



## **MEDICAMENTOS TRANSFORMADORES COMO ULTOMIRIS® HAN REVOLUCIONADO EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS COMO HPN Y SHUA**

DESDE EL PUNTO DE VISTA TERAPÉUTICO, SE PUEDE HABLAR DE UN ANTES Y UN DESPUÉS DE LA APARICIÓN DE RAVULIZUMAB (ULTOMIRIS®) Y DE LAS POSIBILIDADES QUE ABRE A PARTIR DEL BLOQUEO SOSTENIDO DEL COMPLEMENTO. ENCUENTROS COMO EL RECIENTEMENTE CELEBRADO “NEW LOOK AL COMPLEMENTO” DE ALEXION, DEDICADO A PROFUNDIZAR SOBRE DOS ENFERMEDADES RARAS COMO LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y EL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO SON FUNDAMENTALES PARA COMPARTIR EXPERIENCIAS CLÍNICAS Y CONOCER, DE PRIMERA MANO, LAS PRINCIPALES INNOVACIONES TERAPÉUTICAS Y SUS BENEFICIOS PARA LOS PACIENTES.

“New Look al Complemento”, un encuentro organizado en Madrid por Alexion, el Grupo de enfermedades raras de AstraZeneca, ha brindado la oportunidad de conocer y compartir experiencias, durante dos días, sobre la importancia que adquiere el diagnóstico rápido y tratamiento precoz en dos enfermedades raras como la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN, patología hematológica) y el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa, enfermedad sistemática con afectación predominantemente renal), con un elemento común clave en la estrategia principal para su tratamiento, como es el bloqueo específico de la proteína C5, mediante inhibidores del sistema del complemento terminal.

En las dos sesiones del evento “New Look al Complemento”, dedicadas a cada una de estas enfermedades raras, además de exponerse una variedad de experiencias clínicas, los especialistas asistentes tuvieron la oportunidad de analizar cómo ha cambiado el panorama pasado, en el que no había tratamiento para ambas enfermedades, presente y futuro con los actuales tratamientos en torno a estas patologías.

La principal novedad viene de la mano de ravulizumab (Ultomiris®), primer inhibidor de C5 de acción prolongada para HPN y SHUa que desde junio de 2022 está disponible para el tratamiento de ambas enfermedades raras. En este sentido, es destacable el legado de innovación de Alexion que fue y sigue siendo pionero en introducir la biología compleja del sistema del complemento en medicamentos transformadores, que son clave para mejorar la vida de los pacientes.

Al respecto, el director médico del Grupo para España y Portugal, Carlos Macedo, y Leticia Beleta, directora general de Alexion Iberia, tras destacar el valor de jornadas como “New Look al Complemento”, subra-

yaron el interés de la compañía por la investigación y la innovación con el fin de aportar soluciones eficaces para los pacientes. Asimismo, resaltaron la labor de formación continuada en la que está volcada Alexion “para los médicos y otros profesionales de salud y que puede ayudar a identificar pacientes que pueden beneficiarse de las buenas soluciones terapéuticas y herramientas de ayuda al diagnóstico”, señaló. Por otra parte, se mostraron confiados en las oportunidades que depara el futuro tanto para los pacientes como para los profesionales.

### **Sistema del complemento, punto en común**

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se trata de una enfermedad hematológica rara y grave que se caracteriza por la destrucción de los glóbulos rojos, lo que también se conoce como hemólisis. Ello provoca diversos trastornos, principalmente la formación de coágulos sanguíneos, que también se observa en el Síndrome Hemolítico Urémico (SHUa), caracterizado, además, por el daño que causa en el riñón, con el riesgo de que pueda desembocar en una insuficiencia renal.

Ambas patologías, la HPN y el SHUa, tienen un punto en común como es la activación excesiva del sistema del complemento, que forma parte del sistema inmunológico y juega un papel importante en la respuesta inmunológica contra las infecciones y la eliminación de células dañadas. Un componente clave en la cascada del complemento, la proteína C5, que desempeña un papel clave en la hemólisis y la formación de coágulos, puede ser bloqueada específicamente mediante el uso de tratamientos como eculizumab y ravulizumab. “Al poder bloquear el complemento se puede revertir la situación de hemólisis que se producía, evitando una microangiopatía trombótica. Con ello se logran dos cosas fundamentales: una mejora de los parámetros hematológicos, teniendo en cuenta que estos pacientes se ven afectados, además, por anemia o trombopenia y, por otro lado, y fundamental, la recuperación de la función renal, en el caso del SHUa”, explicó al respecto, el Dr. Enrique Morales, jefe de Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre, de Madrid y moderador del encuentro de Nefrología sobre SHUa.

### **Un nuevo horizonte para los pacientes con HPN y SHUa**

Desde el punto de vista terapéutico, se puede hablar de un antes y un después, a partir de 2008 y 2012, con respecto a la HPN y al SHUa, tras la llegada, primero de eculizumab y, más recientemente, de ravulizumab. “Hasta la disponibilidad de eculizumab, hacíamos lo que podíamos dando tratamiento exclusivo de soporte a algunos pacientes y trasplantado a otros”, apuntó el jefe de Servicio de Hematología, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Dr. Juan Carlos Vallejo.

El principal objetivo del tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad. Igualmente, en el caso del Síndrome Hemolítico Urémico (SHUa) se persigue, sobre todo, reducir la hemólisis y la inflamación, prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos en los pacientes.

“En el caso del SHUa, muchos pacientes cuando reciben ravulizumab están, al mismo tiempo, con tratamiento renal sustitutivo y lo que permite es sacar al paciente de diálisis y recuperar la función renal. Asimismo, gracias al tratamiento, la mortalidad es ya casi anecdótica cuando antes el paciente con SHUa arrastraba una importante carga”, señaló el Dr. Morales.

Con respecto a su administración, se observan distintas situaciones tal como se analizó en ambas jornadas: por un lado, existen pacientes que ya recibían eculizumab y se les cambió a ravulizumab. En este caso, los pacientes comienzan con la primera dosis de ravulizumab y a los 14 días posteriores reciben la primera dosis de mantenimiento. A partir de entonces pasarán a recibirla cada 8 semanas.

En el caso del paciente que recibe por primera vez el tratamiento con ravulizumab, los pacientes reciben una dosis inicial y 15 días después, se les administra la primera dosis de mantenimiento, y a partir de aquí se procede igual, cada 8 semanas.

En ambos casos, se ajusta la dosis en función del peso del paciente.

Ravulizumab se administra en un régimen de tratamiento a largo plazo, vía intravenosa, para lo cual el paciente debe acudir al centro sanitario correspondiente.

**LA HPN Y EL SHUA TIENEN UN PUNTO EN COMÚN COMO ES LA ACTIVACIÓN EXCESIVA DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO**



### **“El conocimiento tanto de la HPN como de su terapia representa todo un reto científico”**

Reuniones como “New Look al Complemento” de Alexion son, a juicio del **Dr. Juan Carlos Vallejo**, jefe de Servicio de Hematología, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, “importantes e imprescindibles para compartir experiencias, en este caso, sobre una enfermedad rara como la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), en la que todos juntos, tanto ponentes como asistentes, aportamos nuestros conocimientos, algo que es realmente enriquecedor”.

Y es que, desde su punto de vista, “tanto el conocimiento de la HPN como de su terapia, representan todo un reto científico, más allá del número de pacientes afectados, y poder proporcionarles una vida normal tanto en calidad como en cantidad de vida es extraordinario”.

Como principales conclusiones de la jornada, el hematólogo, moderador de la misma, destacó la importancia que se le concede al diagnóstico de esta patología que, además, “es extremadamente sencillo y barato, ya que se realiza por citometría de flujo a través de la detección del déficit de unas proteínas de membrana en estos pacientes”. En este sentido, recalcó que cualquier retraso diagnóstico corre en contra del paciente. “El retraso en el diagnóstico puede conducir a consecuencias nefastas como que el paciente debute con una trombosis y pueda fallecer, incluso, sin haber sabido que padecía HPN”.

Una vez diagnosticada la enfermedad se administra el tratamiento que corresponde y aquí es donde empieza el impacto positivo sobre la calidad de vida y sobre la supervivencia de estos pacientes. “Hemos asistido a avances muy importantes respecto al conocimiento de esta patología y su tratamiento. Un paso adelante muy importante ha sido poder disponer de ravulizumab (Ultomiris®)”, señaló al respecto.

La llegada de Ultomiris®, como destacó, “al bloquear de una manera rápida, completa y sostenida la fracción C5 del sistema complemento, ha permitido un excelente control de la hemólisis intravascular”, según subrayó.

### **Puntos clave del tratamiento**

De acuerdo con lo expuesto por el Dr. Vallejo, “se ha observado una eficacia similar en todos los parámetros en los dos grandes ensayos clínicos que han aglutinado 441 pacientes, una cifra excepcional teniendo en cuenta que la HPN es una enfermedad ultrarara. En ambos estudios, en pacientes “naive”, es decir, que no ha recibido tratamiento previo, y en pacientes “switch”, que ha cambiado de Soliris® a Ultomiris®, se ha constatado que

todos los parámetros de eficacia medidos son favorables a Ultomiris®”.

Sobre otro aspecto relevante como es el relativo a la seguridad terapéutica, “Ultomiris® ha demostrado ser tan seguro como lo era Soliris®” indicó.

Respecto a uno de los principales retos, la hemólisis intravascular de tipo farmacocinético, consideró que ha quedado, de alguna manera, superado con la llegada de Ultomiris®. Como explicó el Dr. Vallejo, “este aspecto representaba un grave problema que teníamos con un porcentaje considerable de pacientes con eculizumab, hasta de un tercio, según alguna serie. Estos pacientes tenían una respuesta insuficiente ya que los niveles de C5, que es la proteína que ocasiona la hemólisis, no estaban controlados durante todo el tiempo con el tratamiento y esto nos obligaba a incrementar la dosis o a acortar el intervalo entre dosis de eculizumab, y, por ende, a un manejo, en cierto modo, improvisado”.

Otra de las necesidades no cubiertas hasta la llegada de Ultomiris®, destacadas por este hematólogo, ha sido precisamente la dependencia hospitalaria. “Los pacientes estaban bien con eculizumab pero tenían que, de por vida, ir dos veces al mes al hospital a recibir un tratamiento intravenoso. De ello dependían su vida laboral y, porque les tocaba ir al hospital, y cuando recibían la dosis ya estaban planificando la siguiente”. Ahora, con Ultomiris®, “la administración del tratamiento se realiza cada ocho semanas, es decir, cada dos meses, lo cual permite al paciente tener una menor sensación de estar enfermo y, por otra parte, tener mayor disponibilidad para su vida laboral y personal”, concluyó.

### **“Hay tratamientos que cambian realmente la historia de la Medicina y podríamos estar ante un caso de este tipo con ravulizumab”**

Uno de los aspectos más valorados de “New Look al Complemento” por el Dr. Morales, ha sido la experiencia clínica que se ha podido compartir con los participantes de la jornada, “profesionales que están en contacto continuo con lo que es el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), combinado con toda una dosis de avances científicos en relación a lo último que hay en el campo del SHUa, para que después pueda ser aplicado en el ámbito clínico correspondiente”.

De los puntos clave de la reunión, el Dr. Morales destacó *“la posibilidad, de tener al alcance más herramientas diagnósticas para que los pacientes de SHUa que siguen sin ser identificados en muchos sitios, puedan ser rescatados”*.

Al respecto, se reconocieron los avances que se han producido en los últimos años en el diagnóstico del SHUa, en lo que ha tenido mucho que ver, a su criterio, *“la apuesta por la formación continuada. Gracias a ello, en cualquier centro de España se conoce el síndrome hemolítico urémico atípico, pese a que siguen existiendo algunas zonas grises en déficit de diagnóstico, pero es difícil que, en el ámbito de la nefrología, a estas alturas, no se identifiquen los criterios clínicos del SHUa”,* que son principalmente, *“anemia, trombopenia, deterioro de la función renal e hipertensión”,* según concretó.

En este sentido, el Dr. Morales animó a otros especialistas como reumatólogos, internistas, pediatras, intensivistas, anestesiistas, ginecólogos, etc. a *“pensar en esta patología”,* y es que, como añadió, *“cabe la posibilidad de tener delante, un síndrome hemolítico urémico y no reconocerlo, con las consecuencias que supone un diagnóstico tardío y la limitación de la capacidad de recuperación”*.

### **Ultomiris® , un nuevo horizonte para los pacientes con SHUa**

Otro punto importante destacado gira en torno a las opciones terapéuticas actuales para hacer frente al síndrome hemolítico urémico atípico. *“Actualmente, disponemos de ravulizumab (Ultomiris®), un fármaco que viene a mejorar lo que ya teníamos, eculizumab”*. *“En este sentido -prosiguió- se ha podido constatar que contamos con una herramienta terapéutica segura y eficaz para el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. No cabe duda, de que hay tratamientos que cambian realmente la historia de la Medicina, y podríamos estar ante un caso de este tipo con ravulizumab”*.

Profundizando sobre los beneficios terapéuticos de este fármaco, el Dr. Morales detalló las principales aportaciones de Ultomiris® que se resumen, en su opinión, en eficacia y calidad. *“Si bien, aporta, al igual que el anterior tratamiento, eculizumab, misma eficacia y misma rapidez de acción, a su vez, reporta grandes beneficios. Uno de ellos es el tiempo de infusión, es decir, el paciente tiene que dedicar menos tiempo al tratamiento, un paciente deja de ir al hospital cada dos semanas a ir cada ocho semanas. Y, sobre todo, lo más importante, mejora la calidad de vida de los pacientes”*.

Calidad de vida que se traduce, de acuerdo con el Dr. Morales, en que pacientes que precisaban tratamiento renal sustitutivo, con ravulizumab dejan de requerirlo al poder

recuperar la función renal y también los parámetros hematológicos. *“La alternativa que teníamos hasta ahora era la terapia plasmática, si bien permitía recuperar la función hematológica, lo que en realidad hacía era ‘maquillar’ la respuesta dado que el paciente no acababa de recobrar por completo la función renal, con lo cual no teníamos más remedio que recurrir a la diálisis. En ese sentido, hemos asistido a un gran avance”*.

Por otra parte, se refirió a algunos de los retos pendientes, *“hay un mundo que está por explorar como es identificar a aquellos pacientes en los que se desconoce la causa de su insuficiencia renal y que pueden tener un perfil parecido al del cuadro hemolítico urémico. Tenemos pacientes jóvenes en diálisis identificados con hipertensión maligna o enfermedad renal de causa desconocida. Se ha visto después que algunos de estos pacientes tenían SHUa pero no se identificaron a tiempo y acabaron en diálisis”*.

Dr. Morales no quiso pasar por alto otros importantes aspectos relacionados con la innovación y las nuevas tecnologías: *“Creo que estamos ante el futuro más inmediato con la IA y es el momento en el que los millones de datos contenidos en las historias clínicas de los pacientes se puedan utilizar y disponer de nuevas herramientas para poder llegar a más diagnósticos para este tipo de enfermedades”,* concluyó. +

