

A Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica (CACFT) reunida en data 11 de xullo de 2024, **CONSIDERA PERTINENTE**, de acordo a instrución 4/2010 do 26 de abril da Xerencia do Servizo Galego de Saúde, a inclusión do medicamento considerado de alto impacto, sanitario, social e económico **RAVULIZUMAB**, na guía farmacoterapéutica das institucións sanitarias do Servizo Galego de Saúde, e a actualización do ditame de ECULIZUMAB

no tratamento do **Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)**, segundo o **protocolo** adxunto.

*Esta resolución e comunicada nesta data a Comisión de Farmacia e Terapéutica do seu hospital.*

Santiago de Compostela, sinatura e data dixital

O presidente da Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica

Alfredo José Silva Tojo

Xerentes das Áreas Sanitarias do Servizo Galego de Saúde



## PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa)

O uso dos medicamentos inhibidores C5 do complemento en pacientes adultos e nenos con SHUa debe seguir os seguintes criterios:

1-. Ao non dispoñer de evidencia que mostre diferencias en eficacia e seguridade entre os inhibidores C5 do complemento, **a elección basearase en criterios de eficiencia**. Por ser unha oportunidade de eficiencia nunha patoloxía de elevado impacto económico e para calquera destes medicamentos, **deberá priorizarse o uso de ECULIZUMAB BIOSIMILAR**. *(actualización CACFT-xullo 2024)*

**O RAVULIZUMAB poderá utilizarse de forma excepcional** en pacientes en idade pediátrica ou adultos con necesidade xustificada de reducir a frecuentación ao hospital.

Non se dispón de datos sobre o uso de ravulizumab nos pacientes que non responden o tratamento con eculizumab e a experiencia con ravulizumab en pacientes de idade avanzada é limitada.

2-. O obxectivo principal do tratamento será reducir a morbilidade relacionada co SHUa e evitar o desenvolvemento de dano orgánico irreversible, polo que o seu uso estaría indicado fundamentalmente durante o episodio agudo de microangiopatía trombótica nos seguintes casos:

- **Pacientes adultos que presentan un primeiro episodio de SHUa**, unha vez se teña confirmado o diagnóstico, salvo naqueles casos nos que se observe unha franca melloría da función renal coas primeiras sesións de terapia plasmática<sup>1</sup> administrada desde o momento da admisión ata a confirmación diagnóstica de SHUa.

Se durante este intervalo de tempo, e a pesar da terapia plasmática (TP), se observara un rápido deterioro da función renal, podería iniciarse tratamento con inhibidores C5 do complemento, o cal debería reconsiderarse tras o diagnóstico de confirmación.

- **No episodio de debut en pacientes pediátricos** recoméndase seguir a mesma pauta de actuación anterior, sempre que, a criterio clínico, a TP sexa factible. No caso contrario, poderase iniciar tratamento con inhibidores C5 do complemento, que deberá reconsiderarse tras dispoñer de todos os elementos necesarios para o diagnóstico de certeza.

- **Pacientes adultos e nenos xa diagnosticados de SHUa que presenten un novo episodio.**

No caso de pacientes que respondesen previamente de forma satisfactoria á TP con período prolongado libre de recidiva<sup>2</sup>, podería valorarse o uso da TP.

- O uso dos inhibidores C5 do complemento poden considerarse en **Pacientes candidatos a transplante renal con alto risco de recidiva**. A estimación do risco





deberá realizarse individualmente, tendo sempre en conta, entre outros factores, o tipo de mutación presente en cada paciente (as mutacións de factor H, xen CFH/CFHR1 híbrido anormal e mutación ganancia da función de C3, asóciase cun risco particularmente elevado de recidiva).

Unha vez estabilizado o paciente, a interrupción do tratamento con inhibidores C5 do complemento deberá contemplarse de xeito individualizado tendo en conta a mutación existente e a evolución clínica de cada paciente, valorando o balance beneficio-risco de manter ou retirar o tratamento.

Así mesmo a CACFT toma os seguintes acordos (*actualización CACFT-xullo 2024*) :

- Os anexos I e II de rexistro de inicio e seguimento de pacientes con SHUa a tratamento con inhibidores de C5 do complemento, mantense para uso interno dos centros.

<sup>1</sup>Entenderase que o paciente obtén "unha mellora franca coa terapia plasmática" cando, tras polo menos 5 sesións de terapia plasmática, prodúcese unha mellora da función renal (redución da creatinina plasmática  $\geq 25\%$ ) ademais dunha remisión de parámetros hematolóxicos (normalización no recuento de plaquetas e LDH).

<sup>2</sup>Entenderase que o paciente desfrutou dun período libre de recidiva cando despois de ser tratado do episodio agudo de microangiopatía trombótica con terapia plasmática, o paciente tivo "unha mellora inicial franca" e ademais non hai "dependencia da terapia plasmática" ao longo do tempo, é dicir cando hai resposta satisfactoria e non se produce recaída durante a retirada gradual da terapia plasmática.

<sup>1,2</sup>*Adaptado de: Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat. Rev. Nephrol. 2012; 8: 643–657*



## Anexo I

**FOLLA REXISTRO DE PACIENTES A TRATAMENTO CON INHIBIDORES C5 DO COMPLEMENTO****Datos persoais do paciente (ETIQUETA IDENTIFICATIVA)**

Nome e apelidos:

Data de nacemento:

Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Nº Hª Clínica :

CIP:

**Datos do tratamento solicitado:****Medicamento:**

Data de inicio:

Dose e pauta posolóxica:

1. Motivo de inicio: **SHUa**☐**Paciente con primeiro episodio de SHUa**☐**Paciente xa diagnosticado de SHUa que presenten un novo episodio**☐**Pacientes candidatos a transplante renal con alto risco de recidiva**

Datos complementarios:

Terapia plasmática previa: ☐ SI ☐ NO

Motivo de retirada/ Non utilización:

2. Motivo de inicio: **HPN**☐**Requirimento transfusional regular debido a hemólise**☐**Anemia hemolítica intravascular crónica grave** definida por anemia e LDH>1,5 LSN, xunto con síntomas clínicos indicativos dunha alta actividade da enfermidade.☐**Trombose atribuíble a HPN**☐**Insuficiencia renal crónica atribuíble a HPN, ou episodios repetidos de insuficiencia renal aguda**☐**Hipertensión pulmonar atribuíble a HPN**☐**Afectación do músculo liso con síntomas invalidantes atribuíble a HPN**☐**Embarazo****Datos do facultativo solicitante:**

Nome a apelidos:

Servizo Clínico:

Hospital:

Sinatura

**CONFORMIDADE E AUTORIZACIÓN DO CENTRO**

Data:

Selo e sinatura do responsable do centro

Nome e apelidos:





Anexo II

FOLLA REXISTRO DE SEGUIMENTO DE PACIENTES CON SHUa A TRATAMENTO  
CON INHIBIDORES C5 DO COMPLEMENTO

| INDICACIÓN                                                   | Paciente sen diagnostico e QUE DEBUTA con episodio agudo de MAT e sospeita de SHUa |                      |                      |                      |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Datos obrigatorios de rexistro                               | Datos basais*                                                                      | Datos de seguimento* | Datos de seguimento* | Datos de seguimento* |
|                                                              | DATA _____                                                                         | DATA _____           | DATA _____           | DATA _____           |
| Plaquetas (10 <sup>3</sup> /L)                               |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Hemoglobina ( g/L)                                           |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Haptoglobina ( g/L)                                          |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Esquistocitos (Sí/Non)                                       |                                                                                    |                      |                      |                      |
| LDH e rango normalidade laboratorio                          |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Creatinina sérica (mg /dL)                                   |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Tasa Filtrado glomerular estimado (ml/dL)                    |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Paciente en diálise (Si/Non)                                 |                                                                                    |                      |                      |                      |
| ADAMTS13 normal (Si/Non)                                     |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Determinación Shiga-toxina (Si/Non)                          |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Vacinación Neisseria meningitidis (Si/Non)                   |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Estudio do complemento: C3,C4.                               |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Anticorpos anti-FH (Si/Non)                                  |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Estudio XENÉTICO (Si/Non)                                    |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Notificación Rexistro centralizado(Si/Non)                   |                                                                                    | -----                | -----                | -----                |
| Ecuzimab: pauta e posoloxía                                  |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Resultado estudio xenético e anticorpos anti-FH <sup>1</sup> |                                                                                    |                      |                      |                      |
| Actividade da enfermidade <sup>2</sup>                       |                                                                                    |                      |                      |                      |

<sup>1</sup>Aos tres meses de iniciado o tratamento farase unha incorporación na folia de rexistro dos datos relevantes do estudo xenético (tipo de mutación [CFH, CFI, MCP, C3, CFB y THBD] e/ou polimorfismos de risco) e dos anticorpos anti-FH. Indicarase a partir destes datos si estamos ante un diagnostico por confirmación ou por exclusión.

<sup>2</sup>Aos tres meses de inicar o tratamento farase unha análise breve da efectividade do ecuzimab que xustifique a súa continuidade; atenderase para elo á evolución de tres marcadores principais: reconto plaquetas, normalización da hemólise (LDH e haptoglobina) e a mellora/estabilización da función renal (creatinina serica).

\* Farase unha recollida de datos trimestrais durante o primeiro ano de tratamento ,e posteriormente de maneira semestral. A continuación do tratamento valorarse individualmente.



## FOLLA REXISTRO DE SEGUIMENTO DE PACIENTES CON SHUa A TRATAMENTO CON INHIBIDORES C5 DO COMPLEMENTO

| <i>INDICACIÓN</i>                                                                                  | Paciente con diagnostico de SHUa candidato a transplante renal |                             |                             |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                    | <i>Datos basais*</i>                                           | <i>Datos de seguimento*</i> | <i>Datos de seguimento*</i> | <i>Datos de seguimento*</i> |
| <b>Datos obrigatorios de rexistro</b>                                                              | <i>DATA</i> _____                                              | <i>DATA</i> _____           | <i>DATA</i> _____           | <i>DATA</i> _____           |
| Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)                                                                     |                                                                |                             |                             |                             |
| Hemoglobina ( g/L)                                                                                 |                                                                |                             |                             |                             |
| Haptoglobina ( g/L)                                                                                |                                                                |                             |                             |                             |
| Esquistocitos (Sí/Non)                                                                             |                                                                |                             |                             |                             |
| LDH e rango normalidade laboratorio                                                                |                                                                |                             |                             |                             |
| Creatinina sérica (mg /dL)                                                                         |                                                                |                             |                             |                             |
| Tasa Filtrado glomerular estimado (ml/dL)                                                          |                                                                |                             |                             |                             |
| Requirimento diálise e/ou terapia plasmática                                                       | _____                                                          |                             |                             |                             |
| ADAMTS13 normal (Si/Non)                                                                           |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Determinación Shiga-toxina (Si/Non)                                                                |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Vacunación N.meningitidis (Si/Non)                                                                 |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Estudo do complemento: C3,C4.                                                                      |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Consentimento informado paciente (Si/Non)                                                          |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Notificación rexistro centralizado(Si/Non).                                                        |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Transplante ril previo (Si/Non)                                                                    |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Doante vivo (Si/Non)                                                                               |                                                                | _____                       | _____                       | _____                       |
| Ecuzimab: pauta e posoloxía                                                                        |                                                                |                             |                             |                             |
| Resultado estudo xenético e de anticorpos anti-FH. Avaliación nivel risco recorrencia <sup>1</sup> |                                                                |                             |                             |                             |
| Avaliación tratamento en paciente inxertado <sup>2</sup>                                           |                                                                |                             |                             |                             |

<sup>1</sup> Formando parte dos datos basais, farase incorporación dos datos relacionados co diagnostico de SHUa, ademáis farase unha avaliación “breve” do nivel de risco de recorrencia que xustifique a prescrición do ecuzimab.

<sup>2</sup> A os tres meses de iniciar tratamento realizarase unha avaliación “breve” sobre a evolución do paciente, facendo referencia a dous aspectos: funcionalidade do enxerto e avaliación dos signos biolóxicos da MAT (reconto plaquetas, hemoglobina, haptoglobina e LDH)

\* Farase unha recollida de datos trimestral durante o primeiro ano de tratamento ,e posteriormente de maneira semestral. A continuación do tratamento valorarse individualmente.



## FOLLA REXISTRO DE SEGUIMENTO DE PACIENTES CON SHUa A TRATAMENTO CON INHIBIDORES C5 DO COMPLEMENTO

| INDICACIÓN                                                     | Paciente con diagnostico previo de SHUa non tratados con eculizumab e episodio agudo de MAT. |                      |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                | Datos basais*                                                                                | Datos de seguimento* | Datos de seguimento* | Datos de seguimento* |
| Datos obrigatorios rexistro                                    | DATA_____                                                                                    | DATA_____            | DATA_____            | DATA_____            |
| Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)                                 |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Hemoglobina ( g/L)                                             |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Haptoglobina ( g/L)                                            |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Esquistocitos (Sí/Non)                                         |                                                                                              |                      |                      |                      |
| LDH e rango normalidade laboratorio                            |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Creatinina sérica (mg /dL)                                     |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Tasa Filtrado glomerular estimado (ml/dL)                      |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Paciente en diálise (Si/Non)                                   |                                                                                              |                      |                      |                      |
| ADAMTS13 normal (Si/Non)                                       |                                                                                              | -----                | -----                | -----                |
| Determinación Shiga-toxina (Si/Non)                            |                                                                                              | -----                | -----                | -----                |
| Vacinación Neisseria meningitidis (Si/Non)                     |                                                                                              | -----                | -----                | -----                |
| Estudo do complemento: C3,C4.                                  |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Notificación centralizado(Si/Non) Rexistro                     |                                                                                              | -----                | -----                | -----                |
| Eculizumab: pauta e posoloxía                                  |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Resultado estudo xenético e de anticorpos anti-FH <sup>1</sup> |                                                                                              |                      |                      |                      |
| Actividade enfermidade <sup>2</sup>                            |                                                                                              |                      |                      |                      |

<sup>1</sup> Formando parte dos datos basais, farase incorporación dos relacionados co diagnostico del SHUa.

<sup>2</sup> Aos tres meses de iniciar o tratamento farase unha análise breve da efectividade do eculizumab que xustifique a súa continuidade; atenderase para elo á evolución de tres marcadores principais: reconto plaquetas, normalización da hemólise (LDH e haptoglobina) e a mellora/estabilización da función renal (creatinina serica).

\*Farase unha recollida de datos trimestral durante o primeiro ano de tratamento ,e posteriormente de maneira semestral. A continuación do tratamento valorarse individualmente.

Nota: Para aqueles pacientes con diagnostico de SHUa sen estudo xenético os criterios a seguir serán como no caso de “**paciente sen diagnostico e QUE DEBUTA con episodio agudo de MAT e sospeita SHUa**” e utilizarase a súa folia de rexistro.

