

# Eculizumab

Brodsky AL

*División Hematología. Hospital de Clínicas "José de San Martín"  
Universidad de Buenos Aires*

*albrodsky01@yahoo.com.ar*

*Fecha de recepción: 11/11/2013  
Fecha de aprobación: 20/11/2013*



**NUEVAS  
DROGAS**

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 276-284  
Septiembre - Diciembre 2013

## Resumen

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico -con el paratope de origen murino y el resto de la molécula de origen humano- y un híbrido de IgG2 e IgG4 humanos, diseñado específicamente para 1) unirse a C5 e inhibir su activación y por consiguiente 2) bloquear la activación del complemento terminal, 3) no generar inmunogenicidad ni 4) generar inflamación, ya que no une complemento ni es reconocido por los receptores Fc de leucocitos y macrófagos. La única deficiencia inmune que causa es un aumento en la susceptibilidad a infecciones por *N. meningitidis*, lo que hace mandatorio la vacunación previa o concomitante a su empleo.

El eculizumab ha sido investigado en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y en Síndrome Urémico Hemolítico atípico, 2 enfermedades huérfanas, de pronóstico reservado, y sin tratamiento específico hasta la llegada del eculizumab. En ambas, el daño celular por complemento tiene un rol patogénico central. El eculizumab mostró alta eficacia para mejorar el curso de estas enfermedades y un perfil de seguridad muy favorable, por lo que fue aprobado por las autoridades regulatorias de EE UU y Europa para su empleo en primera línea.

Se está estudiando la eficacia terapéutica del eculizumab en otras patologías -síndrome urémico hemolítico típico y anemia hemolítica por crioaglutininas entre ellas-, en las que el bloqueo del complemento puede ser una estrategia promisoriosa.

**Palabras clave:** hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico hemolítico atípico, eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, sistema del complemento.

## Abstract

Ecuzumab is a chimeric monoclonal antibody -with a murine paratope and the remaining antibody molecule of human origin- that underwent an IgG2/4 human hybridization, specifically designed to 1) bind C5 inhibiting its activation and so to 2) block terminal complement activation, 3) avoid either immunogenicity or inflammation, as it neither binds complement it is nor recognized by the Fc receptors of leukocytes or macrophages. An enhanced susceptibility to *N. meningitidis* infections is the only immune deficiency it generates, turning a previous or concomitant vaccination a compelling issue.

Research with eculizumab has been undertaken in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and in atypical Hemolytic Uremic Syndrome, 2 orphan diseases, with unfavorable prognosis and without a specific treatment before eculizumab was assayed. Complement mediated cell damage has, in both disorders, a chief pathogenic role. Eculizumab showed highly effective to improve the prognosis in both disorders, with a very favorable safety profile. Thus it was approved by the regulatory authorities of USA and Europe for first line treatment.

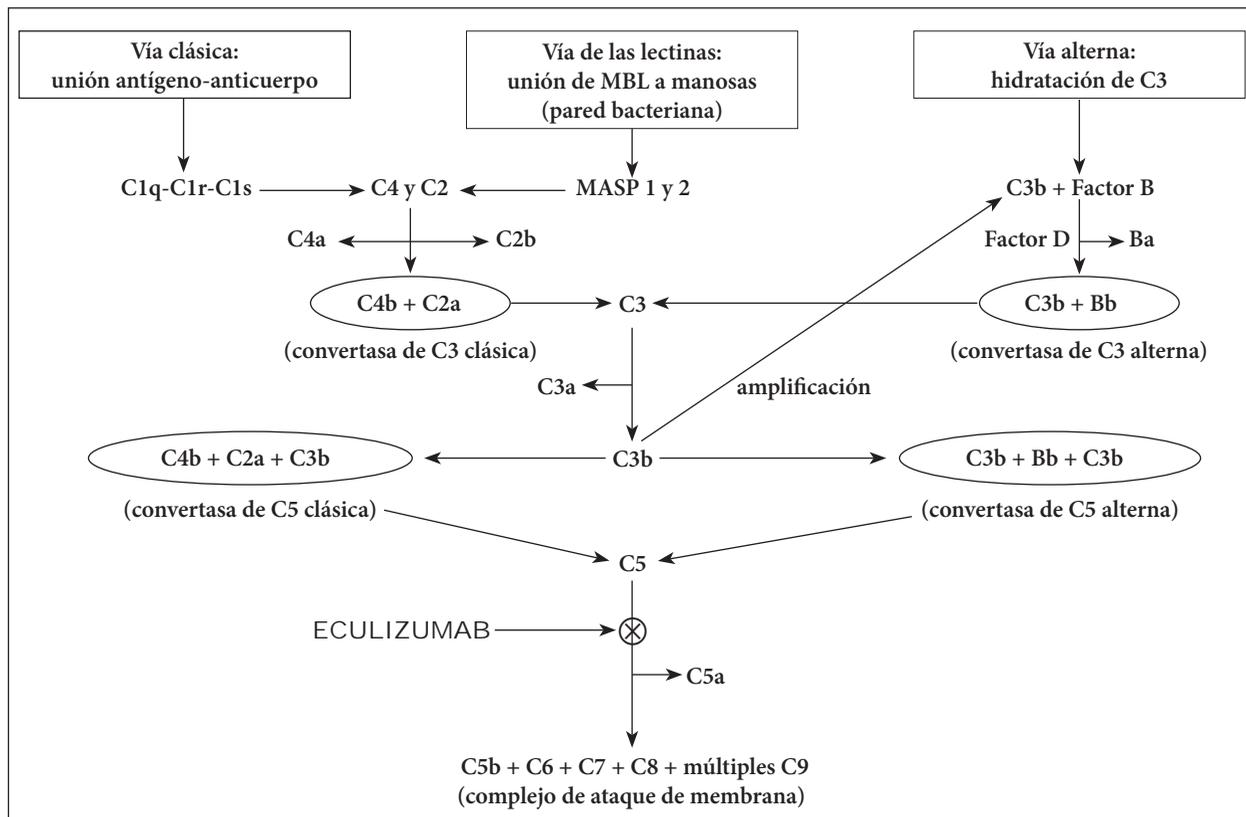
The therapeutic efficacy of eculizumab is under evaluation in other affections -typical hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia due to cold agglutinins besides them-, where complement blockade may be a promising strategy.

**Key words:** paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypical hemolytic uremic syndrome, eculizumab, humanized monoclonal antibody, complement system

**El sistema del complemento y su rol fisiopatológico**

El complemento es un conjunto de más de 30 proteínas plasmáticas o de membrana con función inmune<sup>1</sup>. Las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado y varias tienen función enzimática (son seri-

noproteasas). Circulan como precursores inactivos y, a semejanza de lo que ocurre con los factores de la coagulación, se activan en forma sucesiva, con una dinámica de amplificación en cadena o cascada. Se han descrito 3 vías de activación del complemento (Figura 1):



**Figura 1.** Vías de activación de la cascada del complemento y mecanismo de acción del eculizumab. MBL: lectina que une manosa. MASP: serinoproteasa activada por MBL.

- 1) **clásica** en que tras la unión de complejos antígeno-anticuerpo, éstos unen y activan a C1-C4-C2 con lo que se forma la convertasa de C3
- 2) **de las lectinas**, en que glúcidos bacterianos son reconocidos por lectinas, que activan serinoproteasas que a su vez activan a C4-C2 y se genera la misma convertasa de C3
- 3) **alterna** donde -por hidratación de la molécula- ocurre activación constitutiva de C3, que se une al factor B, facilita su activación por el factor D, y se forma la convertasa de C3 de la vía alterna. La activación de más C3 a C3b por acción de las convertasas de C3 genera un circuito de amplificación que multiplica la formación de C3b y da origen a las convertasas de C5 (Figura 1). Es-

tas clivan el C5 en C5a y C5b. A partir de C5b se depositan los componentes del complejo de ataque de membrana (C.A.M.) -C5b, C6, C7, C8 y múltiples unidades de C9 que forman los poros de membrana que determina la lisis celular-.

Son funciones del complemento:

1. opsonización y fagocitosis de bacterias.
2. opsonización y depuración de inmunocomplejos circulantes y fijados a superficies mediante fagocitosis por el sistema retículoendotelial.
3. depuración de células y tejidos dañados -vía alterna-.

4. potenciación de la respuesta inmune humoral por coestimulación de los linfocitos B por el antígeno (vía receptor B) + C3b (vía receptores específicos) -vía clásica-.
5. reclutamiento de células inflamatorias por producción local de anafilotoxinas: C3a y especialmente C5a.
6. lisis bacteriana/celular mediada por el complejo de ataque de membrana.

Las primeras 4 funciones son mediadas por C3 y sus péptidos derivados. Su déficit provoca un severo desbalance inmune con marcada susceptibilidad a infecciones y a desarrollar también trastornos autoinmunes -por depuración deficiente de inmunocomplejos-. Las últimas 2 funciones son llevadas a cabo principalmente por el complemento terminal y su déficit genera una deficiencia inmune leve, por disminución de la capacidad de lisar microorganismos del género *Neisseria*<sup>2</sup>.

Una serie de inhibidores naturales circulantes (factores H, I y el inhibidor de C1) y otros de membrana, como el receptor de complemento 1 (CR1), cofactor proteico de membrana (MCP), CD55 y CD59<sup>3</sup>, frenan la activación no controlada del complemento y evitan el daño de los tejidos del huésped. El balance final es una actividad inmunoestimulante, opsonizante y lítica dirigida contra los microorganismos invasores y los tejidos dañados o necróticos.

En múltiples patologías la desregulación del complemento tiene un rol destacado en la aparición de lesiones por generación de inflamación local (glomerulopatías), sistémica (enfermedades autoinmunes, sepsis severa, daño tisular por reperfusión) y/o daño celular por acción del C.A.M. -células hemáticas en hemoglobinuria paroxística nocturna (H.P.N.), endotelio en síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa)-<sup>4</sup>. En la década del 90, cuando los avances tecnológicos en biología molecular permitieron obtener proteínas capaces de inhibirlo, comenzaron estudios experimentales y clínicos en patologías en cuya patogenia participa el complemento.

### **La inhibición del complemento como objetivo terapéutico. El eculizumab**

En la elección de un blanco terapéutico para inhibir el complemento, un objetivo atractivo fue C5 porque:

- Es activado por las 3 vías, por lo que su bloqueo previene a ese nivel la progresión de la cascada del complemento mediada por cualquier estímulo
- Al evitarse su activación enzimática no se forman ni C5a (con sus propiedades inflamatorias) ni el C.A.M. lítico
- El bloqueo de C5 preserva las funciones del complemento proximal, fundamentales para la opsonización y fagocitosis de bacterias y para la depuración de inmunocomplejos<sup>5</sup>

Para obtener un anticuerpo monoclonal que bloquee C5, en una primera etapa se estudiaron cerca de 30.000 hibridomas murinos antiC5 humano. Para evaluar su capacidad para inhibir la lisis mediada por el C.A.M. del complemento, se emplearon hematíes de pollo recubiertos por anticuerpos humanos. Se identificó y seleccionó un anticuerpo (5G1.1) capaz de bloquear tanto la hemólisis mediada por el C.A.M. como la generación de C5a.

Para reducir la inmunogenicidad del 5G1.1, se clonaron e insertaron las regiones determinantes de complementariedad, que reconocen y se unen a C5 humano (llamadas también paratope) entre las secuencias germinales estructurales de las porciones variables de ambas cadenas de IgG humana (Figura 2)<sup>6</sup>.

Para anular la capacidad de este anticuerpo quimérico de generar inflamación, se efectuaron 2 modificaciones adicionales (Figura 2): 1) se insertaron las regiones constante 1 y bisagra de la cadena pesada de la IgG 2 humana, que no es reconocida por los receptores Fc de los macrófagos con lo que se evita la consecuente citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; y 2) se insertaron las regiones constantes 3 y 4 de la cadena pesada de la IgG 4, que carece de la capacidad de fijar complemento.

### **Estudios preliminares con eculizumab**

Los primeros estudios (de fase I) fueron efectuados en pacientes con artritis reumatoidea<sup>7</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>8</sup> y glomerulonefritis membranosa<sup>9</sup>. En ellos se determinó las dosis de eculizumab requeridas para bloquear el complemento terminal, así como su seguridad, aunque su eficacia clínica no resultó satisfactoria.

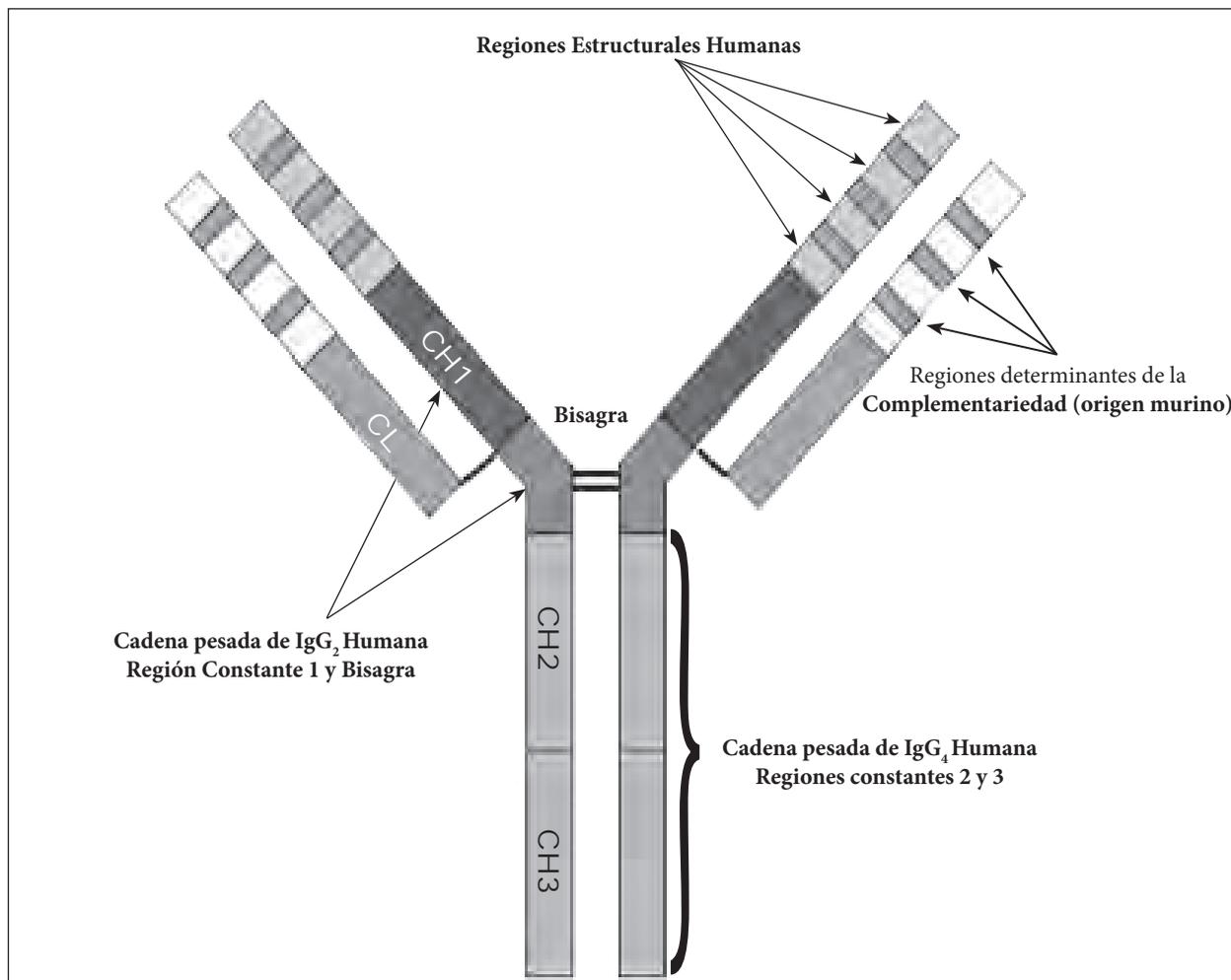


Figura 2. Estructura del eculizumab y origen de sus componentes

### La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y el rol de complemento

La HPN es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoiesis, caracterizada por anemia hemolítica intravascular, hemoglobinuria, alta incidencia de trombosis -predominantemente venosas y con frecuencia en sitios inusuales- y un grado variable de fallo medular acompañante<sup>10</sup>.

El defecto genético que origina el clon es una mutación del gen PIG-A en una stem cell hemopoética, con pérdida -total o parcial- de la función de la enzima codificada. La consecuencia es un bloqueo en la síntesis -y la ausencia- del ancla glicosilfosfatidilinositol en la stem cell afectada y en toda su descendencia<sup>11</sup>. Dicha ancla mantiene unida a la superficie de la membrana plasmática múltiples proteínas de superficie, que por consiguiente están ausentes o muy disminuidas en las células del clon HPN. Entre estas

proteínas se destacan 2 inhibidores de la cascada del complemento: el CD55 (que degrada las convertasas de C3 y C5) y el CD59 (que impide el agregado de C9 al C.A.M. en formación). Por este motivo las células hemáticas del clon HPN son muy sensibles al daño por complemento, principalmente por la vía alterna (activa en forma permanente), cuyos productos causan la lisis en circulación de los glóbulos rojos clonales, la activación de las plaquetas HPN -con trombosis- y probablemente activen también los leucocitos clonales que inician respuestas inflamatorias. Por lo tanto la HPN constituye una enfermedad ideal para evaluar inhibidores del complemento. Los estudios con eculizumab se iniciaron a principios de la década pasada e inmediatamente este anticuerpo se mostró eficaz para mejorar las manifestaciones de la enfermedad<sup>12</sup>.

## Resultados del tratamiento con eculizumab en HPN

En HPN el eculizumab fue evaluado en forma sistemática en un estudio clínico de fase II (PILOTO<sup>13</sup>) y en 2 estudios de fase III multicéntricos y multinacionales (TRIUMPH<sup>14</sup> y SHEPHERD<sup>15</sup>), en los que participaron 195 pacientes. Finalizado el ensayo clínico, a todos los pacientes que participaron se les ofreció continuar en forma compasiva el eculizumab a largo plazo en un estudio de extensión, al cual ingresaron 187 pacientes. El seguimiento de estos pacientes<sup>16</sup> mostró que el eculizumab:

- ✓ **Bloquea la hemólisis intravascular en forma inmediata**, con resolución de la hemoglobinuria dentro de las 24 horas y un descenso marcado de la LDH a 1 semana de iniciado el tratamiento -que llega a valores normales o cercanos al límite superior normal en 4 semanas-. Desciende también la hemoglobina libre en plasma.
- ✓ **Mejora marcadamente** los síntomas y signos asociados a la hemólisis intravascular y a la depleción de óxido nítrico: **fatiga, astenia, disfagia, dolor abdominal y disfunción eréctil**.
- ✓ **Aumenta la sobrevida de los eritrocitos HPN**, que ya no son destruidos en circulación por el complemento terminal. En consecuencia, la masa eritrocitaria HPN y -como consecuencia- la masa eritrocitaria total aumentan en forma paulatina tras el inicio del tratamiento, con una mejoría progresiva de la anemia. La máxima respuesta de la serie eritroide puede verse entre los 4 y 14 meses de iniciado el eculizumab, con un aumento paralelo del tamaño del clon HPN en hematíes, hasta alcanzar valores cercanos a los del clon en granulocitos<sup>17</sup>.
- ✓ Como consecuencia de este aumento de la masa eritroide **desaparece el requerimiento transfusional en 2/3 de los pacientes tratados y se reduce en la mayoría de los pacientes restantes**.
- ✓ **Disminuye en más del 80% la incidencia de eventos trombóticos**, por lo que constituye el tratamiento antitrombótico más efectivo disponible para estos pacientes.
- ✓ **Mejora o estabiliza la función renal en la mayoría de los enfermos con deterioro de la**

misma y reduce progresivamente la siderosis de la corteza renal hasta la resolución completa (como se visualiza por resonancia nuclear magnética).<sup>18</sup>

- ✓ **Mejora la disnea y reduce los niveles de NT-proBNP** (péptido natriurético cerebral, un marcador de hipertensión pulmonar), lo que sugiere un efecto beneficioso sobre la hipertensión pulmonar que suele asociarse a la hemólisis intravascular y a la consiguiente depleción de óxido nítrico.<sup>19</sup>

Todos estos efectos repercuten en forma dramática en la calidad de vida de estos pacientes, que mejora rápidamente tras el inicio del tratamiento y mucho antes de la respuesta de la anemia. Al prevenir además las trombosis, la aparición y progresión del daño renal y de la hipertensión pulmonar y eliminar o reducir el requerimiento transfusional, el eculizumab **mejora la sobrevida de estos pacientes**, ya que previene varias de las principales causas de muerte en HPN (trombosis, fallo renal, hipertensión pulmonar, accidentes transfusionales e infecciones asociadas a las mismas). En efecto, el seguimiento a largo plazo de estos enfermos mostró una sobrevida muy superior a la de controles históricos previos a la disponibilidad del eculizumab y sólo levemente inferior a la de controles normales de igual edad y sexo, debido a muertes tardías por evolución a aplasia medular severa o a mielopatías clonales (mielodisplasia o leucemia mieloide aguda)<sup>20,21</sup>.

El bloqueo del complemento con eculizumab, en cambio, no revierte el fallo medular al que frecuentemente se asocia la aparición de un clon HPN. Tampoco impide o retrasa la evolución clonal de algunos pacientes a una mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda. Por lo tanto, no está indicado para tratar las citopenias por fallo medular -como las que presentan los pacientes con aplasia severa, o con mielodisplasia y un clon HPN que suele ser pequeño-. Estas citopenias requieren el tratamiento específico de la mielopatía que genera el fallo medular -inmunosupresión o trasplante alogénico de stem cells hemopoyéticas en el caso de aplasia; inmunosupresión, hipometilantes, lenalidomida o trasplante alogénico de stem cells hemopoyéticas en el caso de mielodisplasia-.

## Indicaciones del Eculizumab en HPN

Recientemente fueron elaboradas, aprobadas y pu-

blicadas (en Mayo de 2013) las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología, que incluye a la HPN entre los fallos medulares<sup>22</sup>. Estas Guías establecen que el eculizumab está indicado en los pacientes con:

- 1) clon HPN clínicamente significativo (>10% en neutrófilos o monocitos) +
- 2) hemólisis intravascular evidenciada por una LDH  $\geq 1,5$  x límite superior normal +
- 3) uno o más criterios de severidad de la HPN

Los criterios de severidad de la HPN son manifestaciones clínicas de gravedad de la enfermedad hemolítica. Su presencia se asocia a una mayor mortalidad y/o a un incremento en la incidencia de complicaciones propias de la HPN. Incluyen

- ✓ Requerimiento transfusional  $\geq 4$  unidades de glóbulos rojos/año
- ✓ Requerimiento permanente o frecuente de corticoides a dosis superiores a 8 mg/d de metprednisona
- ✓ Trombosis o embolia -que requeriría anticoagulación aunque esté contraindicada por trombocitopenia-
- ✓ Daño renal crónico (con clearance de creatinina  $< 60$  mL/min) debido a la HPN
- ✓ Hipertensión pulmonar o disnea secundarios a la HPN
- ✓ Síntomas severos: fatiga discapacitante, disfgia o dolor abdominal intensos

En el caso de pacientes con HPN y trombosis, la indicación es tratamiento combinado con anticoagulación + eculizumab, salvo que la anticoagulación esté contraindicada.

En pacientes con HPN que se embarazan, la seguridad embriofetal del eculizumab no está aún firmemente establecida. En la experiencia publicada con 9 gestas no se detectó daño embrionario o fetal por eculizumab, y sí una reducción de las severas complicaciones de la HPN asociadas al embarazo y especialmente al puerperio<sup>23,24,25</sup>. Las guías británicas incluyen al embarazo como una indicación de uso transitorio del eculizumab hasta al menos 3 meses postparto<sup>26</sup>. Nuestras guías, por su parte, sugieren

una decisión informada y consensuada con la paciente y su pareja.

### **Eculizumab en Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SUHa):**

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una entidad clínica definida por la siguiente tríada: anemia hemolítica no inmune (Coombs negativa), trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT) no sólo renal, sino también sistémica. El SUH atípico (SUHa) es una enfermedad ultrahuérfana, crónica, de causa genética debida a una activación no controlada del sistema de complemento por falta de los inhibidores naturales. Su pronóstico es desfavorable, ya que en 44% a 67% de los casos el paciente fallece o llega a la insuficiencia renal crónica terminal<sup>27</sup>.

En los últimos años, la identificación de múltiples mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican factores inhibitorios o activadores del complemento ha permitido establecer el rol del este sistema en la inducción de la lesión endotelial del SUHa<sup>28</sup>. Sin embargo, en aproximadamente un 30% de los casos no se detectan estas anomalías genéticas del complemento<sup>29</sup>.

Más recientemente, 2 estudios prospectivos en pacientes con SUHa han demostrado que el eculizumab interrumpe en forma rápida y sostenida la MAT e induce una remisión hematológica y una mejoría significativa en la función renal a largo plazo, con la consiguiente reducción de la necesidad de diálisis e interrupción de la terapia plasmática<sup>30,31</sup>. Es de destacar que la dosis empleada en esta patología -dada la perentoria necesidad de bloquear en forma inmediata la actividad del complemento, para frenar la MAT- es mayor que la utilizada en HPN.

### **Dosificación**

#### **En Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)**

La posología en HPN comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- **FASE INICIAL:** durante las primeras 4 semanas se administran semanalmente 600 mg de eculizumab mediante una perfusión intravenosa de 25–45 minutos de duración.
- **FASE DE MANTENIMIENTO:** en la quinta semana, se administran de 900 mg de eculizumab por infusión intravenosa de 25–45 minutos,

seguida de una administración de 900 mg de ecilizumab mediante perfusión intravenosa de 25–45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SUHa) La posología para pacientes adultos ( $> 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- **Fase inicial:** durante las primeras 4 semanas se administran 900 mg de ecilizumab cada 7 días mediante una perfusión intravenosa de 25–45

minutos de duración.

- **Fase de mantenimiento:** en la quinta semana se administran 1.200 mg de ecilizumab por infusión intravenosa de 25–45 minutos. Luego se continúa con una administración de 1.200 mg por perfusión intravenosa de 25–45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En pacientes pediátricos (de menos de 12 años de edad) y adolescentes (entre 12 y 18 años) con SUHa, la posología de ecilizumab se resume en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Posología del ecilizumab en Población Pediátrica con SUHa

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
$\geq 40$ kg	900 mg semanales x 4	1.200 mg la 5ª semana; después 1.200 mg cada 2 semanas
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Se requiere una dosis adicional de ecilizumab en caso de tratamiento concomitante con plasmaféresis, recambio plasmático o infusión de plasma fresco.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Biotransformación:

Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial, donde se catabolizan principalmente por enzimas lisosomales formando aminoácidos y péptidos pequeños. El ecilizumab contiene sólo aminoácidos naturales y carece de metabolitos activos conocidos.

#### Eliminación:

No se han realizado ensayos específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal de ecilizumab. En el riñón normal, los anticuerpos no se excretan y no se filtran debido a su tamaño.

#### Parámetros farmacocinéticos:

En HPN: se ha utilizado un modelo unicompartmental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes. El aclaramiento medio fue de  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg, y la

vida media de eliminación fue de  $11,3 \pm 3,4$  días. Basándose en estos valores, el inicio del estado de equilibrio se prevé que se produzca aproximadamente a los 49 – 56 días.<sup>32</sup>

La actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de ecilizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas por encima de  $35 \mu\text{g/ml}$  provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica del complemento.<sup>32</sup>

En SUHa: se diseñó un modelo unicompartmental con los datos farmacocinéticos de dosis múltiples en 57 pacientes con SUHa que habían recibido el régimen recomendado de ecilizumab en los ensayos C08-002A/B, C08-003A/B y C09-001r. El aclaramiento de ecilizumab para un paciente de 70 kg de peso fue 14,6 mL/h y el volumen de distribución fue de 6,14 L. La vida media de eliminación fue de 291 h (aproximadamente 12,1 días).<sup>33</sup>

El aclaramiento y la vida media de ecilizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de recambio plasmático. El recambio plasmático aumentó el clearance de ecilizumab a 3.660 mL/h y redujo la vida media de eliminación a 1,26 horas. Se recomienda una dosis adicional de ecilizumab cuando se administra a pacientes con SUHa que re-

ciben una infusión o recambio de plasma.<sup>33</sup> Todos los pacientes con SUHa que fueron tratados con eculizumab según la posología recomendada presentaron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En los pacientes SUHa, la actividad farmacodinámica se correlaciona directamente con el mantenimiento de niveles de las concentraciones séricas de eculizumab de alrededor de 50-100 microgramos/mL, con lo que se consigue el bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en todos los pacientes.<sup>33</sup>

### Tolerabilidad y perfil de seguridad:

En general el eculizumab ha mostrado en los estudios clínicos ser bien tolerado en adultos con HPN. Los eventos adversos más comunes observados en los estudios TRIUMPH y SHEPHERD fueron cefalea (44% y 53%) y nasofaringitis (23% y 32%)<sup>14,15</sup>. Estos eventos ocurrieron con una frecuencia 3% mayor en el grupo tratado respecto al placebo.

En una publicación reciente, donde se estudió la seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes con HPN, se describe que el 91,3% de los eventos adversos en 195 pacientes evaluados, fueron leves a moderados. Algunos de los eventos adversos serios descriptos, como hemólisis, dolor abdominal y anemia pueden observarse típicamente en la HPN<sup>16</sup>.

En 20% de los pacientes se comunicaron eventos infecciosos (ninguno de ellos resultó fatal). Los más comunes fueron pirexia (4,6%) e infecciones virales (3,1%). En pacientes con déficit genético de C5-C9 se ha demostrado un incremento en la incidencia de infecciones por *Neisseria meningitidis*<sup>2</sup>. Dos casos de sepsis por meningococo fueron reportados durante 467 pacientes/año de exposición a eculizumab. Ambos pacientes tuvieron infecciones por cepas diferentes a las cubiertas por la vacuna administrada dos semanas previas al inicio de eculizumab (el primero tuvo una infección a serotipo B y el segundo a serotipo Y o W135)<sup>16</sup>.

No se ha demostrado toxicidad acumulativa con la administración de eculizumab por tiempo prolongado.

### Eculizumab y desarrollos en nuevas indicaciones:

Existen estudios clínicos en curso en 1) neuromielitis óptica (NMO), 2) miastenia gravis (MG) severa refractaria, en trasplante renal en 3) pacientes con

riesgo a desarrollar rechazo mediado por anticuerpos o 4) con función renal retardada (DGF), 5) SUH típico mediado por *E. coli* productora de toxina Shiga y 6) anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (crioaglutininas). (fuente [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

**AGRADECIMIENTO:** Al Dr. Mariano Scolnik por su colaboración en la redacción y discusión del presente manuscrito

### Declaración de conflictos de intereses

El autor es asesor científico y ha dado charlas organizadas por el Laboratorio Alexion Pharma Argentina

### Bibliografía

- Walport MJ. Complement (first of two parts). *N Engl J Med.* 2001; 344 (14): 1058-1066.
- Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991; 4: 359-395.
- Kim DD, Song WC. Membrane complement regulatory proteins. *Clin Immunol.* 2006; 118: 127-136.
- Pangburn MK, Ferreira VP, Cortes C. Discrimination between host and pathogens by the complement system. *Vaccine* 2008; 26 (suppl 8): I15-I21.
- Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology* 2007; 25 (11): 1256-1264.
- Thomas CT, Rollins SA, Rother RP, Giannoni MA, Hartman SL, Elliott EA, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol.* 1997; 33 (17/18): 1389-1401.
- Tesser J. et al. Safety and efficacy of the humanized anti-C5 antibody h5G1.1 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: S274.
- Rother RP, Mojcik CF, McCroskery EW. Inhibition of terminal complement: a novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 328-334.
- Appel G, Nachman P, Hogan S, et al. Eculizumab (C5 complement inhibitor) in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:A668.
- Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106 (12): 3699- 3709.

11. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993; 73: 703-711.
12. Hillmen P, Hall C, Marsh J, Elebute M, Mojcik CF, Rollins SA, et al. Eculizumab, a C5 complement-blocking antibody, abolishes hemolysis and renders hemolytic patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) transfusion independent. *Blood* 2002; 100 (11): 44a.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004; 350: 552-559.
14. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233-1243.
15. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multi-center phase III study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 114: 1840-1847.
16. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013; 162: 62-73.
17. Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008; 142: 263-272.
18. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010; 85: 553-559.
19. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris Jr. SM, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010; 149: 414-425.
20. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117 (25): 6786-6792.
21. Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the United Kingdom-10 year experience. *Blood* 2012; 120: 3472.
22. Brodsky AL, Drelichman G, Elena G, Fernandez Escobar N, Milovic V, Ramos A, Rossi BM. Síndromes de fallo Medular. Hemoglobinuria paroxística nocturna. En *Guías de diagnóstico y tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2013; pag: 376-387.
23. Kelly RJ, Arnold LM, Richards SJ, Hill A, Bromken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol*. 2010; 149: 446-450.
24. Danilov AV, Brodsky RA, Craigo S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leukemia Research* 2010; (34): 566-571.
25. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, Leonardi G, Torelli G, Notaro R, Luzzatto L. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol*. 2010; 150: 707-708.
26. UK National Specialised Commissioning Team. PNH Service 2012-2013. Appendix 2: National Criteria for the use of eculizumab for PNH in England.
27. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60.
28. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2431-2442.
29. Noris M, Caprioli J, Bresin E, 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): 1844-1859.
30. 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.
31. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología* 2013; 33(1): 27-45.
32. Eculizumab. Anexo I. Summary of product characteristics. Accesible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf) (última entrada: 06/11/2013)
33. Datos accesibles en <http://www.rxlist.com/soliris-drug/clinical-pharmacology.htm> (última entrada: 06/11/2013)