resultados que hemos obtenido en nuestros 2 pacientes con HPN son concordantes con los recogidos en el estudio de fase III de tipo SHEPHERD, abierto y sin grupo placebo llevado a cabo sobre 85 pacientes, en el que se estudió su utilización durante 52 semanas de tratamiento. (6). La mejora de la hemolisis puede conllevar también una reducción del riesgo de padecer eventos trombóticos muy habituales en esta patología tal y como se explica en los estudios iniciales de utilización de eculizumab citados en el IPT (3) del fármaco para la HPN, como el estudio de extensión en pacientes con requerimientos transfusionales.

Tras dos años de tratamiento con eculizumab el Paciente 1 sufre una crisis de HPN con hemolisis intensas y empeoramiento general, situación lleva a la comisión médica a suspender el tratamiento con eculizumab en este paciente. En los días posteriores el paciente fallece por complicaciones derivadas del infarto.

La cefalea y los síntomas pseudogripales, fueron los acontecimientos adversos más frecuentes, ajustándose a lo descrito en ficha técnica. (2)

Tras el tratamiento con eculizumab se pudo observar una mejora de los síntomas asociados a la hemolisis como la astenia, la fatiga y la debilidad muscular, de la misma manera que en los pacientes con HPN datos concordantes con el estudio principal de eficacia del fármaco recogido en la ficha técnica (2)

En los PACIENTES 3 al 6, diagnosticados de SHUa el diagnóstico rápido de los pacientes, se realizó por exclusión de otras MAT para poder empezar con el tratamiento los antes posible para evitar las alteraciones graves que puede causar la insuficiencia renal que sufrían.

Para confirmar el diagnóstico de SHUa se realizó un análisis genético de las posibles mutaciones del complemento que podían presentar los pacientes obteniendo como resultado que la paciente 4 poseía una mutación del factor H, los resultados del análisis genético de los pacientes 4 y 6 se encuentran aún pendientes de entrega. Con respecto al paciente 5, en el estudio genético realizado no se consiguió confirmar ninguna de las mutaciones relacionadas con el SHUa.

La administración de eculizumab contribuye además a mejorar la función renal de los pacientes, pudiendo suprimir en todos los pacientes los requerimientos de hemodiálisis y reduciendo la necesidad de estancia hospitalaria, resultados que se ajustan a los obtenidos en estudios de extensión realizados sobre pacientes con progresión de las microangiopatías trombóticas en los que se consigue llegar a valores normales de filtración glomerular durante el primer año de tratamiento con la administración de eculizumab. (7)

Los resultados obtenidos en nuestros pacientes pediátricos son consistentes con los obtenidos en el estudio de eficacia y seguridad realizado en pacientes con SHUa (8), en el que se incluyó una muestra pediátrica de 22 pacientes con una edad de entre 5 meses y 17 años en los que se realizó un análisis retrospectivo de la administración del fármaco obteniéndose excelentes resultados en cuanto a mejora de la función en la mayoría de los pacientes pero que en algunos casos el ajuste del tratamiento en los pacientes pediátricos resulta complicado como ocurre en el paciente 5 de nuestro estudio que tras evaluar detenidamente su caso, teniendo en cuenta que no mejoraba tras las administraciones del fármaco y debido a que el análisis genético realizado no consiguió confirmar ninguna de las mutaciones del complemento que confirman el diagnóstico del SHUa, se decide suspender el fármaco por falta de eficacia. Sin embargo aunque en este paciente se haya decido suspender el tratamiento con eculizumab no se puede descartar el diagnóstico de SHUa ya que aunque el análisis genético haya sido negativo, podría tratarse de una mutación desconocida que no se estudia en los test diagnósticos actuales.

Todos los pacientes recibieron, antes del tratamiento con eculizumab las vacunas de Menveo® (Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y) y Bexero® (Vacuna meningocócica del grupo B), para cubrir así todos los serogrupos posibles, ya que uno de los acontecimientos adversos graves (AAG) más habituales de este fármaco es el alto riesgo de adquirir una infección por microorganismos encapsulados. En los casos de SHUa se administró además un tratamiento profiláctico con amoxcicilina-clavulánico, ya que no se pudo esperar las semanas reglamentarias para que se completara la inmunización tras la vacunación antes de empezar el tratamiento con eculizumab. (4)

Debido a que este estudio carece de un grupo control y se basa en un número de pacientes muy limitado no se puede tomar con referencia para la descripción de la eficacia y seguridad de eculizumab en el tratamiento de la HPN y el SHUa pero si sabemos que nuestra experiencia aporta datos muy similares a los recogidos en otros estudios de utilización de este fármaco en las patologías citadas y que resulta un fármaco eficaz en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, además de ser un fármaco seguro y con escasos efectos adversos graves que pudieran comprometer la vida de los pacientes.
En nuestro estudio el tratamiento de los 6 pacientes supone un gasto anual que representa un porcentaje muy elevado del presupuesto con el que cuenta el hospital, de ahí la necesidad de realizar un diagnóstico concienzudo de los pacientes antes de prescribir eculizumab y la importancia de realizar un seguimiento estrecho de las variables de eficacia y seguridad del tratamiento para reevaluar con el tiempo la necesidad de continuación o suspensión, como pudimos ver en los dos pacientes en que se suspendió el fármaco.

Conclusión:

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) son dos enfermedades ultra raras que solo cuentan con un fármaco específico para su tratamiento. Los pacientes del HGUGM en tratamiento con eculizumab refieren un mejor control de ambas patologías, mejorando lo que sin duda supone una mejora en su calidad de vida. Eculizumab ha resultado también un fármaco seguro y bien tolerado. Eculizumab es el tratamiento farmacológico de elección en estos casos, sin embargo debido a la propia naturaleza de las enfermedades para las que va dirigido y a su elevado coste, ha sido necesario definir unos criterios objetivos de inicio y seguimiento del tratamiento para reevaluar la idoneidad del mismo según la respuesta del paciente.

Bibliografia

1 Base de datos Orphanet acerca de enfermedades raras. Disponible en https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgibin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES
2 Base de datos Orphanet acerca de medicamentos huérfanos. Disponible enhttps://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES
3 Ficha técnica o resumen de las características del producto de Eculizumab. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000791/WC500054208
4 Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna Fecha de publicación: 26 de febrero de 2015. Disponible en https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eculizumab-soliris-HPN.pdf
5 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014. Disponible en https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eculizumab-soliris.pdf
6 Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brodsky RA1, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055865
7 Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. Enric Contrerasa, Javier de la Rubia b, Julio del Río-Garma, Maribel Díaz-Ricart, José María García-Gala, Miguel Lozano. Disponible en https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314007362
8 Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Larry A. Greenbaum, Marc Fila, Gianluigi Ardissino, Samhar I. Al-Akash, Jonathan Evans, Paul Henning, Kenneth V. Lieberman, Silvio Maringhini, Lars Pape, Lesley Rees, Nicole C.A.J. van de Kar, Johan Vande Walle, Masayo Ogawa, Camille L. Bedrosian, Christoph Licht. Disponible en https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)00182-9/fulltext