



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

Sobre el Beneficio de Tratar con Inhibidores del Complemento: Evaluación Farmacométrica

Piloto

Presentada por Doña Coralina Melissa Bernuy Guevara

para optar al grado de **Doctora por la Universidad de Valladolid**

Directores:

Prof. Dr. Francisco M. Herrera Gómez

Prof. Dr. Manuel A. Pascual

Año 2022

Dedicado a mi familia

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen/Abstract | 7 |
| Antecedentes | 13 |
| Inhibición farmacológica del sistema del complemento | 18 |
| Los inhibidores C5 Eculizumab y Ravulizumab | 19 |
| Inhibidores C1 | 21 |
| Fármacos con cada vez más indicaciones | 22 |
| Farmacometría de la inhibición del complemento | 23 |
| El aporte de los datos del “mundo real” | 25 |
| Justificación | 27 |
| La ingente necesidad de sintetizar la información disponible | 30 |
| El aporte de la inferencia Bayesiana | 31 |
| Ordenamiento de los tratamientos estudiados | 33 |
| Límites de los cálculos | 35 |
| Presentación intuitiva de los hallazgos | 35 |
| Beneficio o efectividad | 39 |
| Hipótesis y Objetivos | 41 |
| Objetivo principal | 44 |
| Objetivos secundarios | 44 |
| Material y Métodos | 47 |
| Indicios de calidad del estudio | 49 |
| Criterios de elegibilidad | 50 |
| Búsqueda bibliográfica | 52 |
| Selección de los estudios | 54 |
| Síntesis de la información | 56 |

| | |
|---|-----------|
| Tratamiento de las limitaciones en los cálculos | 59 |
| Resultados y Discusión | 63 |
| Síntesis cuantitativa | 67 |
| Limitaciones del estudio | 72 |
| Hallazgos en contexto | 73 |
| Preguntas sin respuesta | 75 |
| Consideraciones finales | 76 |
| Conclusiones | 79 |
| Bibliografía | 83 |
| Material suplementario | 89 |

Resumen / Abstract

Este manuscrito de tesis doctoral presenta los hallazgos matemáticos sobre el auténtico beneficio de los inhibidores del componente C5 y los inhibidores de la esterasa C1 del complemento a través de sus indicaciones formales y "fuera de etiqueta". Los resultados emanaron de metaanálisis por pares y en red para presentar las pruebas existentes hasta septiembre de 2019. Los ensayos clínicos y estudios con datos del mundo real (EDMR) recuperados estuvieron de acuerdo en el beneficio atribuible a los inhibidores de C5 y la ausencia de efectos de los inhibidores C1 (n = 7484): Matemáticamente, Eculizumab (áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA, de sus siglas en inglés: *surface under the cumulative ranking area*) >0,6) y Ravulizumab (SUCRA \geq 0,7) fueron similares en cuanto a su efecto protector sobre la hemólisis de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), microangiopatía trombótica (MAT) del síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa) y fracaso renal agudo (FRA) del SHUa, en comparación con los estados previo al y sin tratamiento y/o el tratamiento considerado como el patrón (SUCRA <0,01), y Eculizumab presentó un efecto positivo en la trombosis de la HPN (odds ratio (OR) / intervalo de confianza al 95% (IC-95%) en ensayos clínicos y EDMR: 0,07 / 0,03–0,19; 0,24 / 0,17–0,33) y la aparición/progresión de una enfermedad renal crónica (ERC) en la PNH (0,31 / 0,10–0,97; 0,66 / 0,44–0,98). Además, el metanálisis de ensayos clínicos muestra que Eculizumab mitiga una crisis de miastenia gravis generalizada del adulto y refractaria al tratamiento con otros fármacos (MGgr; 0,29 / 0,13–0,61) y previene nuevos episodios de rechazo agudo humoral en receptores de un trasplante renal (0,25 / 0,13–0,49). La actualización de los hallazgos de este metaanálisis será útil para promover un mejor uso de los inhibidores del complemento en los afectados por las enfermedades que estos medicamentos tratan.

This PhD manuscript presents quantitative findings on the actual benefit of terminal complement component 5 (C5) inhibitors and complement component 1 (C1) esterase inhibitors through their formal and common “off-label” indications. The results emanated from pairwise and network meta-analyses to present evidence until September 2019. Clinical trials (CT) and real-life non-randomized studies of the effects of interventions (NRSI) are consistent on the benefits of C5 inhibitors and of the absence of effects of C1 esterase inhibitors (n = 7484): Mathematically, eculizumab (surface under the cumulative ranking area (SUCRA) >0.6) and ravulizumab (SUCRA \geq 0.7) were similar in terms of their protective effect on hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), thrombotic microangiopathy (TMA) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), and acute kidney injury (AKI) in aHUS, in comparison to pre-/off-treatment state and/or the standard of care (SUCRA < 0.01), and eculizumab had a positive effect on thrombotic events in PNH (odds ratio (OR)/95% confidence interval (95% CI) in CT and real-life NRSI, 0.07/0.03 to 0.19, 0.24/0.17 to 0.33) and chronic kidney disease (CKD) occurrence/progression in PNH (0.31/0.10 to 0.97, 0.66/0.44 to 0.98). In addition, meta-analysis on clinical trials shows that eculizumab mitigates a refractory generalized myasthenia gravis (rgMG) crisis (0.29/0.13 to 0.61) and prevents new acute antibody-mediated rejection (AMR) episodes in kidney transplant recipients (0.25/0.13 to 0.49). The update of findings from this meta-analysis will be useful to promote a better use of complement inhibitors in those affected by the conditions may be treated by these drugs.

Antecedentes

Las enfermedades relacionadas con la disfunción de la activación del sistema del complemento vienen suscitado un interés creciente en el desarrollo de tratamientos dirigidos a regular este sistema clave en el puente entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa (1), con un papel importante en los fenómenos de vigilancia inmunológica sobre los que se apoya la homeostasis de todo el sistema inmune.

El sistema del complemento es el nombre para una serie de proteínas que se encuentran en el suero y en las superficies celulares en estado inactivo (zimógenos) y devienen en enzimas al activarse secuencialmente. Las cascadas proteolíticas que ocurren terminan con la opsonización y lisis de las células diana, así como con la generación de una intensa respuesta inflamatoria, que tienen por objetivo combatir las infecciones y eliminar los restos celulares.

Este sistema se encuentra constantemente activo, y yace bajo un rígido autocontrol que evita el daño a tejidos propios. No obstante, pueden afectarse y se afectan órganos vitales cuando falla este autocontrol (2), lo que suele ocurrir debido a anomalías genéticas y adquiridas, suscitando esto un interés creciente en el último decenio con el fin de encontrar alternativas farmacológicas que prevengan o limiten este daño.

En la actualidad se conocen tres vías independientes mediante las cuales se activa este sistema, cada una con una mecánica particular, y que brevemente se explican a continuación (Figura 1).

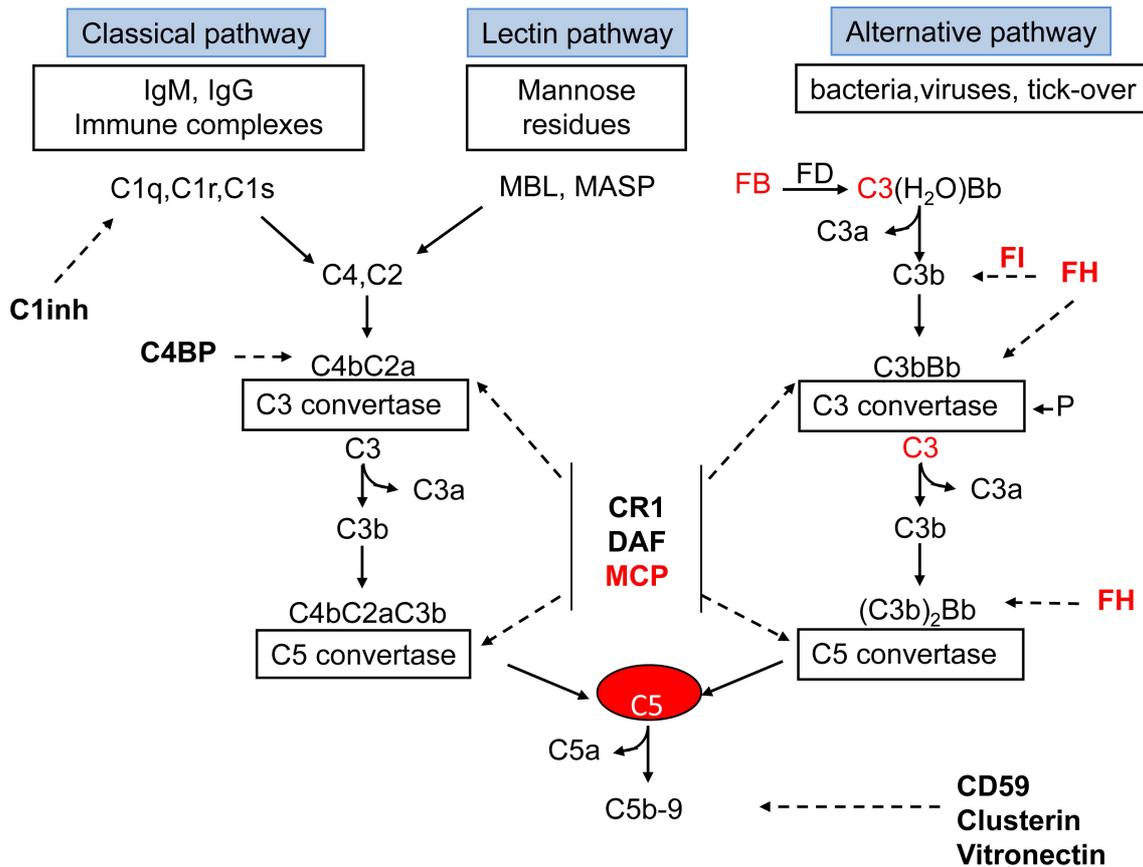


Figura 1 – Representación esquemática de la activación del sistema del complemento a través de sus tres vías: clásica, de las lectinas y alternativa. La activación por cualquiera de ellas conduce a la generación de dos tipos de convertasa de C3, C4b2b y C3bBb, que cortan C3 en C3a y C3b. La unión de una nueva molécula de C3b a las convertasas de C3 les confiere la capacidad de cortar C5 en C5a y C5b. Este último inicia la vía terminal del complemento, que lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana (C5b-9), lisando las células diana. Este sistema se encuentra regulado por una serie de inhibidores naturales: C1inh, que inactiva C1r y C1s y MASP; C4BP, que limita la actividad de la convertasa de C3 de la vía clásica y actúa de cofactor para la degradación de C4b mediada por el factor I; CD59 o protectina (con vitronectina y clusterina), que impide la formación de C5b-9; CR1, que actúa de cofactor para la degradación de C3b y C4b mediada por el factor I; DAF, que limita la actividad de las convertasas de C3 y C5 de las tres vías; factor H, que limita la actividad de las convertasas de C3 y C5 de la vía alternativa y actúa de cofactor para la degradación de C3b mediada por el factor I; factor I, que degrada C3b y C4b con la ayuda de cofactores; MCP, que actúa de cofactor para la degradación de C3b mediada por el factor I. Esquema (idioma inglés), Noris & Remuzzi, 2015 (2)

La activación por la vía denominada clásica ocurre por la interacción del complejo C1 a través de su fracción C1q con la región Fc de anticuerpos con capacidad para fijar complemento (generalmente inmunoglobulinas (Ig) G1 e IgM) cuando se encuentran estos unidos al antígeno. A continuación, con la activación auto-catalítica de las serinas proteasas C1r y C1s, se escinden C4 y C2 en sus correspondientes fragmentos largos C4b y C2a y cortos C4a y C2b. De forma similar aunque sin mediación de anticuerpo alguno, a través de la lecitina de unión a manosa (MBL, de sus siglas en inglés: *mannose-binding lectin*) y otras ficolinas –conocidas bajo el apelativo de receptores de reconocimiento de patrones– con la interacción de estas con grupos manosa, fructosa y N-acetilglucosamina de las paredes celulares bacterianas –estructuras presentes en grandes grupos de microorganismos y que reciben el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, de sus siglas en inglés: *pathogen-associated molecular patterns*)– se escinden también C4 y C2 con la ayuda de serinas proteasas específicas de esta vía (MASP, de sus siglas en inglés: *mannan-binding lectin-associated serine protease*) que se conoce como de la lecitina.

Inhibidores naturales regulan estas dos cascadas enzimáticas, pudiendo algunos de estos participar en la regulación de todo el sistema del complemento (Figura 1): factor acelerador de la decadencia (DAF, de sus siglas en inglés: *decay accelerating factor*); inhibidor de C1 (C1inh); proteína cofactor de membrana (MCP, de sus siglas en inglés: *membrane cofactor protein*); proteína de unión a C4 (C4BP, de sus siglas en inglés: *C4-binding protein*); receptor 1 del complemento (CR1, de sus siglas en inglés: *complement receptor-1*).

Una vez formada la convertasa de C3 de las vías clásica y de las lecitinas por la asociación de los fragmentos largos de C4 y C2, C4b y C2a, esta escinde el componente C3 en la anafilatoxina C3a y la opsonina C3b (Figura 1). No obstante, C3 puede dar lugar espontáneamente a un C3b análogo (C3(H₂O)) al hidrolizarse un enlace tioéster de C3, terminando este unido con la

fracción Bb del factor B al que se liga, antes de ser escindido por el factor D –una reacción bajo control de la properdina y otros inhibidores naturales (factor I, factor H)–, para dar lugar a una convertasa de C3 “constitutiva” (inicial), C3(H₂O)Bb, de la vía denominada alternativa del complemento. En todo caso, tanto C3(H₂O)Bb como C4bC2a constituyen una fuente de generación de C3b a partir de C3, lo que contribuye a amplificar la reacción de generación de más C3b, dando lugar a la producción de más convertasa de C3 de la vía alternativa, C3bBb, en tanto lo permitan los reguladores de esta vía.

C3bBb en la vía alternativa y C4bC2a en las vías clásica y de las lecitinas pueden unirse a una segunda molécula C3b para dar lugar a una segunda convertasa, la convertasa de C5, que escinde C5 en las anafilatoxinas C5a y C5b. C5b inicia la denominada vía terminal del complemento al formar el complejo de ataque de membrana (MAC, de sus siglas en inglés: *membrane attack complex*) que será responsable de la lisis de las células objetivo a través de un mecanismo dependiente de calcio. C5b se ligará a los componentes C6 y C7, que forman la base de unos poros 10 nm de diámetro máximo que se terminarán de construir con C8 α , C8 β y C9 en las membranas de las células a destruir.

Inhibición farmacológica del sistema del complemento

Los fármacos dirigidos a regular el sistema del complemento de los que disponemos en el mercado y que se conocen más por los estudios publicados son los siguientes: 1) los inhibidores del componente C5 Eculizumab (Soliris®, Alexion) y Ravulizumab (Ultomiris®, Alexion), empleados en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa), entre otras afecciones, y utilizados en otras indicaciones “fuera de etiqueta”, y 2) los inhibidores de la esterasa C1 (Berinert®, CSL Behring; Cinryze®, Takeda; Haegarda®, CSL Behring; Ruconest®, Pharming), indicados para tratar el angioedema hereditario (AH).

Los inhibidores C5 Eculizumab y Ravulizumab

Estos fármacos producidos por el gigante farmacéutico Alexion Pharmaceuticals, se tratan de anticuerpos IgG_{2/4K} monoclonales humanizados recombinantes que se unen de forma específica y con gran afinidad a C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b, y por tanto impidiendo la activación de la vía terminal del complemento.

Eculizumab y Ravulizumab se componen de regiones constantes humanas y regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en una estructura marco humana en los segmentos variables de las cadenas pesada y ligera. Tanto Eculizumab como Ravulizumab se componen de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y tienen un peso molecular de aproximadamente 148 kDa cada uno.

Las diferencias químicas entre estos dos inhibidores de C5 no parecen traducirse en diferencias en cuanto al efecto de ambas, pero explican la vida media más larga de Ravulizumab. Se tratan de cuatro sustituciones de aminoácidos para la unión pH-dependiente, dos en regiones determinantes complementarias y dos en la región Fc, que contribuyen a aumentar el reciclaje del receptor Fc natural de ravulizumab (3). En todo caso, Eculizumab por su vida media de aproximadamente $11,3 \pm 3,4$ días, requiere de una administración cada 2 semanas para realizar una inhibición sostenida del complemento.

Eculizumab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*) para su uso clínico el 16 de marzo de 2007 y posteriormente por la Agencia Europea del medicamento (EMA, de sus siglas en inglés: *European Medicines Agency*) el 20 de junio de 2007. Las indicaciones formales de este fármaco son la HPN, el SHUa, recientemente la miastenia gravis

generalizada del adulto y refractaria al tratamiento con otros fármacos (MGgr), y desde el 27 de junio de 2019, la neuromielitis óptica del adulto con presencia de anticuerpos anti-aquaporina-4 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_es.pdf).

Ravulizumab fue aprobado por la FDA el 21 de diciembre de 2018, y el 26 de abril de 2019 la EMA recomendó la concesión de una autorización de comercialización condicional para este fármaco en consonancia con la aprobación por la FDA. Finalmente, Ravulizumab obtuvo el visto bueno de la EMA para su uso médico en la Unión Europea el 23 de agosto de 2019, con la indicación de tratar la HPN, sin que hasta el momento se haya extendido la aprobación de uso de este fármaco para el SHUa, la MGgr, ni a otras indicaciones.

No obstante, estos medicamentos se utilizan sobre la base de la experiencia de numerosos equipos clínicos en otras indicaciones “fuera de etiqueta”. La experiencia de estos grupos se circunscribe al tratamiento del rechazo agudo del injerto renal mediado por anticuerpos (ABMR, de sus siglas en inglés: *antibody mediated rejection*), el retraso de la función del injerto renal (DGF, de sus siglas en inglés: *delayed graft function*), diversas glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes, en el post-trasplante de progenitores hematopoyéticos, etc. El daño endotelial mediado por el complemento constituye la base lógica para intentar el tratamiento con estos medicamentos en todas estas patologías (4).

Un aspecto importante que tratar respecto al uso de inhibidores C5 es la celeridad con la que deben iniciarse estos medicamentos. En este sentido, a diferencia de lo que ocurre en la HPN, quizás el prototipo de enfermedad para la que resultan necesarios estos fármacos sea el SHUa, donde no dan tregua la rapidez del desarrollo de la afectación renal y la instauración del fallo de este órgano y de otros –consecuencias sobre todo de la microangiopatía resultante de la

activación del complemento—, resultando insuficiente las medidas de soporte básicas que incluyen plasmaféresis, infusión de plasma y otros fármacos (5).

Además, Eculizumab y Ravulizumab se emplean con la consideración de fármacos huérfanos, al destinarse al tratamiento de enfermedades de muy baja prevalencia –según el Reglamento Comunitario (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES>), aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes en una comunidad—, y necesitan de medidas de estímulo para su comercialización con el fin de que estos fármacos aporten un beneficio real en estas enfermedades.

Inhibidores C1

Los inhibidores de la esterasa C1 forman parte del sistema inhibitorio de la superfamilia de las serinas proteasas (serpinas) del plasma humano. Las serinas proteasas desempeñan un papel importante en la activación de las vías clásica y de las lecitinas (ver líneas arriba). Los inhibidores de C1 son glucoproteínas plasmáticas de una sola cadena que, en su estado maduro, constan de 478 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 105 kD cada una.

La carencia de esta proteína en cantidad y función se asocia al angioedema hereditario, una rara enfermedad genética de carácter autosómico dominante, cuyo tratamiento reposa en la administración de concentrado de inhibidor de C1 plasmático purificado.

Es importante mencionar que los inhibidores C1 regulan la activación de la coagulación por contacto y la vía de la coagulación intrínseca al inactivar la calicreína plasmática y la activación

del factor XII. Aunque no se describen un aumento de episodios de trombosis o sangrado en el angioedema hereditario en ausencia de inhibición C1 (6), se ha inferido que este efecto sobre la coagulación podría ayudar a tratar la trombosis a nivel microvascular, por ejemplo y como se ha intentado en trasplante renal (7).

Fármacos con cada vez más indicaciones

Poniendo otra vez de ejemplo al SHUa, los resultados de la inhibición C5 frente a esta grave enfermedad carente de otras alternativas de tratamiento curativo son convincentes por su magnitud y robustez. No obstante, la extensión del uso de inhibidores C5 y de inhibidores C1 a otras indicaciones plantea interrogantes sobre los costes, lo que invita a valorar el balance riesgo-beneficio si se contempla un tratamiento prolongado o de por vida. La asunción de estos costes por parte de los estados puede tener límites en lo que respecta a las pertinentes decisiones regulatorias que involucran el uso de estos medicamentos (8).

Es importante saber que por la prevalencia de las afecciones a tratar y otras que pueden tratarse también con estos medicamentos, es posible que resulte pobre el soporte de pruebas de calidad que constituyen los estudios con aleatorización (9). En este sentido, es probable que se requiera basar las decisiones de reembolso de estos fármacos considerando la información proveniente de estudios observacionales y otros de menor calidad metodológica –tales como las series de casos o la descripción de casos aislados– llevados a cabo y publicados tras el inicio de la comercialización de estos medicamentos, junto con aquella proveniente de ensayos clínicos pre-comercialización como en el caso de Eculizumab (10).

El fabricante de Eculizumab y Ravulizumab, Alexion Pharmaceuticals, ha contemplado en su estrategia promover el uso de sus medicamentos hacia más indicaciones autorizadas a través del

auspicio de una rica y prestigiosa investigación post-comercialización (<https://alexion.com/documents/complement-system-fact-sheet>). Sin embargo, esta situación plantea dudas respecto a la necesidad de estudios independientes con el fin de esclarecer el verdadero beneficio de estos medicamentos.

Por otro lado, el uso compasivo de inhibidores C5 e inhibidores C1 si se les considera como “último recurso” para tratar determinadas enfermedades graves y carentes de otras alternativas curativas sobre la base racional de un probable beneficio (<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>), puede aportar información independiente capaz de contribuir a enriquecer el soporte de pruebas que avala tales potenciales indicaciones.

Llegados a este punto, el examen minucioso de todos los estudios referentes a todas las indicaciones propuestas puede plantear importantes interrogantes metodológicos. El análisis de información tan dispar puede obligar a recurrir a complejas herramientas matemáticas con el fin de esclarecer las dudas sobre el beneficio real de estos medicamentos.

Farmacometría de la inhibición del complemento

Las decisiones regulatorias sobre el uso de medicamentos están motivadas por la información que se compila principalmente a partir de ensayos clínicos, pero también a través del resto de investigación post-comercialización. Si bien estas decisiones no suelen acarrear demasiada complejidad, poder hablar de cuánto y cada cuándo se debe administrar un medicamento para obtener el máximo beneficio puede solicitar de habilidades especiales y distintas a las requeridas en investigación en otras áreas. Para algunos fármacos, los análisis pueden

extenderse a contextos Bayesianos y requerir de destrezas en la identificación de la información pertinente que se ha de evaluar matemáticamente bajo rígidos supuestos algorítmicos.

Desde la perspectiva de la farmacometría, con el fin de optimizar el uso de los medicamentos, esta permite cuantificar en conjunto la información sobre determinados fármacos y enfermedades que se tratan con estos fármacos para apoyar las decisiones regulatorias referentes al uso de aquellos medicamentos que aportan el mayor beneficio (11).

La farmacometría se encuentra hoy en día en el centro del paradigma de la medicina traslacional. Con el avance de la informática y sus aportes a la matemática, resulta por tanto difícil imaginar una evaluación de fármacos más eficiente, poderosa e informativa que aquella desarrollada siguiendo este enfoque en el que los beneficiarios –los usuarios de los fármacos en los que se busca el beneficio que estos medicamentos pueden aportar– son únicamente los pacientes necesitados de tratamiento (11).

Llegados a este punto, como se puede apreciar intuitivamente, para la evaluación de la inhibición del complemento que busque dilucidar el beneficio real de tratar con estos medicamentos, es decir para la evaluación farmacométrica de estos, se requiere considerar tanto ensayos clínicos como el resto de los estudios post-comercialización. Precediendo los correspondientes análisis matemáticos del nivel de los metadatos que requerirán del empleo de herramientas informáticas particulares, será necesario desarrollar revisiones sistemáticas cuyos diseños permitan cumplir con el requisito de incluir todos los estudios disponibles hasta hoy en día.

El aporte de los datos del “mundo real”

Respecto a la información proveniente de los estudios post-comercialización, las pruebas de índole observacional –en las que pueden considerarse las series de casos y la descripción de casos aislados– que avalan el uso de inhibidores C5 e inhibidores C1 en pacientes “de la vida real”, se convierten en una condición *sine qua non* para confirmar el beneficio que se afirma en las pruebas que aportan los ensayos. A este respecto, la literatura resalta el valor y potencial de contar con la experiencia de los clínicos que son lo que seguirán prescribiendo estos medicamentos (12).

A sabiendas del riesgo que representa trabajar con datos del mundo real respecto los que pueden aportar los ensayos clínicos –básicamente por la ausencia de aleatorización y el sesgo de confusión que pueden hacer temer por mistificar los hallazgos en una investigación–, se incluye este tipo de pruebas en las revisiones sistemáticas y en los metaanálisis que de estas se derivan, cuando se hallan centradas estas investigaciones en pacientes tratados con determinados fármacos (investigación en farmacometría) (13).

Debe destacarse que la información proveniente de pacientes “de la vida real” tratados con inhibidores del complemento –exclusivamente inhibidores C5–, se ha obtenido con el aval de los resultados provenientes de ensayos pre-comercialización. En este sentido, ocupan un papel central los datos de registro sobre el uso de estos fármacos recopilados prospectivamente con el auspicio de Alexion Pharmaceuticals (leer líneas arriba). El impacto (validez externa) de esta información es elevado por el número de participantes, pero sobre todo por el propósito de hacer investigación con estos datos. En otros escenarios, la información del mundo real (p. ej., datos administrativos) se recupera con fines diferentes al de hacer investigación (14).

No obstante, deben considerarse también las series de casos y la descripción de casos aislados tratados con Eculizumab y cuyo número creciente proveen en su conjunto pruebas sobre el beneficio de este medicamento en un número no menospreciable de participantes respecto a los estudios de registro auspiciados por el fabricante de este fármaco.

Los datos del mundo real desempeñan hoy en día un papel cada vez más importante en la evaluación de los medicamentos con los fines de asignar eficientemente los recursos, es decir respecto a las decisiones de reembolso o del precio de estos, que atañe sobre todo a fármacos con un previsible elevado coste como los fármacos huérfanos (15). Estos datos resultan atractivos sobre todo porque involucran enfermedades en las que la decisión de tratar y no tratar acarrea paradigmas más que éticos.

Justificación

La inhibición farmacológica del sistema del complemento, particularmente con inhibidores del componente C5, viene suscitando un interés creciente al poder devenir en una alternativa curativa para afecciones graves y de rápida progresión.

No obstante, las indicaciones formales para estos medicamentos se han visto superadas por los usos “fuera de etiqueta”. Estos usos emergentes vienen apareciendo sobre la base del conocimiento de un sustrato fisiopatológico común para determinadas enfermedades en las que otros tratamientos no han podido ofrecer el beneficio de la curación.

Un factor importante que considerar al respecto de estos usos “fuera de etiqueta” es la base reglamentaria que define a estos fármacos como huérfanos. A esto debe añadirse el empleo de estos medicamentos en la modalidad de “uso compasivo” si, como recoge la normativa vigente, se les considera como “último recurso” en las enfermedades en las que se quiere probar como tratamiento.

En consecuencia, la evaluación de la inhibición del complemento que busque esclarecer el beneficio de tratar con estos medicamentos necesita centrarse en la información proveniente de la investigación post-comercialización de estos. En este sentido, la información proveniente de estudios con datos del mundo real se convierte en la piedra angular de esta evaluación. En todo caso, probablemente no se cuente con la cantidad suficiente de ensayos clínicos pre-

comercialización evaluando estos fármacos en todos los usos que se desea estudiar, como ha ocurrido en otros contextos con otros medicamentos (9).

La ingente necesidad de sintetizar la información disponible

Con el volumen de información sobre el uso de inhibidores del complemento de que disponemos, es necesario proceder a la evaluación ordenada y crítica del auténtico beneficio del empleo de estos fármacos. En este sentido, las revisiones sistemáticas permiten en parte tal evaluación al hacer uso de métodos explícitos como en toda investigación original, que incluyen criterios de elegibilidad preestablecidos –orientados por una pregunta de investigación dirigida a recuperar únicamente estudios primarios–, con el fin de presentar un resumen de todas las pruebas disponibles al respecto de este beneficio (16).

Deberá definirse una estrategia de búsqueda de estudios clara, sensible y a la vez específica para la pregunta de investigación, que permita incluir literatura publicada y no publicada respecto a la intervención de interés (inhibidores del complemento), para esclarecer el beneficio que esta aporta en los individuos afectados por las enfermedades tratadas con los fármacos estudiados (población objetivo).

Sin embargo, las revisiones sistemáticas que permiten recuperar todos los estudios referentes a una determinada intervención, por sí solas garantizan sólo una síntesis cualitativa de la información recogida. Si bien la homogeneidad en el conjunto de datos recopilados no es una condición *sine qua non* para extender este resumen al metaanálisis, una síntesis meramente cualitativa es incapaz de satisfacer las dudas referentes al beneficio de tratar con inhibidores del complemento o cualquier otro fármaco. Por tanto, hacer metaanálisis es fundamental si se requiere decidir sobre tratar o no tratar con inhibidores del complemento.

Con el metaanálisis se calcula el efecto que produce cada fármaco, y este efecto se pondera de acuerdo con la cantidad de individuos tratados, considerando covariables en el seno de esta población (características demográficas, comorbilidades, etc.) y posibles diferencias entre los estudios que proporcionan la información analizada. Por esta razón, los metaanálisis constituyen herramientas fundamentales en la toma de decisiones referente al uso de los medicamentos.

El aporte de la inferencia Bayesiana

En el ámbito más realista de la toma de decisiones referente al empleo de determinados medicamentos pueden existir más de dos alternativas compitiendo por ser la mejor, encontrándose limitado el tradicional metaanálisis pareado para informar sobre los efectos relativos atribuibles a cada uno de los tratamientos disponibles y el efecto resumen o combinado correspondiente a todos estos tratamientos de manera simultánea.

El metaanálisis es una técnica de la estadística inferencial, que en su extensión para comparaciones “múltiples” o “mixtas” –conocido más frecuentemente con el apelativo de “en red”– puede esclarecer los beneficios incluso de determinadas dosis de fármacos, así como de esquemas de tratamiento incluyendo otros medicamentos, siendo capaz de discernir entre el efecto de los medicamentos estudiados de los que acompañan a estos en los esquemas descritos.

Los cálculos en metaanálisis en red tienen su base en supuestos Bayesianos siguiendo argumentos matemáticos similares a los asumidos en el análisis pareado, a través de los cuales es posible adaptar las inferencias respecto al beneficio de los medicamentos a estudiar en concordancia con el actual entorno de la multi-farmacia.

Además, en el caso de no existir información respecto al efecto combinado de dos medicamentos dados, por ejemplo, cuando estos se los compara frente a placebo o al tratamiento de referencia, el metaanálisis en red es capaz de estimar el efecto combinado de estos dos fármacos en lo que se denomina estimación indirecta del efecto (17).

Gráficamente, la mecánica del metaanálisis en red puede esquematizarse a manera de una tela de araña (Figura 2). Dados los tratamientos A, B, C y D representados como nudos, las conexiones entre estos nudos representarán las comparaciones descritas para estos tratamientos o “directas”. Sin embargo, por la ley de la transitividad, el efecto combinado en la comparación de los fármacos A y C no descrito hasta ahora o “indirecto” podrá interpretarse como un promedio de las dos rutas desde A a C pasando por B ($A - B - C$) o pasando por D ($A - D - C$).

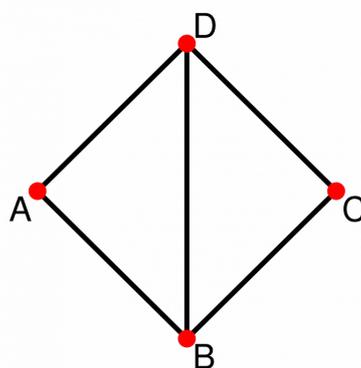


Figura 2 – Red Bayesiana presentando cuatro fármacos A, B, C y D como opciones de tratamiento para una enfermedad determinada (nudos), que se comparan entre si según se describe en los estudios que proporcionaron la información para este análisis (conexiones). Esquema (idioma alemán), Wissen was wirkt, 2017 (<https://wissenwaswirkt.org/netzwerkmetaanalysen-wie-man-vergleichen-kann-was-nie-verglichen-wurde>)

La realidad de la atención en salud hoy en día ha relegado a un segundo plano al metaanálisis convencional en que sólo puede obtenerse el efecto combinado correspondiente a dos intervenciones (comparación por pares). Por tanto, entender el funcionamiento de la extensión de este análisis al nivel de las comparaciones múltiples, y saber interpretar sus resultados es un aspecto importante. No obstante, la forma de presentación de los resultados de un metaanálisis en red puede demandar un esfuerzo importante si no se está acostumbrado a tales cálculos.

Ordenamiento de los tratamientos estudiados

Tras los cálculos de un metaanálisis en red, los fármacos y dosis de estos fármacos estudiados en tanto que intervenciones deben clasificarse y ordenarse por su desempeño –estableciéndose una jerarquía de acuerdo con el beneficio de usarlos en determinada enfermedad o para tratar determinada manifestación de esta enfermedad–, y hay que hacer que este ordenamiento llegue a clínicos, investigadores, autoridades, y cualesquiera involucrado en la decisión de tratar con estos medicamentos las dolencias implicadas.

Acordes al marco Bayesiano de análisis que se requiere, este ordenamiento de los tratamientos es probabilístico, es decir, obedece a la certidumbre de que un evento ocurre con independencia del influjo del azar. En este sentido, el conocimiento del “nivel” de beneficio de cada intervención estudiada permitirá la identificación de la mejor opción terapéutica.

Existen varios métodos para llevar a cabo este ordenamiento probabilístico de los tratamientos en un metaanálisis en red. No obstante, a efectos de introducir a la comprensión de los métodos empleados en esta tesis doctoral, este comúnmente se realiza a través del cálculo de las áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA, de sus siglas en inglés: *surface*

under the cumulative ranking area), que presentan la probabilidad de cada tratamiento de ser el mejor, el segundo mejor, el tercero mejor, etc. (18), según expresa la siguiente fórmula:

$$P(i = m), b = 1, \dots, a. \quad (a)$$

En un entorno Bayesiano, por tanto, si un medicamento dado o dosis de este medicamento tiene un 100% de probabilidades de ser el mejor, su valor de SUCRA será 1 (100%), lo que se obtiene de calcular el vector a de probabilidad acumulativa $cum_{i,m}$ para que esta intervención se encuentre entre las mejores intervenciones, $m = 1, \dots, a..$ El resto de los tratamientos según este supuesto obtendrán valores intermedios que corresponderán a la probabilidad de ser los menos buenos hasta llegar al peor de todos.

El lector debe saber que esta jerarquización tiene lugar tras la estimación de los efectos atribuibles a cada intervención, cuyo cálculo –este es un símil al cálculo llevado a cabo en metaanálisis convencional– es posible gracias a la integración de Monte Carlo en cadenas de Markov –que se utilizan dado que se necesita trabajar con distribuciones de dimensión elevada–, ya que esto permite conocer la función a posteriori $\pi(\theta|x)$ que se requiere (19).

El lector deberá familiarizarse con medidas de efecto como el cociente o razón de probabilidades (OR, de sus siglas en inglés: *odds ratio*) o el cociente o razón de incidencias (RR, de sus siglas en inglés: *relative risk*) acompañadas de intervalos de credibilidad (ICr) que son el equivalente Bayesiano de los intervalos de confianza (IC) utilizados en los cálculos frecuentistas (20).

Límites de los cálculos

Los cálculos de un metaanálisis deben hacerse con el menor y menos dispar influjo de covariables en el seno de la población objetivo entre los estudios incluidos (características demográficas, comorbilidades, etc.), y partiendo de la base de una similitud inter-estudios en lo referente a los métodos empleados (diseño de estudio, definiciones, mediciones, seguimiento, co-intervenciones, etc.).

No obstante, la ausencia de heterogeneidad cuantificable en un metaanálisis o estadística no garantiza que los estudios sean homogéneos (error tipo II), y por tanto la validez de la comparación de estos ni de los efectos calculados para un tratamiento determinado que involucre a estos trabajos (21).

Asimismo, puede existir incoherencia entre los efectos de las intervenciones procedentes de las comparaciones directas e indirectas en un metaanálisis en red, lo que se denomina inconsistencia, y que ocurre por el influjo de los mismos factores que ocasionan la heterogeneidad (17). El tratamiento estadístico de esta limitación también obliga a ser cautelosos en la interpretación de los resultados procedentes de las comparaciones mixtas, sobre todo debido a que es posible detectar falsamente incoherencia en los cálculos (error tipo I). En cualquier caso, todo metaanálisis debe ceñirse estrictamente a los criterios de buena calidad requeridos en toda revisión sistemática que constituye la base de estos trabajos.

Presentación intuitiva de los hallazgos

Las comparaciones directas e indirectas a través de las cuales se calculan los efectos de los tratamientos estudiados en un metaanálisis en red, y el ordenamiento de estos tratamientos de acuerdo con su beneficio pueden presentarse gráficamente.

Los resultados obtenidos de cada par de comparaciones se presentan empleando los clásicos gráficos de bosque –*Forest plot* en inglés– utilizados en metaanálisis convencional, en los que se muestran los estimadores de efecto y sus correspondientes intervalos de credibilidad calculados. Sin embargo, debido a que las intervenciones que se analizan entre sí en un metaanálisis en red superan el par y suelen ser numerosas, la disposición de los resultados en tablas denominadas de posiciones –*league table* en inglés– (Figura 3) facilita la interpretación de todas las comparaciones posibles entre las intervenciones estudiadas, presentando la información correspondiente a todas estas en un solo esquema (22).

Acceptable kalemia ($sK^+ \leq 5.1$ mEq/L) in green

| | | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|--|---|----------------------|
| SZC 15 g/day | 0.61 0.02 to 14.39 | 0.27 0.00 to 25.73 | 0.10 0.00 to 6.75 | 0.03 0.00 to 4.04 | 0.02 0.00 to 0.45 | 0.00 0.00 to 0.15 |
| 0.79 0.09 to 6.04 | SZC 3 to 10 g/day | 0.46 0.01 to 17.88 | 0.17 0.01 to 5.67 | 0.05 0.00 to 3.95 | 0.03 0.00 to 0.24 | 0.00 0.00 to 0.12 |
| 0.52 0.02 to 10.41 | 0.66 0.05 to 8.02 | SPS 30 g/day | 0.35 0.01 to 10.57 | 0.11 0.00 to 6.08 | 0.07 0.00 to 0.54 | 0.01 0.00 to 0.16 |
| 0.34 0.02 to 6.12 | 0.45 0.04 to 4.47 | 0.69 0.06 to 5.70 | Patiromer 8.4 to 25.2 g/day | 0.31 0.02 to 5.57 | 0.19 0.01 to 0.81 | 0.02 0.00 to 0.12 |
| 0.16 0.00 to 5.81 | 0.21 0.01 to 4.72 | 0.32 0.02 to 5.01 | 0.48 0.06 to 3.64 | Patiromer 16.8 to 33.6 g/day | 0.62 0.01 to 0.37 | 0.07 0.00 to 0.29 |
| 0.08 0.01 to 0.66 | 0.11 0.03 to 0.40 | 0.16 0.02 to 0.76 | 0.24 0.04 to 0.21 | 0.25 0.03 to 0.57 | Placebo & pre-treatment state | 0.10 0.00 to 1.95 |
| 0.01 0.00 to 0.14 | 0.01 0.00 to 0.12 | 0.02 0.00 to 0.13 | 0.02 0.01 to 0.08 | 0.05 0.01 to 0.34 | 0.50 0.04 to 2.11 | Placebo |

Normokalemia ($sK^+ 3.5$ to 5.0 mEq/L) in blue

Figura 3 – Tabla de posiciones de un metaanálisis en red con ensayos clínicos que muestra los estimadores de efecto calculados (OR con IC_{95%}) para todas las comparaciones posibles entre los tratamientos estudiados correspondientes a dos resultados que se distinguen con letras en colores verde y azul. Cada columna corresponde a un fármaco o dosis de este susceptible de ser comparado, considerando al placebo y la ausencia de tratamiento con el resto de las intervenciones evaluadas. Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto *et al.*, 2021 (23)

Para ir familiarizando al lector con el análisis presentado en esta tesis doctoral y sobre nuestra manera de trabajar, se muestra como ejemplo un experimento llevado a cabo en nuestro laboratorio con el fin de explicar cómo se suelen presentar los resultados de un metaanálisis en red (23).

En el trabajo de Lizaraso-Soto y colaboradores (23) se estudió el beneficio de la quelación del potasio en individuos que necesitaban un bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona a más de un nivel por sufrir de insuficiencia cardíaca o hipertensión resistente, quienes presentaban además grados variables de afectación renal correspondiente a estadios 3A hasta 5 de enfermedad renal crónica (ERC) de acuerdo con la clasificación del grupo internacional KDIGO (*Kidney Disease–Improving Global Outcomes*). Combinando 8 ensayos clínicos, los cálculos mostraban medidas de efecto significativas para la intervención estudiada, considerando distintas dosis, frente a placebo (Figura 3).

No obstante, el beneficio para cada quelante de potasio y dosis de estos que se consideraron no era el mismo en el ordenamiento basado en el valor de SUCRA. En este sentido, el beneficio obtenido para cada tratamiento puede también presentarse en gráficos que se denominan de rangos –*rankogram* en inglés– en los que se enfrentan los rangos asumidos de beneficio que pueden alcanzar los tratamientos con la probabilidad que cada tratamiento tiene de alcanzar cada uno de estos rangos.

Basados en el ejemplo anterior, Lizaraso-Soto y colaboradores (23) encontraron y muestran en un gráfico de rangos que, aunque es importante tener bajo control los niveles de potasio, sólo los nuevos quelantes de potasio y únicamente Patiromer permiten que se pueda instaurar un tratamiento con Espironolactona a dosis de 50 mg diarios en individuos bajo tratamiento ya con otros medicamentos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona a uno o más

niveles, y que pueden estar además consumiendo otros fármacos que aumentan los niveles de potasio sérico (p. ej., betabloqueantes, heparina, etc.; Figura 4).

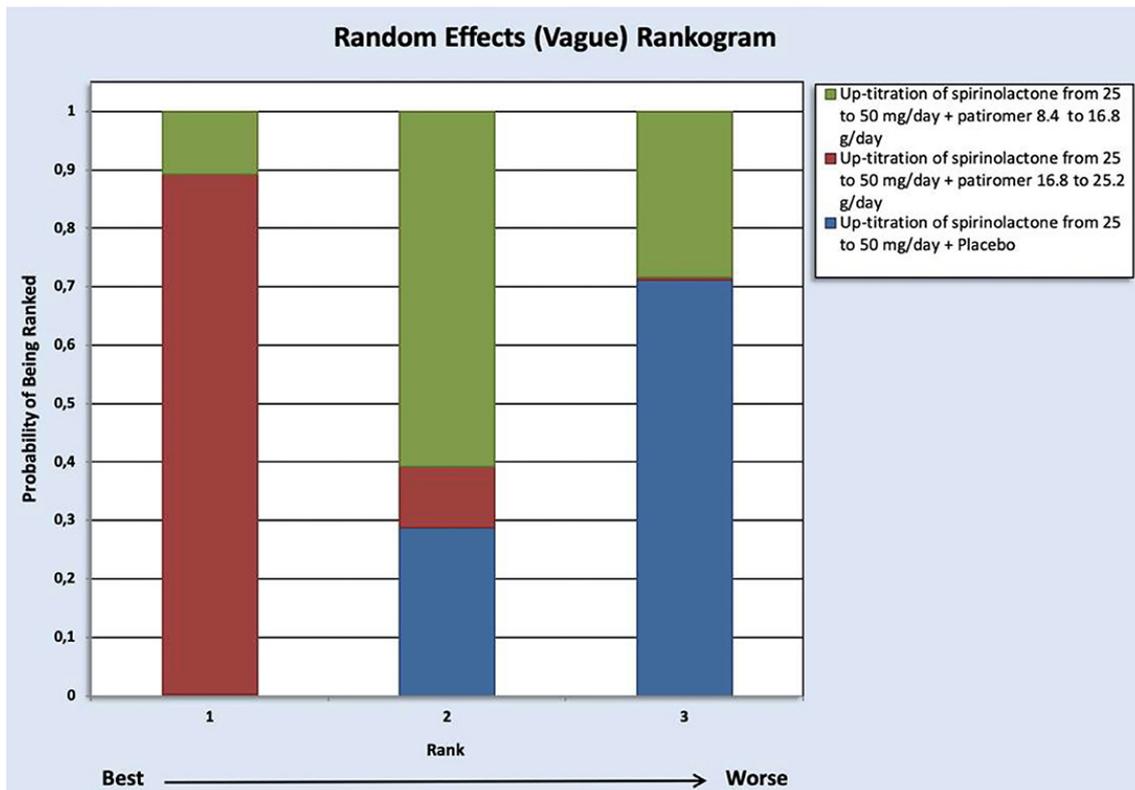


Figura 4 – Gráfico de rangos de un metaanálisis en red con ensayos clínicos que muestra la probabilidad (eje Y) de cada tratamiento que se distingue por colores verde, rojo y azul de alcanzar un determinado rango de beneficio (eje X). Esquema (idioma inglés), Lizaraso-Soto *et al.*, 2021 (23)

Llegados a este punto, el lector puede apreciar cómo la complejidad de estos análisis puede simplificarse con la sofisticación que aporta la informática tanto en el cálculo como en la presentación de los resultados de estos cálculos. Es esencial que la información procedente de los metaanálisis llegue a todo público, sobre todo a los que tienen que ver con la decisión de usar o no determinados medicamentos.

Beneficio o efectividad

En farmacometría que busca optimizar el uso de los medicamentos, las conclusiones emitidas respecto a tratar con determinados fármacos se basan en el beneficio que estos puedan aportar. En este sentido, hablar de beneficio no es igual que hablar de efectividad, y cabe aclarar esto al lector quien quizás se encuentre más familiarizado con la diferencia entre efectividad y eficacia.

Un fármaco determinado puede ser eficaz, es decir, producir el efecto deseado (p. ej., Doxazosina como agente hipotensor), pero ser poco efectivo si, por ejemplo, este se asocia a demasiados efectos adversos que hacen que los pacientes dejen de tomarlo, o se prescribe inapropiadamente (p. ej., indicar Doxazosina en adultos jóvenes y no en adultos mayores con hipertensión).

Habida cuenta de lo anterior, resulta por tanto mejor decidir sobre el uso de determinado medicamento basándose en el beneficio o bienestar que este pueda aportar, es decir, basándose en lo que también se conoce como resultados orientados al paciente. La supervivencia, mejora de la función de determinado órgano o sistema, o el alivio de los síntomas se emplean comúnmente en la toma de decisiones. Sin embargo, definir el beneficio más apropiado ayudará a tomar una decisión certera y más ágil.

Volviendo al trabajo de Lizaraso-Soto y colaboradores (23) que hemos utilizado como ejemplo, los investigadores definieron como beneficio principal el poder incrementar la dosis de Espironolactona hasta 50 mg diarios. Los investigadores argumentaron que tal incremento si se llegara a alcanzar contribuiría a mejorar no sólo la mortalidad sino también se asociaría a otros beneficios en la población objetivo, los que pueden incluso extenderse al uso de la combinación

de valsartan con sacubitril, un inhibidor de la degradación de péptidos natriuréticos, en los insuficientes cardíacos sintomáticos.

Llegados a este punto, para una correcta decisión respecto al empleo de los inhibidores del complemento, su evaluación a través de metaanálisis en red debe encontrarse basada en beneficios adecuadamente definidos, con el fin de aclarar las incertidumbres en el cuerpo de metadatos disponible respecto al uso de estos medicamentos.

Hipótesis y objetivos

Con el auge de los usos “fuera de etiqueta” de los inhibidores del complemento, particularmente de inhibidores del componente C5, las preguntas referentes al auténtico beneficio de tratar con estos fármacos en el conjunto de metadatos disponible hoy en día deben responderse mediante la realización de metaanálisis en red. Limitarse al metaanálisis tradicional pareado proporcionaría argumentos insuficientes.

El análisis que presenta esta tesis doctoral constituye por tanto un apoyo a las decisiones respecto al empleo de inhibidores del complemento habida cuenta del beneficio que estos aportan. Simplificados gracias a la informática, somos conscientes de que nuestros resultados se transmiten en mensajes claros a clínicos, investigadores y cualesquiera involucrado en tales decisiones.

Nuestro análisis se ha llevado a cabo con datos procedentes sobre todo de estudios post-comercialización de inhibidores C5, que se han recolectado a través de una revisión sistemática de diseño único con la intención de incluir todos los estudios disponibles hasta la actualidad sobre el empleo de inhibidores del complemento. Sin embargo, se ha partido de la base de la información que proporcionan los ensayos clínicos en los que se argumentan las indicaciones formales de estos medicamentos.

Respecto a la información post-comercialización, cabe destacar que los datos procedentes del empleo de inhibidores del complemento en pacientes “de la vida real” ocupan un papel central,

particularmente los datos de registro recopilados prospectivamente con el auspicio de Alexion Pharmaceuticals. Esta fuente destaca por su gran validez externa, debido sobre todo a la intención de hacer investigación con esta. No obstante, esto no debiera desdeñarse del resto de pruebas observacionales en el que se plasma la experiencia del clínico (12). Los datos del mundo real desempeñan un papel protagónico en farmacometría y esto atañe muy particularmente a fármacos con un previsible elevado coste como los fármacos huérfanos (15).

Objetivo principal

A efectos de definir el objetivo primordial de nuestro trabajo, esta tesis doctoral tiene bien presentar los resultados de un análisis basado en beneficios, con cálculos basados en resultados orientados al paciente definidos por nuestro grupo, al juzgarse como los más idóneos en lo que se refiere al favor atribuible de tratar con inhibidores del complemento.

Por tanto, la pregunta de investigación que se ha formulado y pretendido responder conduce a desvelar el impacto que presentan cada uno de estos fármacos, incluidas sus dosis en los esquemas de tratamiento descritos, correspondientes a los resultados definidos. Estamos seguros de que nuestros hallazgos permitirán entender mejor el empleo de estos medicamentos en comparación con la información disponible hoy en día referente a su eficacia y efectividad.

Objetivos secundarios

Este trabajo ha buscado evaluar en paralelo las pruebas respecto al uso de inhibidores del complemento que aportan tanto los estudios pre-comercialización como los estudios post-comercialización. Se ha intentado presentar el beneficio para la mayor cantidad de empleos descritos a través de cálculos de metaanálisis y procurando llegar al nivel de las comparaciones múltiples. A manera de complemento, se ha buscado acompañar nuestros hallazgos matemáticos

con una evaluación cualitativa con el resto de información no susceptible de entrar en cálculo matemático alguno. Además, se ha procurado presentar toda la información recabada y sintetizada en el contexto actual del uso de estos medicamentos.

El trabajo que se presenta ha reunido a clínicos con experiencia en el uso de inhibidores del complemento e investigadores en farmacometría en un trabajo cooperativo que buscó aunar fuerzas en lo referente a tratar mejor con estos medicamentos. En las secciones siguientes se presenta el desarrollo de este trabajo que se publicó en la revista en abierto *Biomedicines* del grupo editorial MDPI (*Multidisciplinary Digital Publishing Institute*) el 16 de septiembre de 2020 (24).

Material y Métodos

Esta tesis doctoral presenta los resultados de una evaluación farmacométrica que requirió de cálculos de metaanálisis en red complementados con cálculos de metaanálisis pareado con el fin de apoyar las decisiones sobre tratar con inhibidores del complemento. Nuestro análisis buscó presentar el beneficio de estos fármacos en las diversas patologías en que estos se han empleado, la mayoría consideradas todavía como usos “fuera de etiqueta”.

No obstante, este manuscrito presenta junto al resumen cuantitativo, el resto de información no susceptible de entrar en cálculo matemático alguno, a manera de complemento de respaldo de nuestros hallazgos, sobre todo respecto a aquellos detalles que pudieran no entenderse o difícilmente.

Esta tesis doctoral presenta los resultados de una revisión sistemática de la literatura que se logró extender al metaanálisis. En los párrafos siguientes se proporcionan los mayores detalles posibles respecto a los materiales y métodos empleados. No obstante, recomendamos al lector confrontar estos con los descritos en el artículo que publica este trabajo (24) y solicitar cualquier aclaración pertinente a cualesquiera de los autores de este.

Indicios de calidad del estudio

Con la referencia CRD42019130690 se registró y publicó el 21 de octubre de 2019 en el Registro Internacional de Revisiones Sistemáticas Prospero, el protocolo de estudio que

comprende los métodos, el equipo investigador, y demás detalles importantes de nuestro análisis. Una versión actualizada de este protocolo se registró y publicó el 31 de marzo de 2020, pudiendo ser consultadas libremente esta versión y la anterior en la página web del registro Prospero. Facilitamos al lector el acceso a nuestro protocolo de estudio a través del siguiente hipervínculo: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019130690

Con el registro de nuestro protocolo de estudio se cumplen las exigencias de las guías del grupo de trabajo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que son actualmente la referencia para el desarrollo y la presentación de toda revisión sistemática que no se ciñe a los patrones de las revisiones Cochrane. En este sentido, queda garantizado el carácter prospectivo de la inscripción de nuestros métodos, así como de cualquier cambio justificado de estos (25), de la idoneidad del trabajo en su totalidad (26), y muy particularmente la prevención de la aparición de todo tipo de sesgos de información que constituyen límites frecuentes de este tipo de trabajos (27).

Además, queda garantizada la transparencia de nuestro análisis matemático al cumplirse también con las exigencias de la extensión de estas guías para la realización de metaanálisis en red. Pueden consultarse los textos de todas las guías disponibles en el siguiente hipervínculo: <http://www.prisma-statement.org/>

Criterios de elegibilidad

Esta revisión sistemática se diseñó para recolectar las pruebas respecto al empleo tanto de inhibidores C5 como de inhibidores C1 en los esquemas de tratamiento probados hasta el momento. Esta fue la intervención principal de nuestro trabajo. En las líneas siguientes, a través del acrónimo en inglés PICOS (*Participants, Interventions, Comparators, Outcomes, Study*

type), se define al resto de elementos que se tuvieron en cuenta para elegir los estudios realizados con los participantes (población objetivo), el comparador deseado, sobre los resultados definidos, y para los tipos de estudio que interesaron.

Se consideraron como participantes o población de estudio a todos los adultos y niños afectados por o en riesgo de presentar ataques de HPN, episodios de SHUa, rechazo agudo del injerto renal humoral o mediado por anticuerpos –de ahora en adelante se lo mencionará también por sus siglas en inglés ABMR–, retraso de la función del injerto renal –de ahora en adelante se lo mencionará también por sus siglas en inglés DGF–, y crisis de MGgr. Se definió esta población objetivo tras búsquedas no sistemáticas de la literatura previas al desarrollo de este estudio.

Consideramos elegibles todos los estudios que compararon la intervención principal con el tratamiento considerado como patrón (símil del control con placebo), estado previo y posterior al tratamiento, la ausencia de tratamiento para incluir las cohortes históricas –todos los pacientes de la era pre-Eculizumab–, y cualquier estrategia terapéutica distinta a la intervención principal (podían ser inhibidores del complemento) y se consideraron como el comparador en los estudios a incluir.

Nuestros hallazgos se centraron en el fracaso del tratamiento o de la prevención de las condiciones para las que se evaluó el efecto de la intervención principal, siendo este el resultado que persiguió nuestra revisión sistemática que por sus características hace considerar esta revisión de la literatura como de resultados negativos.

Habida cuenta de nuestra intención de recolectar estudios pre- y post-comercialización, se incluyeron por una parte ensayos controlados aleatorios (ECA), sus estudios de extensión de

seguimiento, análisis provisionales y post-hoc, además de ensayos no aleatorios de un solo brazo (ENAU) incluyendo aquellos controlados con cohortes históricas, y, por otra parte, estudios de cohortes y de casos y controles que trabajaron con la información de bases de datos y otras fuentes representativas, y por tal motivo se los definieron como estudios no aleatorios de los efectos de las intervenciones (NRSI, de sus siglas en inglés: *Non-randomized studies of the effects of interventions*) que vinieron a conformar el cuerpo de estudios con datos del mundo real (EDMR) de nuestro trabajo (12). También se podían incluir las series de casos y descripción de casos aislados en tanto que estudios con datos del mundo real si estos aportaban información sobre los resultados considerados elegibles para este trabajo.

Búsqueda bibliográfica

Con la misma combinación de términos referentes a los participantes y las intervenciones que se consideraron elegibles, se procedió a la búsqueda bibliográfica en cada una de las bases de datos, repositorios y archivos para identificar los estudios a incluir, adaptándose las fórmulas de búsqueda construidas al lenguaje, dicción y restricciones terminológicas de cada una de las bases de datos con las que se trabajó (ver Material Suplementario).

Aunque se accedieron a trabajos en idioma chino, español, francés, y portugués, nuestra búsqueda bibliográfica se diseñó para identificar únicamente trabajos en idioma inglés. A efectos de su elegibilidad, sólo se incluyeron las investigaciones desarrolladas, tanto aquellas publicadas y no publicadas, entre el 31 de diciembre de 2001 y el 30 de junio de 2019.

Se buscaron estudios publicados en revistas indizadas en los buscadores PubMed, Ovid y WOS (*Web of Science*) que dan acceso a Medline, Scopus de Elsevier que permite acceder a Embase, y en el buscador del Registro CENTRAL de la Colaboración Cochrane. Se revisaron también

los registros de estudios ClinicalTrials.gov, Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea y Registro de ISRCTN (*International Standard Randomised Controlled Trial Number*) de Reino Unido, en busca de los protocolos de los estudios publicados identificados, y, a través de esta búsqueda de protocolos, de otros estudios pendientes de identificar.

Tabla 1. Reuniones internacionales con acceso a sus resúmenes de comunicaciones.

| Nombre de la reunión | Sesiones |
|---|---|
| <i>Association of Immunologists Annual Meeting</i> | 2006 hasta 2019. |
| <i>European Congress of Immunology</i> | 2006, 2009, 2012, 2015, y 2018. |
| <i>American Society of Hematology Annual Meeting</i> | 2001 hasta 2019. |
| <i>World Congress of the International Society of Hematology</i> | 2002, 2005, 2007, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, y 2018. |
| <i>American Academy of Neurology Annual Meeting</i> | 2002 hasta 2019. |
| <i>World Congress of Neurology</i> | 2001, 2005, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017, y 2019. |
| <i>American Society of Nephrology Kidney Week</i> | 2003 hasta 2019. |
| <i>International Society of Nephrology - World Congress of Nephrology</i> | 2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017, y 2019. |
| <i>European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress</i> | 2003 hasta 2019. |
| <i>American College of Rheumatology Annual Meeting</i> | 2002 hasta 2019. |
| <i>European Congress of Rheumatology</i> | 2001 hasta 2019. |
| <i>American Transplant Congress</i> | 2002 hasta 2005, 2007 hasta 2013, y 2015 hasta 2019. |
| <i>World Transplant Congress</i> | 2006, 2014. |

Además, nuestra búsqueda se extendió a las fuentes de literatura gris –estas recogen todas las investigaciones no publicadas en revistas indizadas– que incluyeron los repositorios de tesis doctorales y trabajos de fin de máster DART-Europe (*Digital Access to Research Theses - Europe*) y OATD (*Open Access Theses and Dissertations*), así como los archivos de resúmenes de reuniones internacionales relacionadas con el uso de inhibidores del complemento (Tabla 1).

Asimismo, las referencias bibliográficas de los estudios incluidos también se revisaron a fin de no dejar de identificar ningún estudio potencialmente elegible de entre aquellos citados por los trabajos incluidos.

Selección de los estudios

Los ensayos clínicos y estudios con datos del mundo real identificados tras las búsquedas se sometieron al proceso de selección correspondiente según la sistemática del grupo PRISMA para revisiones sistemáticas nuevas en las que se buscaron en bases de datos, repositorios y otras fuentes (28).

Dos investigadores realizaron un primer cribado a través de la revisión de los títulos y resúmenes de los estudios publicados y no publicados identificados para eliminar aquellos trabajos claramente irrelevantes, y para dar lugar a un segundo cribado que llevaron a cabo otros dos investigadores distintos, para identificar los estudios potencialmente elegibles.

A continuación, los investigadores responsables del segundo cribado revisaron de forma independiente el texto completo de todos los trabajos que juzgaron como potencialmente elegibles, para decidir formalmente sobre su inclusión en base a los criterios de elegibilidad definidos. Cuando existieron dudas, siempre que fue posible, se contactó con los investigadores

de los trabajos que se estaban revisando para buscar aclaraciones, y si persistían las dudas, estas se resolvieron bien mediante el diálogo o transfiriendo el trabajo en conflicto a otro investigador que actuó de conciliador. La identidad de los investigadores que participaron en este proceso de selección puede consultarse en nuestro protocolo de estudio registrado en Prospero.

Los diagramas de flujo PRISMA que presentan nuestro proceso de selección con todas las etapas que lo conformaron, a través de las cuales se llevó a cabo la inclusión de los estudios elegibles se muestran a continuación (Figura 5).

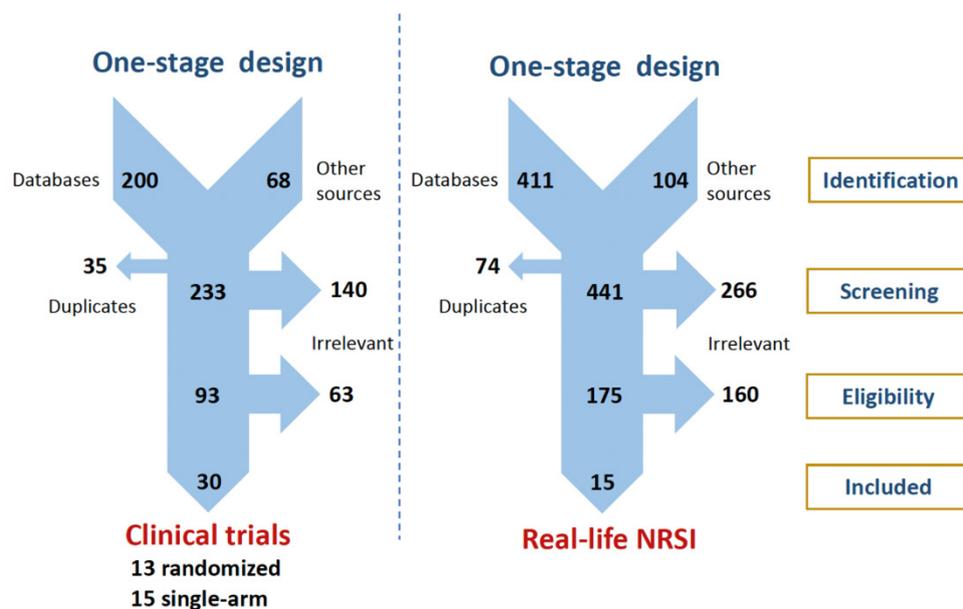


Figura 5 – Diagramas de flujo PRISMA que presentan nuestro proceso paralelo de selección de ensayos clínicos y estudios con datos del mundo real que se llevó a cabo en nuestra revisión sistemática. Esquema (idioma inglés), Bernuy-Guevara *et al.*, 2020 (25)

Tras el proceso de selección se incluyeron un total de 13 ECAs y 15 ENAUBs controlados con el estado previo al y sin tratamiento o con cohortes históricas, y 15 estudios comparativos de

cohortes y de casos y controles que podían considerarse como EDMRs. Estos trabajos fueron incluidos tras recopilar 76 manuscritos, de entre los cuales 45 presentaban por primera vez los resultados de estos trabajos (ver Material Suplementario).

La inclusión de los trabajos elegibles condujo a descartar todos los estudios preclínicos sobre inhibidores del complemento llevados a cabo hasta el momento, además de un sin número de series de casos y descripción de casos aislados que, aunque presentaban datos del mundo real respecto al uso de estos fármacos, no aportaban ningún tipo de información sobre los resultados elegibles para este trabajo.

Síntesis de la información

Recabamos toda la información por la que los trabajos incluidos cumplían con los criterios de inclusión definidos, es decir, todos los detalles al respecto de los participantes (población objetivo), la intervención principal, el comparador, los resultados, y los tipos de estudio que interesaron, con los que se desarrolló la síntesis perseguida y que presenta esta tesis doctoral. No obstante, previo al desarrollo de este resumen, se evaluó el riesgo de sesgo en estos estudios con las herramientas metodológicas apropiadas y destinadas para este fin, evaluándose en paralelo tanto ensayos clínicos (29) como estudios con datos del mundo real (30).

Asimismo, todos los hallazgos de esta síntesis se sometieron a una evaluación por clínicos expertos en el empleo de inhibidores del complemento, quienes confirmaron que nuestros hallazgos seguían la dirección correcta y se encontraban acordes al contexto actual, participando en una técnica de supervisión empleada ya por otros investigadores de otras áreas (31).

Junto al resumen cualitativo, los cálculos de metaanálisis se han llevado a cabo con datos agregados, no habiéndose pretendido en ningún momento aspirar a una síntesis con datos individuales de los participantes en los trabajos seleccionados. Además, presentamos un resumen no frecuentista y respecto a resultados orientados al paciente definidos con el fin de apoyar las decisiones respecto a tratar con inhibidores del complemento.

Hemos trabajado utilizando el cociente de probabilidades como medida del efecto de la intervención principal, considerando todos los usos de inhibidores del complemento incluyendo las dosis de estos en los esquemas de tratamiento descritos. En este sentido, siguiendo la orientación de nuestra revisión sistemática, los cálculos se han realizado considerando el fracaso de la intervención principal en el tratamiento o la prevención de varios resultados por enfermedad (p. ej., microangiopatía trombótica (MAT) o fracaso renal agudo (FRA) del SHUa; Tabla 2).

Tabla 2. Resultados orientados al paciente definidos a efectos del análisis matemático.

| Condición | Resultado | Finalidad |
|------------------|---|------------------|
| HPN | Hemólisis Trombosis Aparición/progresión de ERC | Tratamiento |
| SHUa | MAT FRA | Tratamiento |
| MGgr | Crisis de | Tratamiento |
| ABMR | Evento de | Prevención |
| DGF | Evento de | Prevención |

Nuestra síntesis se llevó a cabo mediante cálculos de metaanálisis en red y pareado, para los que se emplearon, respectivamente, los programas informáticos NetMetaXL (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud; CADTH, de sus siglas en inglés: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) y RevMan (*Review Manager*) versión 5.3 (Colaboración Cochrane), asumiéndose supuestos algorítmicos comunes (Tabla 3). Estos programas son de uso muy frecuente en el campo del metaanálisis, garantizando de que todos los cálculos llevados a cabo con ellos son perfectamente reproducibles por cualesquiera que lo requiera.

Tabla 3. Métodos algorítmicos empleados para los cálculos de metaanálisis realizados.

| Método | Técnica de metaanálisis | Finalidad |
|--|--------------------------------|--|
| Procedimiento de Mantel-Haenszel | Comparación por pares | Medición del efecto de la intervención |
| Integración de Monte Carlo en cadenas de Markov | Comparaciones múltiples | Medición del efecto de la intervención |
| Áreas bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa | Comparaciones múltiples | Ordenamiento de las intervenciones |

Los cálculos cuyos resultados presentamos se han realizado todos en modelos de efectos aleatorios, y específicamente aquellos de metaanálisis en red calibrados para considerar distribuciones previas desconocidas o “imprecisas” como se describe en las Series de Síntesis de Evidencia del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, de sus siglas en inglés: *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de Reino Unido (32), previniendo la inestabilidad del modelo de análisis en su conjunto corrigiendo todos los valores cero, como lo permite NetMetaXL (33).

NetMetaXL es una herramienta gratuita construida en Microsoft Excel que proporciona una interfaz para poder realizar y presentar como exigido según las recomendaciones actuales los hallazgos de un metaanálisis en red utilizando WinBUGS dentro de Microsoft Excel. WinBUGS es un paquete de programas informáticos diseñado para realizar cálculos comunes de inferencia Bayesiana, y, en lo que respecta a nuestro trabajo, con el que se realizaron los cálculos de metaanálisis en red que presentamos empleando la integración de Monte Carlo en cadenas de Markov (34).

Tratamiento de las limitaciones en los cálculos

RevMan permite conocer la heterogeneidad estadística en las comparaciones por pares a través de estadísticos comunes. Este programa utiliza la prueba del Chi-cuadrado que muestra la variabilidad en las estimaciones de los efectos que son independientes del azar, y del estadístico I^2 que presenta el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones que se deben a la heterogeneidad (35). El lector seguro conoce cómo interpretar los valores de estos estadísticos.

Para comprobar la convergencia en la integración Monte Carlo que permite los cálculos en las comparaciones mixtas (36), NetMetaXL emplea el método de Brooks-Gelman-Rubin que compara la variabilidad dentro y entre las cadenas de Markov construidas y verifica que el error de Monte Carlo es menor del 5% de la desviación típica (DT) de las estimaciones de los efectos y la variabilidad inter-estudios (33).

NetMetaXL comprueba también la coherencia entre las comparaciones directas e indirectas a lo largo de toda la red de comparaciones calculadas, como describe en las Series de Síntesis de Evidencia del NICE (37), comparando los estadísticos desviación residual (D_{res}) y criterio de información de desviación (DIC, de sus siglas en inglés: *deviance information criterion*) en

modelos ajustados de consistencia e inconsistencia, que pueden representarse gráficamente a los efectos de este examen.

Como debe hacerse en todo metaanálisis, valoramos también la posible existencia de sesgo de publicación y otros sesgos de información (38). Partimos del supuesto de que se tienden a subestimar los resultados experimentales no deseados o inesperados, prefiriendo aquellos estudios que muestran diferencias favorables a favor de una intervención determinada. Sabemos que se publican más fácilmente los estudios con resultados significativos y, dentro de estos, más fácilmente aquellos que describen un efecto mayor. Además, los estudios publicados en revistas indizadas son más fácilmente accesibles que los no publicados, sobre todo aquellos escritos en idioma inglés, publicados más de una vez, y que reúnen más citas.

Evaluamos la existencia de sesgo de publicación con ayuda de gráficos en embudo –*Funnel plot* en inglés– en los que se enfrenta el error típico (ET) –que se usa como medida del tamaño muestral– con la magnitud del efecto de la intervención calculada, de forma que si hubiera sesgo de publicación los estudios con menos participantes mostrarían los efectos de mayor magnitud respecto al resto de trabajos evaluados, observándose una asimetría en la disposición del conjunto de estos en el gráfico.

A manera de ejemplo, extraído de otro trabajo llevado a cabo en nuestro laboratorio, se muestra a continuación el gráfico en embudo hecho con RevMan correspondiente a un análisis que midió el efecto del tratamiento reductor del colesterol en individuos que presentaban función renal normal hasta un deterioro leve compatible con estadios 1 y 2 de ERC según KDIGO (39). Se aprecia una ligerísima asimetría en la disposición de los trabajos comparados, pudiéndose observar la presencia de dos de estos en la parte central del embudo invertido debido al menor número de participantes que estos incluyeron respecto a los doce trabajos restantes (Figura 6).

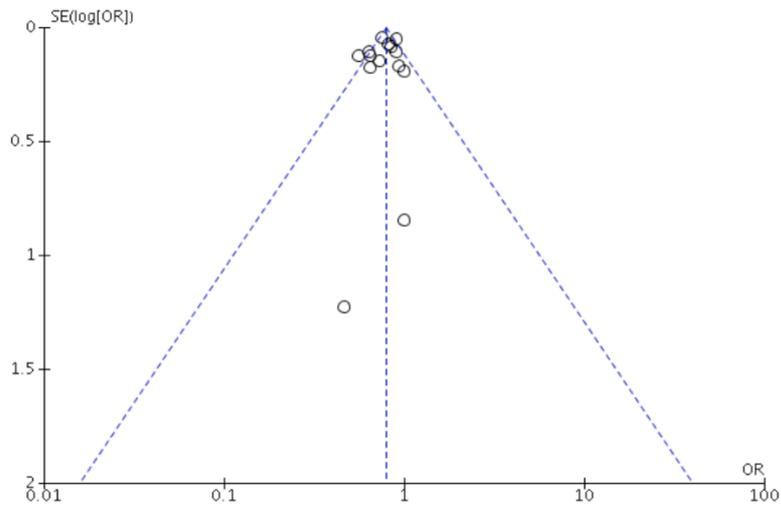


Figura 6 – Gráfico de embudo de la comparación de 14 ensayos respecto al efecto del tratamiento reductor del colesterol en el número de eventos cardiovasculares adversos mayores (n=67.232). Esquema (idioma inglés), Herrera-Gómez *et al.*, 2019 (39)

Finalmente, complementamos la evaluación para aquellos gráficos con asimetría en la disposición de los estudios en ellos con la prueba de Egger (40). Esta prueba de regresión lineal calcula la intercepción β_0 con el inverso del ET que es equivalente a la precisión (variable independiente) y el efecto referenciado $|z|$ que resulta de dividir la magnitud del efecto de la intervención entre el ET. Valores de $|z| \geq 1,96$ con estudios pequeños, de poca precisión, se asocian a intercepciones β_0 importantes, confirmando la asimetría en un gráfico en embudo.

Resultados y Discusión

Con la inclusión de los 43 trabajos que consideramos elegibles, se dispuso de información sobre el empleo de inhibidores del complemento en 8.021 individuos afectados por las condiciones que consideramos elegibles (ver Material y Métodos). No obstante, los cálculos que presentamos se realizaron con datos de 7.484 participantes (93,3%) en estos estudios. Las condiciones y el número de individuos que las padecían se presentan a continuación, según la intervención recibida, y agrupadas de acuerdo con la procedencia de esta información, es decir, si esta se extrajo de ensayos clínicos o estudios con datos del mundo real (Tabla 4).

Tabla 4. Participantes en los estudios para los que se dispuso de datos para los cálculos.

| | Ensayos clínicos | | | Estudios con datos del mundo real | | |
|-------|------------------|---------------|---------|-----------------------------------|---------------|---------|
| | Inhibición C5 | Inhibición C1 | Control | Inhibición C5 | Inhibición C1 | Control |
| HPN | 665 | 0 | 86 | 1.338 | 0 | 2.851 |
| SHUa | 137 | 0 | 185 | 463 | 0 | 627 |
| MGgr | 69 | 0 | 70 | 0 | 0 | 0 |
| ABMR | 186 | 60 | 285 | 0 | 0 | 0 |
| DGF | 187 | 45 | 230 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 1.244 | 105 | 856 | 1.801 | 0 | 3.478 |

Se puede observar que más de dos tercios de los participantes en los estudios no fueron reclutados en los ensayos clínicos con estos medicamentos. De estos individuos, dos tercios constituyeron el grupo control en los estudios con datos del mundo real que los incluyeron. Estos participantes con que se controlaron estos trabajos no se encontraban recibiendo tratamiento con inhibidores del complemento en el momento de su inclusión en los estudios –se trataba de estados previo al y sin tratamiento–, perteneciendo un 11% de estos sujetos a la era pre-Eculizumab.

En lo que respecta a los participantes en los ECAs, lo más frecuente fue que aquellos designados para integrar el grupo control recibieran el tratamiento que se consideró como patrón para la condición estudiada en estos estudios (p. ej., intercambios plasmáticos con o sin infusión intravenosa de inmunoglobulinas para tratar un SHUa) sin recibir inhibidores del complemento. Este símil del clásico control con placebo fue empleado en 11 de los 13 ECAs seleccionados, controlándose los restantes dos ECAs con participantes tratados con inhibidores del complemento distintos a los empleados en el grupo intervención (control activo).

Los participantes con los que se controlaron los ENAUBs fueron los mismos que en el grupo intervención, aunque en sus estados previo al y sin tratamiento, y en la cuarta parte de estos trabajos se trató de pacientes de la era pre-Eculizumab, que nunca se trataron con inhibidores del complemento. Ninguno de estos individuos interrumpió cualquiera de sus terapias de base (p. ej., eritropoyetina, esteroides y anticoagulantes en los casos con HPN, tratamiento inmunosupresor preventivo del rechazo post-trasplante, etc.) tras iniciar tratamiento con inhibidores del complemento. Todos estos individuos recibieron previamente el tratamiento considerado como patrón y a continuación el inhibidor del complemento que les correspondió según lo planificado.

La media de edad y DT de los participantes en los estudios fue de 42 ± 19 años, con un rango estimado de 0 a 80 años. Por tanto, en la mayoría de los casos se trató de individuos de edad adulta que se incluyeron con individuos en edad pediátrica en estos estudios. Específicamente, se identificaron sujetos de 0 a 17 años en un 20,1% de los participantes con HPN y 33% de aquellos con SHUa en los estudios de registro de estas enfermedades, y en un 27,8% de los individuos con SHUa en cuatro ensayos clínicos (ver Material Suplementario).

Asimismo, se observó una duración de enfermedad muy variable, acorde con las condiciones elegibles, llegando a los 47 años en el grupo de participantes con HPN, y siendo de alrededor de 2–4 días en el grupo de individuos con SHUa o MGgr. En todo caso, la HPN correspondió a la enfermedad más larga observada y el retraso de la función del injerto renal a la condición más corta (ver Material Suplementario).

Síntesis cuantitativa

En las líneas siguientes se presentan los hallazgos de nuestro análisis matemático que incluye cálculos de metaanálisis en red complementados con cálculos de metaanálisis pareado, y se respaldan con los resultados de una síntesis narrativa que provee de un resumen cualitativo con el resto de información que no fue posible integrar en los cálculos realizados.

Como el lector sabe, todos los hallazgos de esta síntesis se sometieron a una evaluación por clínicos expertos en el uso de inhibidores del complemento, quienes confirmaron que estos seguían la dirección correcta y se encontraban acordes al contexto actual, participando en una técnica de supervisión empleada ya por otros investigadores de otras áreas (31). Como se ha mencionado a lo largo de este texto, en caso de surgir interrogantes, se pueden consultar los

detalles extras de nuestro trabajo en el artículo que lo publica (24) o poniéndose en contacto con cualquiera de los autores de este.

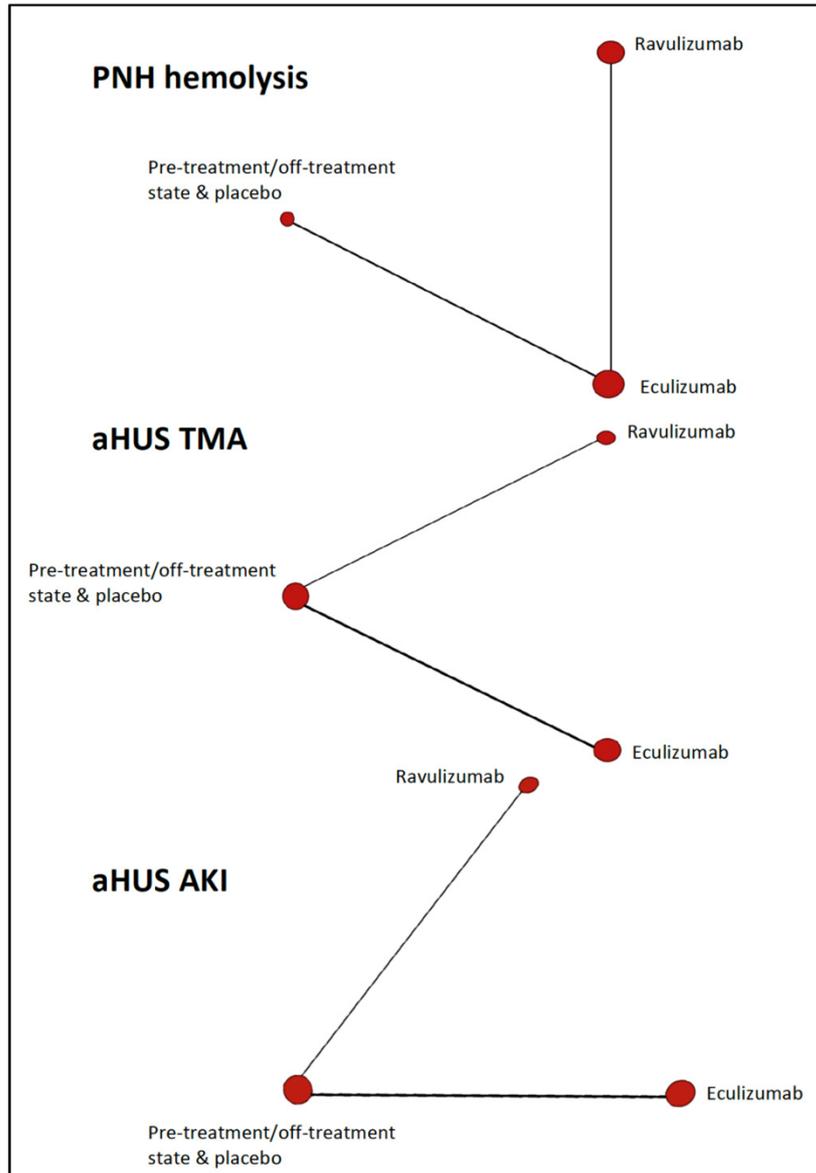


Figura 7 – Red bayesiana para los inhibidores C5 Eculizumab y Ravulizumab y tres resultados (hemólisis de HPN, y MAT y FRA del SHUa) con 14 ensayos clínicos. Esquema (idioma inglés), Bernuy-Guevara *et al.*, 2020 (24)

Con los datos de 13 ENAUBs y un ECA que estudiaron individuos con HPN (n = 751) y SHUa (n = 322), se llevaron a cabo cálculos de metaanálisis en red para la hemólisis de la HPN, y MAT y FRA del SHUa. Debe destacarse lo sucinto del cuerpo de pruebas disponible respecto al empleo de estos medicamentos para los tres resultados considerados, que esquematizan adecuadamente las redes Bayesianas correspondientes a estos análisis (Figura 7).

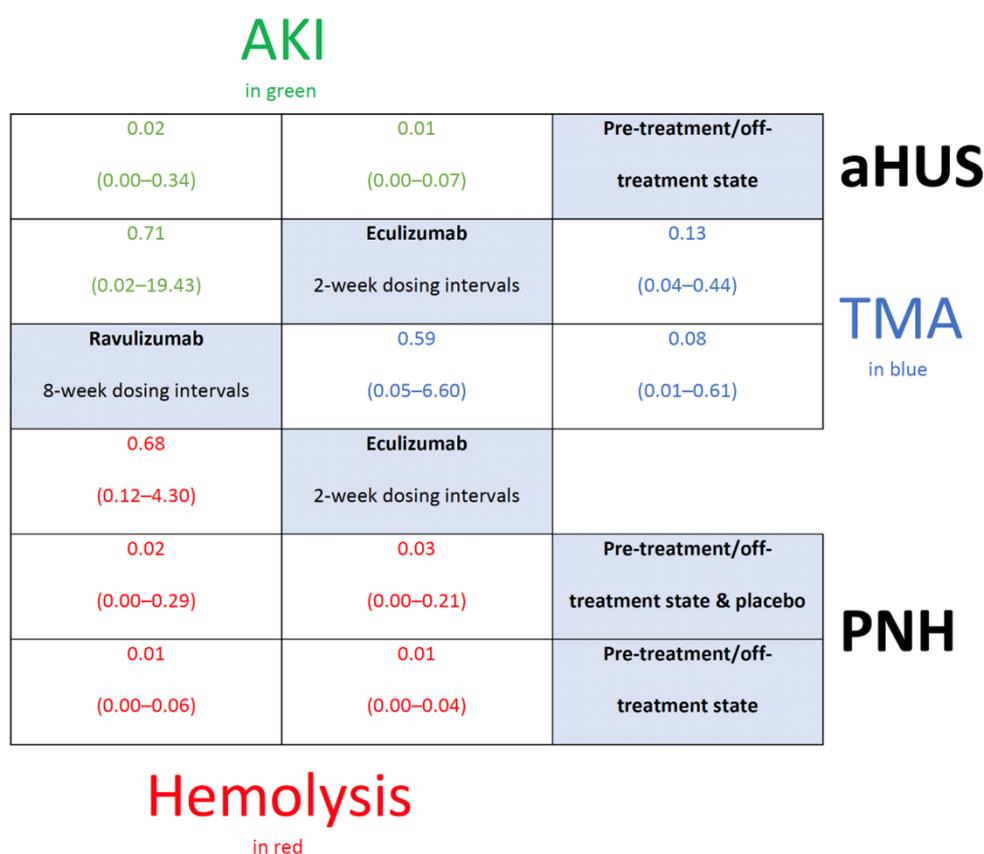


Figura 8 – Tabla de posiciones que muestra los efectos de los inhibidores C5 Eculizumab y Ravulizumab con 14 ensayos clínicos para tres resultados (hemólisis de HPN (rojo), y MAT (azul) y FRA (verde) del SHUa). Esquema (idioma inglés), Bernuy-Guevara *et al.*, 2020 (24)

No obstante, los efectos calculados demuestran que Eculizumab y Ravulizumab aportan realmente un beneficio a los que reciben tratamiento con estos medicamentos por padecer de

HPN o SHUa, en comparación con el tratamiento considerado como patrón, y respecto a los estados previo al y sin tratamiento (Figura 8).

En términos de sus respectivos cocientes de probabilidades (Figura 8), los efectos observados para los tres resultados analizados constituyen de momento los primeros indicios pragmáticos del favor de estos fármacos, que respaldan sobre todo los estrechos intervalos de credibilidad obtenidos. Los estudios que aportaron los datos para estos análisis por sí solos no podrían confirmar el impacto de estos medicamentos.

Los efectos que confirman el beneficio que aportan tanto Eculizumab (OR / ICr-95%: 0,01 / 0,00–0,04) como Ravulizumab (0,01 / 0,00–0,06) comparados con los estados previo al y sin tratamiento persisten cuando repetimos el análisis para la hemólisis de la HPN, que se llevó a cabo únicamente comparando ENAUBs, –no fue posible calcular independientemente para ECAs y ENAUBs para los otros dos resultados–, en un intento de profundizar en nuestro análisis.

Tabla 5. Ordenamiento probabilístico de las intervenciones basado en el valor de SUCRA.

| Intervención | SUCRA calculado |
|----------------------------------|---|
| | Resultados: Hemólisis HPN / MAT SHUa / FRA SHUa |
| Eculizumab | 0,637 / 0,642 / 0,797 |
| Ravulizumab | 0,860 / 0,850 / 0,700 |
| Estado previo al/sin tratamiento | 0,002 / 0,007 / 0,003 |

No encontramos diferencias entre Eculizumab y Ravulizumab cuando se los compararon al uno con el otro. Esta ausencia de diferencias es sustancial si se considera la amplitud de los intervalos de credibilidad obtenidos, sobre todo para el FRA del SHUa (ICr-95%: 0,02–19,43). Incluso de acuerdo con su correspondiente valor de SUCRA (Tabla 5), Eculizumab ($>0,6$) y Ravulizumab ($\geq 0,7$) fueron similares respecto a los tres resultados considerados, y observándose una marcada diferencia entre tratar y no tratar con cualquiera de estos dos medicamentos (<0.01).

Tabla 6. Efectos de Eculizumab en varios resultados de cálculos de metaanálisis pareado.

| Estudios con datos del mundo real | | | |
|--|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Condición | Resultado | OR / IC95% / estudios / n | Chi² / I² / p-valor |
| HPN | Hemólisis | 0,15 / 0,08–0,28 / 7 / 4.183 | 46,98 / 0,87 / $<0,0001$ |
| | Trombosis | 0,24 / 0,17–0,33 / 7 / 4.103 | 4,75 / 0,45 / 0,58 |
| | Aparición/progresión de ERC | 0,66 / 0,44–0,98 / 5 / 3.478 | 7,11 / 0,44 / 0,13 |
| SHUa | MAT | 0,16 / 0,06–0,46 / 8 / 1.060 | 57,26 / 0,88 / $<0,0001$ |
| | FRA | 0,27 / 0,18–0,42 / 7 / 1.079 | 10,31 / 0,42 / 0,11 |
| Ensayos clínicos | | | |
| HPN | Hemólisis | 0,04 / 0,01–0,08 / 2 / 291 | 2,89 / 0,32 / 0,44 |
| | Trombosis | 0,07 / 0,03–0,19 / 2 / 295 | 0,0 / 0,0 / 0,99 |
| | Aparición/progresión de ERC | 0,31 / 0,10–0,97 / 2 / 294 | 1,21 / 0,17 / 0,27 |

Las estimaciones obtenidas al comparar en paralelo, por un lado, ensayos clínicos y, por otro lado, estudios con datos del mundo real, siguieron la misma dirección (Tabla 6). Aunque en su

mayoría se trata de cálculos de metaanálisis pareado, estos confortan aquellos de metaanálisis en red. En todo caso, se intentaron todos los cálculos posibles con los datos disponibles.

Además, según los efectos calculados en metaanálisis pareado, observamos que Eculizumab puede mitigar una nueva crisis de MGgr (OR / IC-95% / estudios / n: 0,29 / 0,13–0,61 / 2 / 139). También observamos que entre Eculizumab e inhibidores C1, sólo Eculizumab permite prevenir un rechazo agudo humoral (0,24 / 0,10–0,56), no siendo capaces de prevenir ninguno de los dos un retraso de la función del injerto renal (0,67 / 0,45–1,01).

Limitaciones del estudio

La heterogeneidad y el sesgo de publicación fueron las dos más importantes limitaciones de nuestro análisis matemático. Estos afectan sobre todo a los cálculos con EDMRs. Como se puede observar (Tabla 6), los valores de I^2 son exageradamente elevados ($>0,86$) y estadísticamente significativos (p-valor: $<0,0001$) para la hemólisis de la HPN y la MAT del SHUa, aunque tolerables ($>0,41$) y sin significación estadística (p-valor: 0,10) para el resto de los resultados calculados con estos estudios. La heterogeneidad en los cálculos con ensayos clínicos fue bastante menor ($<0,33$).

En lo que refiere al sesgo de publicación, tras observar que eran asimétricos los gráficos en embudo procedentes de los cálculos con EDMRs (información no mostrada) –fueron simétricos o casi los gráficos en embudo de los cálculos con ensayos clínicos–, la cuantificación del sesgo de publicación sorprendió, más que todo por su significación estadística (prueba de Egger / p-valor: $>-2,36$ / $<0,04$).

No obstante, en los cálculos de metaanálisis en red observamos coherencia entre las comparaciones directas e indirectas según los valores de comparar D_{res} y DIC en los modelos ajustados de consistencia e inconsistencia confeccionados con NetMetaXL (ver Material Suplementario).

En líneas generales, debe destacarse la escasez de estudios que conforman el cuerpo de pruebas en que se basa la síntesis que presentamos. Incluso considerando los estudios con datos del mundo real reunidos, lo sucinto de las pruebas no permite profundizar en los cálculos para el resto de las condiciones estudiadas, quedando restringido nuestro análisis sólo a las dos indicaciones formales de los inhibidores C5, Eculizumab y Ravulizumab, la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico-urémico atípico.

Quedamos a la espera, por tanto, de más estudios para confirmar el beneficio de la inhibición del complemento en otras enfermedades que ya se mencionan podrían tratarse con estos medicamentos, tales como la neuromielitis óptica o el síndrome de Guillain-Barré (10). Además, el impacto del tratamiento con inhibidores C1 deberá estudiarse más, ya que con los datos actualmente disponibles no es posible indagar sobre el beneficio que pudieran aportar estos medicamentos.

Hallazgos en contexto

Esta tesis doctoral presenta el beneficio del empleo de inhibidores del complemento en una serie de condiciones, considerándose todavía la mayoría de estos empleos como usos “fuera de etiqueta”, aunque se haya demostrado la superioridad de estos fármacos frente a otras intervenciones que ya se han probado sin éxito. Sin embargo, debido a lo sucinto del cuerpo de pruebas existente, sólo es posible confirmar de momento un beneficio para el uso de los

inhibidores C5, quedando a la espera de poder hacer lo mismo en un futuro próximo con los inhibidores C1.

El beneficio de tratar con estos medicamentos, que los ensayos clínicos argumentaban haber encontrado –y que nuestros cálculos lo confirman–, se extiende a poblaciones “de la vida real”, según se puede observar por la dirección en nuestros cálculos realizados al comparar en paralelo, por un lado, ensayos clínicos y, por otro lado, EDMRs. Esto resalta el valor y potencial de la experiencia de los clínicos, que son los que finalmente prescriben estos fármacos (12). En este sentido, teniendo en cuenta las limitaciones de todo estudio observacional, los cálculos con la información de los EDMRs que presentamos, constituyen nuestro aporte inédito e idóneo para el fin que perseguíamos de aportar argumentos para decidir sobre usar o no estos medicamentos.

Los datos observacionales del uso de los fármacos en condiciones “de la vida real”, desempeñan hoy en día un papel cada vez más importante en la evaluación de los medicamentos. Con el objetivo de asignar eficientemente los recursos, que atañe muy particularmente a fármacos con un previsible elevado coste como los fármacos huérfanos (15), los resultados de nuestro trabajo resultan de interés para los que tengan la responsabilidad de decidir respecto al empleo de inhibidores del complemento para tratar o no las patologías estudiadas.

Eculizumab y Ravulizumab juegan un papel importante y reconocido en el tratamiento de la HPN y el SHUa. No obstante, cualquier decisión respecto al uso de cualquiera de estos dos medicamentos en el resto de las condiciones estudiadas por nosotros –esto se refiere a la MGgr y el rechazo agudo humoral– tendrán que basarse en otros factores tales como la experiencia de los clínicos que prescriben estos medicamentos, la disponibilidad local de estos fármacos, las coberturas y costes no asumidos, etc. En todo caso, Eculizumab y Ravulizumab ejercen un

efecto similar y podemos asumir que estos dos medicamentos serían similares, por ejemplo, para tratar una miastenia gravis que no ha respondido a otros fármacos, o para prevenir un evento de rechazo agudo humoral de un injerto renal (24).

Nuestros resultados confirman que por lo menos Eculizumab es superior al tratamiento que antes de la llegada de los inhibidores C5 se consideraba como el patrón, aunque este no ofreciera el beneficio de la curación de las patologías para las que se han empleado. Dados los cálculos presentados, se puede esperar que esto atañe también a Ravulizumab. No obstante, la actualización de nuestros hallazgos en un corto periodo de tiempo será necesaria (cuando dispongamos de más estudios).

Finalmente, este trabajo permite destacar la bondad de las técnicas de análisis que hemos empleado. En este sentido, la información procedente de los metaanálisis deviene en crucial, no excluyente y generadora de hipótesis para futuros estudios, sobre todo a los que tienen que ver con facilitar la toma de decisiones para tratar mejor las enfermedades. Desde una perspectiva farmacométrica, estamos seguros por tanto de que nuestros hallazgos permitirán entender mejor el empleo de los inhibidores del complemento en comparación con la información disponible hoy en día referente a su eficacia y efectividad, y que nuestro trabajo ha intentado enriquecer.

Preguntas sin respuesta

Quedamos pendientes de confirmar el beneficio de la inhibición del complemento en otras enfermedades que hoy en día ya se tratan con estos medicamentos (10). El impacto del tratamiento con inhibidores C1 deberá también estudiarse con más detalle, ya que con los datos actualmente disponibles no es posible indagar sobre el beneficio que pudieran aportar estos medicamentos.

Actualmente disponemos de pruebas más que sólidas sobre el beneficio de los inhibidores C5 en la HPN y el SHUa, que pueden extenderse a la MGgr, así como al rechazo agudo humoral. Será necesario por ende actualizar a intervalos regulares el cuerpo de pruebas presentado por este trabajo, particularmente con el objetivo de promover un mejor uso de los inhibidores del complemento y lograr la personalización de los tratamientos con esta clase de fármacos.

Consideraciones finales

Las decisiones respecto al uso de determinados medicamentos dependen de la información que se compila principalmente a partir de ensayos clínicos, pero también de aquellos estudios que evalúan el uso de estos fármacos en pacientes “de la vida real” en el periodo post-comercialización de estos medicamentos. Con el fin de optimizar el uso de los inhibidores del complemento, la evaluación farmacométrica que expone esta tesis doctoral presenta una síntesis a partir de la información disponible hoy en día respecto a las enfermedades que se tratan y pueden tratar con estos medicamentos.

Este trabajo se concibió con el fin de promover el uso de aquellos medicamentos que aportan el mayor beneficio (11). Con el avance de la informática y sus aportes a la matemática, resulta por tanto difícil imaginar una evaluación de fármacos más eficiente, poderosa e informativa que aquella desarrollada siguiendo este enfoque en el que los beneficiarios –los usuarios de los fármacos en los que se busca el beneficio que estos medicamentos pueden aportar– son únicamente los pacientes necesitados de tratamiento con estos (11).

Los análisis requeridos pueden extenderse a contextos Bayesianos y requerir de destrezas en la identificación de la información pertinente que se ha de evaluar matemáticamente bajo rígidos supuestos algorítmicos. Precediendo por tanto los correspondientes análisis matemáticos, será

necesario desarrollar revisiones sistemáticas con diseños permitan recabar toda la información disponible hasta hoy en día. Además, los hallazgos deberán transmitirse en mensajes claros a clínicos, investigadores y cualesquiera involucrado en la decisión de tratar o no con los fármacos motivo de estudio.

Conclusiones

Primera:

Nuestro trabajo presenta el impacto de la inhibición del complemento en la hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome hemolítico-urémico atípico, la miastenia gravis generalizada del adulto y refractaria al tratamiento con otros fármacos, y el rechazo agudo humoral del injerto renal, que hemos medido a través de resultados orientados al paciente con el fin de esclarecer el favor atribuible de tratar con estos fármacos.

Segunda:

Debido a lo sucinto del cuerpo de pruebas existente, este análisis se centró en los dos inhibidores C5, Eculizumab y Ravulizumab, que según nuestros cálculos son similares, en todo caso para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico-urémico atípico (esperando lo mismo para el resto de las condiciones estudiadas en este trabajo), y observamos una marcada diferencia entre tratar y no tratar con cualquiera de estos dos medicamentos.

Tercera:

El beneficio de tratar con estos medicamentos, que nuestros cálculos confirman, se extiende a poblaciones “de la vida real”, según nuestros cálculos realizados al comparar en paralelo, por un lado, ensayos clínicos y, por otro lado, estudios con datos del mundo real.

Cuarta:

Quedamos a la espera de más estudios para confirmar el beneficio de la inhibición del complemento en otras enfermedades que ya se mencionan podrían tratarse con estos medicamentos, tales como la neuromielitis óptica o el síndrome de Guillain-Barré. Además, el impacto del tratamiento con inhibidores C1 deberá estudiarse más, ya que con los datos actualmente disponibles no ha sido posible indagar sobre el beneficio que pudieran aportar estos medicamentos.

Quinta:

Nuestro trabajo permite destacar la bondad de las técnicas de análisis que hemos empleado. En este sentido, la información procedente de los metaanálisis deviene en crucial, no excluyente y generadora de hipótesis para futuros estudios, sobre todo a los que tienen que ver con facilitar la toma de decisiones para tratar mejor las enfermedades.

Sexta:

Con el fin de optimizar el uso de los inhibidores del complemento, la evaluación farmacométrica que expone esta tesis doctoral presenta una síntesis a partir de la información disponible hoy en día respecto a las enfermedades que se tratan y pueden tratar con estos medicamentos. Estamos seguros de que nuestros hallazgos permitirán entender mejor el empleo de los inhibidores del complemento en comparación con la información disponible hoy en día referente a su eficacia y efectividad.

Bibliografía

1. Ricklin, D.; Hajishengallis, G.; Yang, K.; Lambris, J.D. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010; 20: 34–50.
<https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>
2. Noris, M.; Remuzzi, G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: core curriculum 2015. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66: 359–375.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.040>
3. Sheridan D.; Yu, Z.-X.; Zhang, Y.; Patel, R.; Sun, F.; Lasaro, M.A.; Bouchard, K.; Andrien, B.; Marozsan, A.; Wang, Y.; *et al.* Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018; 13: e0195909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195909>
4. Riedl, M.; Fakhouri, F.; Le Quintrec, M.; Noone, D.G.; Jungraithmayr, T.C.; Fremeaux-Bacchi, V.; Licht, C. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40: 444–464. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376153>
5. Nürnberger, J.; Philipp, T.; Witzke, O.; Opazo Saez, A.; Vester, U.; Baba, H.A.; Kribben, A.; Zimmerhackl, L.B.; Janecke, A.R.; Nagel, M.; *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 542–544.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc0808527>
6. Busse P.J.; Christiansen, S.C. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>
7. Berger, M., Lefaucheur, C., Jordan, S.C. Update on C1 esterase inhibitor in human solid organ transplantation. *Transplantation.* 2019; 103: 1763–1775.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002717>
8. Merlin, T.; Farah, C.; Schubert, C.; Mitchell, A.; Hiller, J.E.; Ryan, P. Assessing personalized medicines in Australia: a national framework for reviewing codependent technologies. *Med. Decis. Making.* 2013; 33: 333–342.
<https://doi.org/10.1177/0272989X12452341>
9. O'Neil, M.; Berkman, N.; Hartling, L.; Chang, S.; Anderson, J.; Motu'apuaka, M.; Guise, J.M.; McDonagh, M.S. Observational evidence and strength of evidence domains: case examples. *Syst. Rev.* 2014; 3: 35. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-35>
10. Kim, M.S.; Prasad, V. The clinical trials portfolio for on-label and off-label studies of eculizumab. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180: 315–317.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.4694>
11. Zheng, Q.-S.; Li, L.-J. Pharmacometrics: a quantitative tool of pharmacological research. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012; 33: 1337–1338. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.149>

12. Sherman, R.E.; Anderson, S.A.; Dal Pan, G.J., Gray, G.W.; Gross, T.; Hunter, N.L.; LaVange, L.; Marinac-Dabic, D.; Marks, P.W.; Robb, M.A.; *et al.* Real-world evidence - what is it and what can it tell us? *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2293–2297.
<https://doi.org/10.1056/NEJMs1609216>
13. Van Driest, S.L.; Choi, L. Real-world data for pediatric pharmacometrics: can we upcycle clinical data for research use? *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 106: 84–86.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1416>
14. Herrera-Gómez, F., García-Mingo, M., Colás, M., González-Luque, J.C., Alvarez, F.J. Drivers who tested positive for cannabis in oral fluid: a longitudinal analysis of administrative data for Spain between 2011 and 2016. *BMJ Open.* 2019; 9: e026648.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026648>
15. Lee, M.; Ly, H.; Möller, C.C.; Ringel, M.S. Innovation in regulatory science is meeting evolution of clinical evidence generation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105: 886–898.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1354>
16. Oxman, A.D.; Guyatt, G.H. The science of reviewing research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993; 703: 125–134. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26342.x>
17. Mills, E.J.; Thorlund, K.; Ioannidis, J.P.A. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: f2914. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2914>
18. Mbuagbaw, L.; Rochweg, B.; Jaeschke, R.; Heels-Andsell, D.; Alhazzani, W.; Thabane, L.; Guyatt, G.H. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst. Rev.* 2017; 6: 79. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>
19. Spiegelhalter, D.J.; Best, N.G.; Gilks, W.R.; Inskip, H. Hepatitis B: A case study in MCMC methods. *In* Gilks, W.R.; Richardson, S.; Spiegelhalter, D.J. (Eds.). *Markov Chain Monte Carlo in practice.* Chapman and Hall; London, UK: 1996; pp. 21–43.
20. Jaynes, E.T. Confidence Intervals vs Bayesian Intervals. *In* Harper, W.L.; Hooker, C.A. (Eds.). *Foundations of probability theory, statistical inference, and statistical theories of science.* D. Reidel Publishing; Dordrecht, Holland: 1976; pp. 175–257.
21. Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327: 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
22. Salanti, G.; Ades, A.E.; Ioannidis, J.P.A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64: 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.016>
23. Lizaraso-Soto, F.; Gutiérrez-Abejón, E.; Bustamante-Munguira, J.; Martín-García, D.; Chimeno, M.M.; Nava-Rebollo, A.; Maurtua-Briseño-Meiggs, A.; Fernández-Zoppino, D.; Bustamante-Munguira, E.; de Paz, F.J.; *et al.* Binding potassium to improve treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: results from multiple one-stage pairwise

- and network meta-analyses of clinical trials. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 686729.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.686729>
24. Bernuy-Guevara, C.; Chehade, H.; Muller, Y.D.; Vionnet, J.; Cachat, F.; Guzzo, G.; Ochoa-Sangrador, C.; Álvarez, F.J.; Teta, D.; Martín-García, D.; et al. The inhibition of complement system in formal and emerging indications: results from parallel one-stage pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies. *Biomedicines*. 2020; 8: 355. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090355>
 25. Stewart, L.; Moher, D.; Shekelle, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. *Syst. Rev.* 2012; 1:7. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-7>
 26. Moher, D. The problem of duplicate systematic reviews. *BMJ*. 2013; 347: f5040. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5040>
 27. Kirkham, J.J.; Altman, D.G.; Williamson, P.R. Bias due to changes in specified outcomes during the systematic review process. *PLoS One*. 2010; 5: e9810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009810>
 28. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 29. 8.5 The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias. In Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions, Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration; London, UK: 2011.
 30. Sterne, J.A.C.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 31. Trivedi D.; Goodman C.; Dickinson A.; Gage H.; McLaughlin J.; Manthorpe J.; Ashaye, K.; Iliffe, S. A protocol for a systematic review of research on managing behavioural and psychological symptoms in dementia for community-dwelling older people: Evidence mapping and syntheses. *Syst. Rev.* 2013; 2: 70. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-70>
 32. Dias, S.; Sutton, A.J.; Ades, A.E.; Welton, N.J. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Decis. Making*. 2013, 33: 607–617. <https://doi.org/10.1177/0272989X12458724>
 33. Brown, S.; Hutton, B.; Clifford, T.J.; Coyle, D.; Grima, D.T.; Wells G.A.; Cameron, C. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses: an overview and application of NetMetaXL. *Syst. Rev.* 2014; 3: 110. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-110>

34. Lunn, D.J.; Thomas, A.; Best, N.; Spiegelhalter, D. WinBUGS—a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat. Comput.* 2000, 10: 325–337.
<https://doi.org/10.1023/A:1008929526011>
35. 9.5.2 Identifying and measuring heterogeneity. *In* Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions, Version 5.1.0.* The Cochrane Collaboration; London, UK: 2011.
36. Roberts, G.O.; Gilks, W.R.; Richardson, S.; Spiegelhalter, D.J. Markov chain concepts related to sampling algorithms. *In* Gilks, W.R.; Richardson, S.; Spiegelhalter, D.J. (Eds.). *Markov Chain Monte Carlo in Practice.* Chapman and Hall; London, UK: 1996; pp. 45–57.
37. Dias, S.; Welton, N.J.; Sutton, A.J.; Caldwell, D.M.; Lu, G.; Ades, A.E. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med. Decis. Making.* 2013; 33: 641–656.
<https://doi.org/10.1177/0272989X12455847>
38. Montori, V.M., Smieja, M., Guyatt, G.H. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75:1284–1288. <https://doi.org/10.4065/75.12.1284>
39. Herrera-Gómez, F.; Chimeno, M.M.; Martín-García, D.; Lizaraso-Soto, F.; Mautua-Briseño-Meiggs, Á.; Grande-Villoria, J.; Bustamante-Munguira, J.; Alamartine, E.; Vilardell, M.; Ochoa-Sangrador, C.; *et al.* Cholesterol-lowering treatment in chronic kidney disease: multistage pairwise and network Meta-analyses. *Sci Rep.* 2019; 9: 8951.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-45431-5>
40. Egger, M.; Smith, G.D; Schneider, M.; Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315: 629–634.
<https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>

Material suplementario

Esta sección contiene todo el resto de información que con el fin de facilitar la transmisión de los mensajes más importantes de nuestro trabajo no se incluyeron en ninguno de los apartados anteriores.

Las tablas y figuras que encontrará el lector pueden también verse en el artículo en que se publicó nuestro trabajo y que se muestra al final de esta sección. A continuación, se detalla el contenido de todo el material que en suplemento se aporta:

Tabla S1. Estrategia de búsqueda bibliográfica con sus resultados.

Tabla S2. Presentación de los estudios incluidos.

Figura S1. Diagramas de bosque y diagramas de coherencia para tres resultados con 14 ensayos clínicos.

Texto S1. Bibliografía suplementaria

Panel S1. Artículo publicado

Tabla S1. Estrategia de búsqueda bibliográfica con sus resultados.

| Fórmulas de la estrategia por buscador | Número de citas identificadas |
|--|--------------------------------------|
| PubMed | |
| ((("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms]) OR "atypical hemolytic uremic syndrome"[MeSH Terms]) OR "myasthenia gravis"[MeSH Terms]) OR "graft rejection"[MeSH Terms] OR "delayed graft function"[MeSH Terms] | 79.553 |
| ((("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[Text Word]) OR "atypical hemolytic uremic syndrome"[Text Word]) OR "myasthenia gravis"[Text Word]) OR "antibody mediated rejection"[Text Word] OR "ischemia reperfusion injury"[Text Word] OR "delayed graft function"[Text Word] | 48.752 |
| ("eculizumab"[Supplementary Concept]) OR "ravulizumab"[Supplementary Concept] | 930 |
| ("eculizumab"[Text Word]) OR "soliris"[Text Word] | 1663 |
| (("ravulizumab"[Text Word]) OR "ultomiris"[Text Word]) OR "alxn1210"[Text Word] | 19 |
| "complement c1 inhibitor protein"[MeSH Terms] | 1.091 |
| ("serping1 protein, human"[Supplementary Concept]) OR "conestat alpha"[Supplementary Concept] | 365 |
| ((("c1 esterase inhibitor"[Text Word]) OR "berinert"[Text Word]) OR "cinryze"[Text Word]) OR "haegarda"[Text Word] OR "ruconest"[Text Word] | 1.041 |
| Ovid Medline(R) | |
| exp hemoglobinuria, paroxysmal/ or exp atypical hemolytic uremic syndrome/ or exp myasthenia gravis/ or exp graft rejection/ or exp delayed graft function/ OvidMEDLINE(R) ALL 1946 to September 30, 2019 | 79.540 |
| (paroxysmal adj nocturnal adj hemoglobinuria).tw. or (atypical adj hemolytic adj uremic adj syndrome).tw. or (myasthenia adj gravis).tw. or (antibody adj mediated adj rejection).tw. or | 113.695 |

| | |
|--|--------|
| (ischemia adj reperfusion adj injury).tw. or (delayed adj graft adj function).tw. Journals@Ovid Subscribed Ovid journals by Sacyl Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 30, 2019 | |
| (Eculizumab or soliris).tw. Journals@Ovid Subscribed Ovid journals by Sacyl Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 30, 201 | 4.552 |
| (ravulizumab or ultomiris or alxn1210).tw. Journals@Ovid Subscribed Ovid journals by Sacyl Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 30, 2019 | 41 |
| exp complement c1 inhibitor protein/ OvidMEDLINE(R) ALL 1946 to March 31, 2020 | 1.089 |
| (c1 adj esterase adj inhibitor).tw. or berinert.tw. or cinryze.tw. or haegarda.tw. or ruconest.tw. Journals@Ovid Subscribed Ovid journals by Sacyl Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 30, 2019 | 3.181 |
| Elsevier's Scopus | |
| (KEY ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") OR KEY ("hemolytic uremic syndrome") OR KEY ("myasthenia gravis") OR KEY ("acute graft rejection") OR KEY ("antibody mediated rejection") OR KEY ("delayed graft function")) AND NOT INDEX (medline) | 8.891 |
| (TITLE-ABS-KEY ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") OR TITLE-ABS-KEY ("atypical hemolytic uremic syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("myasthenia gravis") OR TITLE-ABS-KEY ("antibody mediated rejection") OR TITLE-ABS-KEY ("ischemia reperfusion injury") OR TITLE-ABS-KEY ("delayed graft function")) AND NOT INDEX (medline) | 13.143 |
| KEY (eculizumab) OR KEY (ravulizumab)) AND NOT INDEX (medline) | 729 |
| (TITLE-ABS-KEY (eculizumab) OR TITLE-ABS-KEY (soliris)) AND NOT INDEX (medline) | 788 |
| TITLE-ABS-KEY (ravulizumab) OR TITLE-ABS-KEY (ultomiris) OR TITLE-ABS-KEY (alxn1210)) AND NOT INDEX (Medline) | 5 |
| KEY ("complement component C1s inhibitor") AND NOT INDEX (medline) | 672 |

| | |
|---|---------|
| KEY ("SERPING1 protein,human") OR KEY (haegarda)) AND NOT INDEX (medline) | 14 |
| (TITLE-ABS-KEY ("c1 esterase inhibitor") OR TITLE-ABS-KEY (berinert) OR TITLE-ABS-KEY (cinryze) OR TITLE-ABS-KEY (haegarda) OR TITLE-ABS-KEY (ruconest)) AND NOT INDEX (medline) | 337 |
| Web of Science | |
| TOPIC: ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria") OR TOPIC: ("atypical hemolytic uremic syndrome") OR TOPIC: ("myasthenia gravis") OR TOPIC: ("antibody mediated rejection") OR TOPIC: ("ischemia reperfusion injury") OR TOPIC: ("delayed graft function") Web of Science Core Collection Current Contents Connect Derwent Innovations Index KCI-Korean Journal Database Medline Russian Science Citation Index SciELO Citation Index | 101.709 |
| TOPIC: (eculizumab) OR TOPIC: (soliris) Web of Science Core Collection Current Contents Connect Derwent Innovations Index KCI-Korean Journal Database Medline Russian Science Citation Index SciELO Citation Index | 3.428 |
| TOPIC: (ravulizumab) OR TOPIC: (ultomiris) OR TOPIC: (alxn1210) Web of Science Core Collection Current Contents Connect Derwent Innovations Index KCI-Korean Journal Database Medline Russian Science Citation Index SciELO Citation Index | 41 |
| TOPIC: ("c1 esterase inhibitor") OR TOPIC: (berinert) OR TOPIC: (cinryze) OR TOPIC: (haegarda) OR TOPIC: (ruconest) Web of Science Core Collection Current Contents Connect Derwent Innovations Index KCI-Korean Journal Database Medline Russian Science Citation Index SciELO Citation Index | 1.929 |
| Registro CENTRAL de Cochrane | |
| MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees or MeSH descriptor: [Atypical Hemolytic Uremic Syndrome] explode all trees or MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees or MeSH descriptor: [Graft Rejection] | 2.320 |

| | |
|---|-------|
| explode all trees or MeSH descriptor: [Delayed Graft Function] explode all trees | |
| ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"):ti,ab,kw OR ("atypical hemolytic uremic syndrome"):ti,ab,kw OR ("myasthenia gravis"):ti,ab,kw OR ("antibody mediated rejection"):ti,ab,kw OR ("ischemia reperfusion injury"):ti,ab,kw OR ("delayed graft function"):ti,ab,kw | 2.060 |
| (eculizumab):ti,ab,kw OR (soliris):ti,ab,kw | 206 |
| (ravulizumab):ti,ab,kw OR (ultomiris):ti,ab,kw OR (alxn1210):ti,ab,kw | 27 |
| MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] in all MeSH products | 73 |
| ("c1 esterase inhibitor"):ti,ab,kw OR (berinert):ti,ab,kw OR (cinryze):ti,ab,kw OR (haegarda):ti,ab,kw OR (ruconest):ti,ab,kw | 164 |
| ClinicalTrials.gov, Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea, y Registro de ISRCTN | |
| paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Also searched for Paroxysmal Hemoglobinuria, PIGA Gene, and Marchiafava Micheli Syndrome in ClinicalTrials.gov | 82 |
| atypical hemolytic uremic syndrome | 26 |
| myasthenia gravis | 97 |
| antibody mediated rejection | 59 |
| ischemia reperfusion injury | 293 |
| delayed graft function | 71 |
| eculizumab Also searched for Soliris in ClinicalTrials.gov | 93 |
| ravulizumab Also searched for ALXN 1210 in ClinicalTrials.gov | 12 |
| c1 esterase inhibitor Also searched C1 Inhibitor, C1 Inactivator, Complement C1s, Cinryze, Berinert, and SERPING1 in ClinicalTrials.gov | 72 |
| DART-Europe | |
| paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 17 |
| atypical hemolytic uremic syndrome | 300 |
| myasthenia gravis | 240 |
| antibody mediated rejection | 138 |

| | |
|--|-------|
| ischemia reperfusion injury | 1.340 |
| delayed graft function | 119 |
| Eculizumab | 16 |
| Ravulizumab | 0 |
| c1 esterase inhibitor | 26 |
| Berinert | 2 |
| Ruconest | 3 |
| OATD | |
| paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 10 |
| atypical hemolytic uremic syndrome | 6 |
| myasthenia gravis | 107 |
| antibody mediated rejection | 37 |
| ischemia reperfusion injury | 256 |
| delayed graft function | 46 |
| Eculizumab | 9 |
| Ravulizumab | 0 |
| c1 esterase inhibitor | 27 |
| Berinert | 0 |
| Ruconest | 1 |
| Comunicaciones de reuniones internacionales | |
| Free manual search American Association of Immunologists Annual Meeting 2006 to 2019 European Congress of Immunology 2006, 2009, 2012, 2015, and 2018 American Society of Hematology Annual Meeting 2001 to 2019 World Congress of the International Society of Hematology 2002, 2005, 2007, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, and 2018 American Academy of Neurology Annual Meeting 2002 to 2019 World Congress of Neurology 2001, 2005, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017, and 2019 American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2003 to 2019 International Society of Nephrology (ISN) World Congress of Nephrology 2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017, and 2019 European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERAEDTA) Congress 2003 to 2019 American Transplant Congress 2002-2005, 2007-2013, and 2015-2019 World Transplant Congress 2006 and 2014 | 42 |

Tabla S2. Presentación de los estudios incluidos.

| Descripción de los ensayos clínicos (aleatorizados/no aleatorizados) o EDMR^ε incluidos | Características de los participantes en los estudios incluidos |
|---|--|
| Hemoglobinuria paroxística nocturna | Edad (rango en años), AA/SMD (%), duración de enfermedad (rango en años), tratamientos previos/concomitantes (%): |
| (a) Estudios emparentados de HPN con Eculizumab (1/2) con (b) Estudio común de extensión (0/1) | 18–85, 30,3, 0–39, 36,0. |
| (c) AEGIS (0/1) y estudio de extensión de seguimiento | 26–70, 45,0, SI, 48,0. |
| (d) 301 (1/0) y estudio de extensión de seguimiento | 30–61, SI, 3–4, SI. |
| (e) 302 (1/0) y estudio de extensión de seguimiento | 34–62, 37,4, 3–21, SI. |
| (f) Registro Internacional de HPN con (g) Registros Nacionales de HPN [§] | 3–99, 21,0, 1–47, 28,0. |
| Síndrome hemolítico-urémico atípico | Edad (rango en años), duración de enfermedad (rango en meses), tratamientos previos/concomitantes (%), necesidad de TRS (%): |
| (h) C08-002 (0/1) y estudio de extensión de seguimiento | 17–68, 0–236, 100,0, 35,0. |
| (i) C08-003 (0/1) y estudio de extensión de seguimiento | 13–63, 1–286, 100,0, 10,0. |
| (j) C10-003 con (k) C10-004 (0/2) | 0–80, 0–313, 100,0, 41,0. |
| (l) C09-001r (0/1) y estudio de extensión común de los estudios emparentados de SHUa con Eculizumab (0/1) | 0–80, 0–313, 100,0, 39,0. |
| (m) 311 (0/1) | 18–79, SI, 100,0, 45,0. |
| (n) Registro Mundial de SHUa y (o) Registros Nacionales de SHUa [§] | 0–82, 0–612, 100,0, 47,0. |
| Miastenia gravis generalizada del adulto y refractaria a otros tratamientos | Edad (rango en años), duración de enfermedad (rango en años), tratamientos previos/concomitantes (%): |

| | |
|--|---|
| (p) Estudio piloto con Eculizumab (1/0) | 30–72, 1–30, 50,0. |
| (q) REGAIN (1/0) y ECU-MG-302 (0/1) | 20–57, 1–18, 96,0. |
| Rechazo agudo humoral del injerto renal | Edad (rango en años), datos de alorreactividad (%), tiempo post-trasplante (rango en años), tratamientos previos/concomitantes (%): |
| (r) Estudio piloto con Berinert (0/1) [£] | 44–58, 100,0, 0–16, 100,0. |
| (s) Estudio piloto con Cinryze (1/0) y análisis post-hoc [£] | 36–61, 44,0, 70–366, 78,0. |
| (t) 07-007208 (0/1) [£] | 37–61, 100,0, 0,0, 69,0. |
| (u) Estudio exploratorio con Berinert (1/0) y análisis post-hoc [£] | 32–62, 40,0, 0,0, 100,0. |
| (v) C10-001 (1/0) [£] | 29–57, 100,0, 0,0, 100,0. |
| (w) C10-002 (0/1) y estudios de extensión de seguimiento [£] | 24–70, 100,0, 0,0, 0,0. |
| Retraso de la función del injerto | Edad (rango en años), factores de riesgo de DGF (%), tratamientos previos/concomitantes (%): |
| (x) Estudio para el daño por reperfusión con Eculizumab (1/0) y estudios de extensión de seguimiento | 31–51, 30,0, 100,0 |
| (y) C1INHDFG (1/0) y estudio de extensión de seguimiento | 48–67, 42,0, 100,0 |
| (z) 10-1600 y 13-0920 (2/0) | 51–68, 100,0, 100,0 |
| (aa) PROTECT (1/0) y estudio de extensión de seguimiento | 18–55, 100,0, 100,0 |

(a) Los estudios emparentados de HPN con Eculizumab fueron los siguientes: 1) estudio piloto, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 12 semanas y su estudio de seguimiento de extensión de 1 año (1, 2), 2) el estudio TRIUMPH (*Transfusion Reduction efficacy and safety clinical Investigation, a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Using eculizuMab in Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria*), de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas, (NCT00122330; 3), y 3) estudio SHEPHERD (*Safety in HEmolytic PnH patients treated with Eculizumab: a multi-center open-label Research Design*), de fase 3, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 52 semanas (NCT00130000; 4).

- (b) Estudio común de extensión de los estudios emparentados de PNH, de fase 3, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 102 semanas (5–7).
- (c) Estudio AEGIS (*AEGIS registration study of Eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*), de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 12 semanas (8) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (9).
- (d) Estudio 301 (ALXN 1210-PNH-301), de fase 3, aleatorizado, abierto, con control activo, de 26 semanas (NCT02946463) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (10).
- (e) Estudio 302 (ALXN 1210-PNH-302), de fase 3, aleatorizado, abierto, con control activo, de 26 semanas (NCT03056040) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (11).
- (f) Registro Internacional de PNH (NCT01374360): EDMR prospectivo mundial (12–16).
- (g) Registros Nacionales de HPN: EDMRs prospectivos (Japón (17) y Corea (18–21)) y retrospectivos (Francia (22, 23), España (24–26), Taiwán (27), y Reino Unido (28)).
- (h) Estudio C08-002, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 26 semanas (NCT00844545, NCT00844844) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (29–31).
- (i) Estudio C08-003, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 26 semanas (NCT00838513, NCT00844428) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (29–31).
- (j) Estudio C10-003, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 26 semanas (NCT01193348) (32).
- (k) Estudio C10-004, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 26 semanas (NCT01194973) (33).
- (l) Estudio C09-001r, de intervención, retrospectivo (NCT01770951) y estudio C11-003 común de extensión de los estudios C08-002, C08-003, C10-003, C10-004 y C09-001r (NCT01522170) (34, 35).
- (m) Estudio 311 (ALXN 1210-aHUS-311), de fase 3, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 26 semanas (NCT02949128) (36).
- (n) Registro Mundial de SHUa (NCT01522183): EDMR prospectivo mundial (37–40).

- (o) Registros Nacionales de SHUa: EDMRs prospectivos (Japón (41–43), Australia (44) y Brasil (45)), prospectivo/retrospectivo (Turquía (46–48)) y retrospectivos (Francia (49–55), España (56–58), y Reino Unido e Irlanda (59, 60)).
- (p) Estudio piloto con Eculizumab, de fase 2, cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 37 semanas (61).
- (q) Estudio REGAIN (*safety and efficacy of eculizumab in REfractory GenerAlIzed MyastheNia Gravis*), de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas (NCT01997229) (62) y estudio ECU-MG-302 (*extension study of ECU-MG-301 to evaluate safety and efficacy of Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis*) de extensión de seguimiento de 2 años (NCT02301624) (63).
- (r) Estudio piloto con Berinert, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 24 semanas (64).
- (s) Estudio piloto con Cinryze, de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 semanas (NCT01147302) y su análisis post-hoc de 6 meses (65).
- (t) Estudio 07-007208, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 12 semanas (NCT00670774) (66).
- (u) Estudio exploratorio con Berinert, de fase 1/2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas (NCT01134510) (67) y sus análisis post-hoc de 2 y 3 años (68, 69).
- (v) Estudio C10-001, de fase 2, aleatorizado, abierto, controlado con el tratamiento patrón, de 9 semanas (NCT01399593) (70).
- (w) Estudio C10-002, de fase 2, no aleatorizado, de un solo brazo, abierto, de 9 semanas (NCT01567085) y sus estudios de extensión de seguimiento de 1 año y 3 años (71).
- (x) Estudio Estudio para el daño por reperusión con Eculizumab, de fase 2, aleatorizado, abierto, controlado con placebo, de 4 semanas (NCT01756508) y sus estudios de extensión de seguimiento de 1 y 3 años (72).
- (y) Estudio C1INH DGF (*C1INH (Berinert) for DGF study; DGF, delayed graft function*), de fase 1/2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 semanas (NCT02134314) (73) y su estudio de seguimiento de extensión de 1 año.

(z) Estudio 10-1600, de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas (NCT01403389) y estudio 13-0920, fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas (NCT01919346) (74).

(aa) Estudio PROTECT (*Study of Eculizumab for the prevention of delayed graft function after kidney transplantation*), de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas (NCT02145182) y su estudio de extensión de seguimiento de 2 años (75).

¶Para cada estudio se especifica la asignación aleatoria y no aleatoria de sus participantes, y en el caso de más de un estudio, se especifica el número de ensayos aleatorios y no aleatorios por grupo de estudios.

§Hasta en un 83 % y 75 % de los participantes, respectivamente, en los Registros Nacionales de HPN (17–28) y Registros Nacionales de SHUa (41–60), ya se habían incluido en los correspondientes Registro Internacional de HPN (12–16) y Registro Mundial de SHUa (37–40).

£Dos estudios evaluaron los inhibidores del complemento para su uso como tratamiento (60, 61) y no para la prevención del rechazo agudo humoral de un injerto renal (62–67).

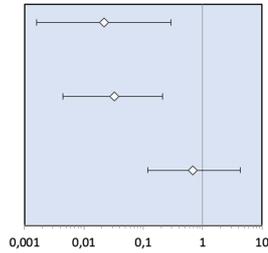
Abreviaturas: AA, anemia aplásica; EDMR, estudio con datos del mundo real; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; SHUa, síndrome hemolítico-urémico atípico; SMD, síndrome mielodisplásico; SI, sin información; TRS, terapia renal sustitutiva.

(a)

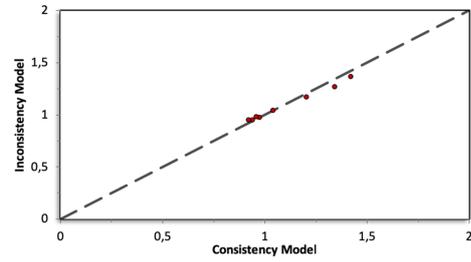
Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

Ravalizumab 8-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ecilizumab 2-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ravalizumab 8-week dosing interval regimens versus Ecilizumab 2-week dosing interval regimens
Heterogeneity (Vague) = 0.9906
95% CrI (0.06924 – 1.931)



Random Effects (Vague)

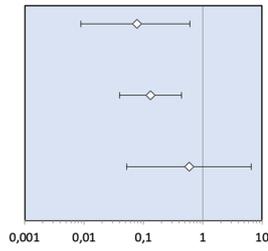


(b)

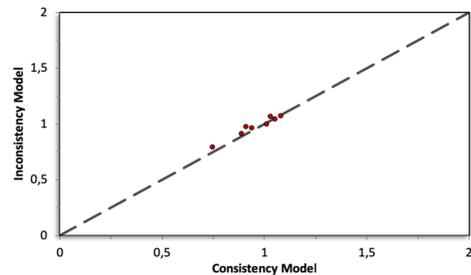
Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

Ravalizumab 8-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ecilizumab 2-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ravalizumab 8-week dosing interval regimens versus Ecilizumab 2-week dosing interval regimens
Heterogeneity (Vague) = 0.5684
95% CrI (0.03089 – 1.843)



Random Effects (Vague)

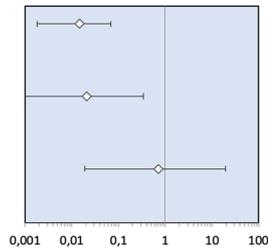


(c)

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

Ecilizumab 2-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ravalizumab 8-week dosing interval regimens versus Pre-treatment/off-treatment state & placebo
Ecilizumab 2-week dosing interval regimens versus Ravalizumab 8-week dosing interval regimens
Heterogeneity (Vague) = 0.9217
95% CrI (0.0506 – 1.936)



Random Effects (Vague)

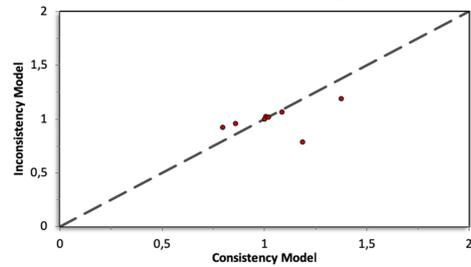


Figura S1 – Diagramas de bosque y diagramas de coherencia para tres resultados con 14 ensayos clínicos ((a) hemólisis de HPN, y (b) MAT y (c) FRA del SHUa). Esquema (idioma inglés), Bernuy-Guevara *et al.*, 2020 (76)

Bibliografia suplementaria

1. Hillmen, P.; Hall, C.; Marsh, J.C.; Elebute, M.; Bombara, M.P.; Petro, B.E.; Cullen, M.J.; Richards, S.J.; Rollins, S.A.; Mojcik, C.F.; *et al.* Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 552–559.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa031688>
2. Hill, A.; Hillmen, P.; Richards, S.J.; Elebute, D.; Marsh, J.C.; Chan, J.; Mojcik, C.F.; Rother, R.P. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005, 106, 2559–2565. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0564>
3. Hillmen, P.; Young, N.S.; Schubert, J.; Brodsky, R.A.; Socié, G.; Muus, P.; Röth, A.; Szer, J.; Elebute, M.O.; Nakamura, R.; *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1233–1243.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648>
4. Brodsky, R.A.; Young, N.S.; Antonioli, E.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Schubert, J.; Gaya, A.; Coyle, L.; de Castro, C.; Fu, C.L.; *et al.* Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008, 111, 1840–1847.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136>
5. Hillmen, P.; Muus, P.; Röth, A.; Elebute, M.O.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Browne, P.; Maciejewski, J.P.; Schubert, J.; *et al.* Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 2013, 162, 62–73. <https://doi.org/10.1111/bjh.12347>
6. Hillmen, P.; Muus, P.; Dührsen, U.; Risitano, A.M.; Schubert, J.; Luzzatto, L.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Brodsky, R.A.; Hill, A.; *et al.* Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal

- hemoglobinuria. *Blood* 2007, 110, 4123–4128. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646>
7. Hillmen, P.; Elebute, M.; Kelly, R.; Urbano-Ispizua, A.; Hill, A.; Rother, R.P.; Khursigara, G.; Fu, C.L.; Omine M.; Browne, P.; *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.
<https://doi.org/10.1002/ajh.21757>
 8. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakamura, H.; Nishimura, J.; *et al.* Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int. J. Hematol.* 2011, 93, 36–46.
<https://doi.org/10.1007/s12185-010-0748-9>
 9. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakakuma, H.; Nishimura, J.; *et al.* Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int. J. Hematol.* 2013, 98, 406–416. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1404-y>
 10. Lee, J.W.; Sicre de Fontbrune, F.; Wong, Lee Lee L.; Pessoa, V.; Gualandro, S.; Füreder, W.; Ptushkin, V.; Rottinghaus, S.T.; Volles, L.; Shafner, L.; *et al.* Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019, 133, 530–539.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136>
 11. Kulasekararaj, A.G.; Hill, A.; Rottinghaus, S.T.; Langemeijer, S.; Wells, R.; Gonzalez-Fernandez, F.A.; Gaya, A.; Lee, J.W.; Gutierrez, E.O.; Piatek, C.I.; *et al.* Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor- experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019, 133, 540–549. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805>
 12. Schrezenmeier, H.; Muus, P.; Socié, G.; Szer, J.; Urbano-Ispizua, A.; Maciejewski, J.P.; Brodsky, R.A.; Bessler, M.; Kanakura, Y.; Rosse, W.; *et al.* Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- Registry. *Haematologica* 2014, 99, 922–929.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093161>
13. Socié, G.; Schrezenmeier, H.; Muus, P.; Lisukov, I.; Röth, A.; Kulasekararaj, A.; Lee, J.W.; Araten, D.; Hill, A.; Brodsky, R.; et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern. Med. J.* 2016, 46, 1044–1053. <https://doi.org/10.1111/imj.13160>
 14. Urbano-Ispizua, A; Muus,P.; Schrezenmeier, H.; Almeida, A.M.; Wilson, A.; Ware, R.E. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica* 2017, 102, e76–e79.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151852>
 15. Lee, J.W.; Peffault de Latour, R.; Brodsky, R.A.; Jang, J.H.; Hill, A.; Röth, A.; Schrezenmeier, H.; Wilson, A.; Marantz, J.L.; Maciejewski, J.P. Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. *Am. J. Hematol.* 2019, 94, E37–E41. <https://doi.org/10.1002/ajh.25334>
 16. Sakurai, M.; Jang, J.H.; Chou, W.C.; Kim, J.S.; Wilson, A.; Nishimura, J.I.; Chiou, T.J.; Kanakura, Y.; Lee, J.W.; Okamoto, S. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int. J. Hematol.* 2019, 110, 411–418. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02699-7>
 17. Ninomiya, H.; Obara, N.; Chiba, S.; Usuki, K.; Nishiwaki, K.; Matsumura, I.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Nishimura, J.-I.; Ohyashiki, K.; et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int. J. Hematol.* 2016, 104, 548–558. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2065-4>
 18. Choi, C.W.; Jang, J.H.; Kim, J.S.; Jo, D.Y.; Lee, J.H.; Kim, S.H.; Kim, Y.K.; Won, J.H.; Chung, J.S.; Kim, H.; et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. *Blood Res.* 2017, 52, 207–211. <https://doi.org/10.5045/br.2017.52.3.207>

19. Jang, J.H.; Kim, J.S.; Yoon, S.-S.; Lee, J.-H.; Kim, Y.-K.; Jo, D.-Y.; Chung, J.; Sohn, S.K.; Lee, J.W. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH Registry. *J. Korean Med. Sci.* 2016, 31, 214–221. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.2.214>
20. Kim, J.S.; Jang, J.H.; Yoon, S.-S.; Lee, J.-H.; Kim, J.-K.; Jo, D.-Y.; Chung, J.S.; Sohn, S.K.; Lee, J.W. Distinct subgroups of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with cytopenia: results from South Korean National PNH Registry. *Ann. Hematol.* 2016, 95, 125–133. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2511-z>
21. Kim, J.S.; Cheong, J.W.; Mun, Y.C.; Jang, J.H.; Jo, D.-Y.; Lee, J.W. Clinical implication of renal dysfunction during the clinical course in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a longitudinal analysis. *Ann. Hematol.* 2019, 98, 2273–2281. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03735-6>
22. Loschi, M.; Porcher, R.; Barraco, F.; Terriou, L.; Mohty, M.; de Guibert, S.; Mahe, B.; Lemal, R.; Dumas, P.-Y.; Etienne, G.; *et al.* Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am. J. Hematol.* 2016, 91, 366–370. <https://doi.org/10.1002/ajh.24278>
23. Peffault de Latour, R.; Mary, J.Y.; Salanoubat, C.; Terriou, L.; Etienne, G.; Mohty, M.; Roth, S.; de Guibert, S.; Maury, S.; Cahn, J.Y.; *et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008, 112, 3099–3106. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-133918>
24. Villegas, A.; Núñez, R.; Gaya, A.; Cuevas-Ruiz, M.V.; Bosch, J.M.; Carral, A.; Arrizabalaga, B.; Gómez- Roncero, M.I.; Mora, A.; Bravo, P.; *et al.* Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann. Hematol.* 2017, 96, 1727–1733. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3059-x>
25. Muñoz-Linares, C.; Ojeda, E.; Forés, R.; Pastrana, M.; Cabero, M.; Morillo, D.; Bautista, G.; Baños, I.; Monteserín, C.; Bravo, P.; Jaro, E.; *et al.* Paroxysmal nocturnal

- hemoglobinuria: a single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur. J. Haematol.* 2014, 93, 309–319. <https://doi.org/10.1111/ejh.12346>
26. López Rubio, M.; Morado, M.; Gaya, A.; Alonso Rosa, D.; Ojeda, E.; Muñoz, J.A.; Pérez de Mendiguren, B.; Monteagudo, M.D.; Durán, J.M.; Fisac, R.M.; *et al.* [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with eculizumab: Spanish experience]. *Med. Clin. (Barc.)* 2011, 137, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.035>
27. Wang, H.C.; Kuo, C.Y.; Liu, I.T.; Chen, T.Y.; Chang, Y.H.; Lin, S.J.; Cho, S.F.; Liu, Y.C.; Liu, T.C.; Lin, S.F.; *et al.* Distinct clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients in Southern Taiwan: A multicenter investigation. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017, 33, 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.05.011>
28. Kelly, R.J.; Hill, A.; Arnold, L.M.; Brooksbank, G.L.; Richards, S.J.; Cullen, M.; Mitchell, L.D.; Cohen, D.R.; Gregory, W.M.; Hillmen, P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011, 117, 6786–6792. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>
29. Legendre, C.M.; Licht, C.; Muus, P.; Greenbaum, L.A.; Babu, S.; Bedrosian, C.; Bingham, C.; Cohen, D.J.; Delmas, Y.; Douglas, K.; *et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 2169–2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
30. Licht, C.; Greenbaum, L.A.; Muus, P.; Babu, S.; Bedrosian, C.L.; Cohen, D.J.; Delmas, Y.; Douglas, K.; Furman, R.R.; Gaber, O.A.; *et al.* Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015, 87, 1061–1073. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.423>
31. Walle, J.V.; Delmas, Y.; Ardissino, G.; Wang, J.; Kincaid, J. F.; Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J. Nephrol.* 2017, 30, 127–134. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3>
32. Greenbaum, L.A.; Fila, M.; Ardissino, G.; Al-Akash, S.I.; Evans, J.; Henning, P.; Lieberman, K.V.; Maringhini, S.; Pape, L.; Rees, L.; *et al.* Eculizumab is a safe and

- effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016, 89, 701–711. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026>
33. Fakhouri, F.; Hourmant, M.; Campistol, J.M.; Cataland, S.R.; Espinosa, M.; Gaber, A.O.; Menne, J.; Minetti, E.E.; Provôt, F.; Rondeau, E.; *et al.* Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2016, 68, 84–93. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>
34. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Licht, C.; Lommelé, Å.; Minetti, E.E.; Provôt, F.; Rondeau, E.; Sheerin, N.S.; Wang, J.; *et al.* Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019, 20, 125. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1>
35. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Kincaid, J.F.; Licht, C.; Minetti, E.E.; Mix, C.; Provôt, F.; Rondeau, E.; Sheerin, N.S.; *et al.* Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome in a long-term observational study. *Clin. Kidney J.* 2018, 12, 196–205. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy035>
36. Rondeau, E.; Scully, M.; Ariceta, G.; Barbour, T.D.; Cataland, S.R.; Heyne, N.; Miyakawa, Y.; Ortiz, D.; Swenson, E.D.; Vallee, M.; *et al.* TH-PO800: Efficacy and safety of the Long-acting C5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, November 5–10, 2019. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2019/program-abstract.aspx?controlId=3230505>
37. Licht, C.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Cohen, D.; Cole, J.A.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; Johnson, S.; Ogawa, M.; Schaefer, F.; *et al.* The Global aHUS Registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol.* 2015, 16, 207. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0195-1>
38. Rondeau, E.; Cataland, S.R.; Al-Dakkak, I.; Miller, B.; Webb, N.J.A.; Landau, D. Eculizumab safety: five-year experience from the Global Atypical Hemolytic Uremic

- Syndrome Registry. *Kidney Int. Rep.* 2019, 4, 1568–1576.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.016>
39. Schaefer, F.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Fakhouri, F.; Scully, M.; Isbel, N.; Lommelé, Å.; Kupelian, V.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; *et al.* Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018, 94, 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.029>
40. Leanne, C.; Rondeau, E.; Ardissino, G.; Caby-Tosi, M.-P.; Al-Dakkak, I.; Fakhouri, F.; Miller, B.; Scully, M. SP075: Pregnancy outcomes in patients enrolled in the Global aHUS Registry. 56th European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, Budapest, June 13–16, 2019.
<http://mediatheque.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=65067&channel=60398>
41. Ito, S.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Kaname, S.; Kato, H.; Matsumoto, M.; Miyakawa, Y.; Mizuno, M.; Okada, H.; Shimono, A.; *et al.* Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic- uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019, 23, 112– 121.
<https://doi.org/10.1007/s10157-018-1610-2>
42. Kato, H.; Miyakawa, Y.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Ito, S.; Kagami, S.; Kaname, S.; Matsumoto, M.; Mizuno, M.; Matsuda, T.; *et al.* Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin. Exp. Nephrol.* 2019, 23, 65–75.
<https://doi.org/10.1007/s10157-018-1609-8>
43. Ito, N.; Hataya, H.; Saida, K.; Amano, Y.; Hidaka, Y.; Motoyoshi, Y.; Ohta, T.; Yoshida, Y.; Terano, C.; Iwasa, T.; *et al.* Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016, 20, 265–272. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1142-y>
44. Mallett, A.; Hughes, P.; Szer, J.; Tuckfield, A.; Van Eps, C.; Cambell, S.B.; Hawley, C.; Burke, J.; Kausman, J.; Hewitt, I.; *et al.* Atypical haemolytic uraemic syndrome

- treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern. Med J.* 2015, 45, 1054–1065.
<https://doi.org/10.1111/imj.12864>
45. de Andrade, L.G.M.; Contti, M.M.; Nga, H.S.; Bravin, A.M.; Takase, H.M.; Viero, R.M.; da Silva, T.N.; Chagas, K.N.; Palma, L.M.P. Long-term outcomes of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PLoS One* 2017, 12, e0188155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188155>
46. Besbas, N.; Gulhan, B.; Soylemezoglu, O.; Ozcakar, Z.B.; Korkmaz, E.; Hayran, M.; Ozaltin, F. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. *BMC Nephrol.* 2017, 18, 6. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0420-6>
47. Gediz, F.; Payzin, B.K.; Ecemis, S.; Güler, N.; Yilmaz, A.F.; Topcugil, F.; Berdeli, A. Efficacy and safety of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single center experience from Turkey. *Transfus. Apher. Sci.* 2016, 55, 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.09.017>
48. Yenerel, M.N.; Aktan, M.; Yildiz, A.; Caliskan, Y.; Nalcaci, M. 311-II-4: The importance of Eculizumab in patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome: single center experience. 56th American Society of Hematology (ASH) annual meeting, San Francisco, December 6–9, 2014.
<https://ashpublications.org/blood/article/124/21/2777/95757/The-Importance-of-Eculizumab-in-Patients-with>
49. Le Clech, A.; Simon-Tillaux, N.; Provôt, F.; Delmas, Y.; Vieira-Martins, P.; Limou, S.; Halimi, J.M.; Le Quintrec, M.; Lebourg, L.; Grangé, S.; *et al.* Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019, 95, 1443–1452. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.023>
50. Fakhouri, F.; Delmas, Y.; Provot, F.; Barbet, C.; Karras, A.; Makdassi, R.; Courivaud, C.; Rifard, K.; Servais, A.; Allard, C.; *et al.* Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the

- native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am. J. Kidney Dis.* 2014, 63, 40–48 (2014).
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
51. Fremeaux-Bacchi, V.; Fakhouri, F.; Garnier, A.; Bienaimé, F.; Dragon-Durey, M.A.; Ngo, S.; Moulin, B.; Servais, A.; Provot, F.; Rostaing, L.; *et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013, 8, 554–562.
<https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
52. de Fontbrune, F.S.; Galambrun, C.; Sirvent, A.; Huynh, A.; Faguer, S.; Nguyen, S.; Bay, J.O.; Neven, B.; Moussi, J.; Simon, L.; *et al.* Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. *Transplantation* 2015, 99, 1953–1959.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000601>
53. Le Quintrec, M.; Lionet, A.; Kamar, N.; Karras, A.; Barbier, S.; Buchler, M.; Fakhouri, F.; Provost, F.; Fridman, W.H.; Thervet, E.; *et al.* Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 1694–1701. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02297.x>
54. Zuber, J.; Le Quintrec, M.; Krid, S.; Bertoye, C.; Gueutin, V.; Lahoche, A.; Heyne, N.; Ardissino, G.; Chatelet, V.; Noël, L.-H.; *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012, 12, 3337–3354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>
55. Servais, A.; Noël, L.H.; Roumenina, L.T.; Le Quintrec, M.; Ngo, S.; Dragon-Durey, M.A.; Macher, M.A.; Zuber, J.; Karras, A.; Provot, F.; *et al.* Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012, 82, 454–464. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>
56. Cavero, T.; Rabasco, C.; López, A.; Román, E.; Ávila, A.; Sevillano, Á.; Huerta, A.; Rojas-Rivera, J.; Fuentes, C.; Blasco, M.; *et al.* Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017, 32, 466–474.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw453>

57. Huerta, A.; Arjona, E.; Portoles, J.; Lopez-Sanchez, P.; Rabasco, C.; Espinosa, M.; Cavero, T.; Blasco, M.; Cao, M.; Manrique, J.; *et al.* A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018, 93, 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>
58. Cavero, T.; Rodríguez de Córdoba, S.; Praga, M. 121: ¿Microangiopatía trombótica asociada a hipertensión o a hiperactividad del complemento? Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología y IX Congreso Iberoamericano de Nefrología, Madrid, November 16–19, 2018. https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1124
59. Sheerin, N.S.; Kavanagh, D.; Goodship, T.H.J.; Johnson, S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. *QJM* 2016, 109, 27–33. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv082>
60. Brocklebank, V.; Johnson, S.; Sheerin, T.P.; Marks, S.D.; Gilbert, R.D.; Tyerman, K.; Kinoshita, M.; Awan, A.; Kaur, A.; Webb, N.; *et al.*, Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* 2017, 92, 1261–1271. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.028>
61. Howard, J.F.Jr; Barohn, R.J.; Cutter, G.R.; Freimer, M.; Juel, V.C.; Mozaffar, T.; Mellion, M.L.; Benatar, M.G.; Farrugia, M.E.; Wang, J.J.; *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013, 48, 76–84. <https://doi.org/10.1002/mus.23839>
62. Howard, J.F.Jr.; Utsugisawa, K.; Benatar, M.; Murai, H.; Barohn, R.J.; Illa, I.; Jacob, S.; Vissing, J.; Burns, T.M.; Kissel, J.T.; *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017, 16, 976–986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1)

63. Muppidi, S.; Utsugisawa, K.; Benatar, M.; Murai, H.; Barohn, R.J.; Illa, I.; Jacob, S.; Vissing, J.; Burns, T.M.; Kissel, J.T.; *et al.* Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019, 60, 14–24.
<https://doi.org/10.1002/mus.26447>
64. Viglietti, D.; Gosset, C.; Loupy, A.; Deville, L.; Verine, J.; Zeevi, A.; Glotz, D.; Lefaucheur, C. C1 Inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *Am. J. Transplant.* 2016, 16, 1596–1603. <https://doi.org/10.1111/ajt.13663>
65. Montgomery, R.A.; Orandi, B.J.; Racusen, L.; Jackson, A.M.; Garonzik-Wang, J.M.; Shah, T.; Woodle, E.S.; Sommerer, C.; Fitts, D.; Rockich, K.; *et al.* Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Am. J. Transplant.* 2016, 16, 3468–3478. <https://doi.org/10.1111/ajt.13871>
66. Stegall, M.D.; Diwan, T.; Raghavaiah, S.; Cornell, L.D.; Burns, J.; Dean, P.G.; Cosio, F.G.; Gandhi, M.J.; Kremers, W.; Gloor, J.M. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 2405–2413. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x>
67. Vo, A.A.; Zeevi, A.; Choi, J.; Cisneros, K.; Toyoda, M.; Kahwaji, J.; Peng, A.; Villicana, R.; Puliyaanda, D.; Reinsmoen, N.; *et al.* A phase I/II placebo-controlled trial of C1-inhibitor for prevention of antibody-mediated rejection in HLA sensitized patients. *Transplantation* 2015, 99, 299–308.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000592>
68. Vo, A.A.; Choi, J.; Kahwaji, J.; Puliyaanda, D.; Peng, A.; Villicana, R.; Jordan, S. A194: Long-term analysis of a placebo-controlled trial of C1-INH for prevention of antibody-mediated rejection. 2015 American Transplant Congress, Philadelphia, May 3–6, 2015.
<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/long-term-analysis-of-a-placebo-controlled-trial-of-c1-inh-for-prevention-of-antibody-mediated-rejection/>

69. Vo, A.A.; Choi, J.; Peng, A.; Lim, K.; Varanasi, L.; Najjar, R.; Huang, E.; Puliyanda, D.; Jordan, S. A50: Update of a placebo-controlled trial of C1 esterase inhibitor for prevention of antibody mediated rejection (ABMR) in highly-HLA sensitized patients. 2017 American Transplant Congress, Chicago, April 29–May 3, 2015.
<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/update-of-a-placebo-controlled-trial-of-c1-esterase-inhibitor-for-prevention-of-antibody-mediated-rejection-abmr-in-highly-hla-sensitized-patients/>
70. Marks, W.H.; Mamode, N.; Montgomery, R.A.; Stegall, M.D.; Ratner, L.E.; Cornell, L.D.; Rowshani, A.T.; Colvin, R.B.; Dain, B.; Boice, J.A.; *et al.* Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am. J. Transplant.* 2019, 19, 2876–2888. <https://doi.org/10.1111/ajt.15364>
71. Glotz, D.; Russ, G.; Rostaing, L.; Legendre, C.; Tufveson, G.; Chadban, S.; Grinyó, J.; Mamode, N.; Rigotti, P.; Couzi, L.; *et al.* Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am. J. Transplant.* 2019, 19, 2865–2875. <https://doi.org/10.1111/ajt.15397>
72. Kaabak, M.; Babenko, N.; Shapiro, R.; Zokoyev, A.; Dymova, O.; Kim, E. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2018, 22, e13129. <https://doi.org/10.1111/ptr.13129>
73. Jordan, S.C.; Choi, J.; Aubert, O.; Haas, M.; Loupy, A.; Huang, E.; Peng, A.; Kim, I.; Louie, S.; Ammerman, N.; *et al.*, A phase I/II, double-blind, placebo-controlled study assessing safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for prevention of delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2018, 18, 2955–2964. <https://doi.org/10.1111/ajt.14767>
74. Schröppel, B.; Akalin, E.; Baweja, M.; Bloom, R.D.; Florman, S.; Goldstein, M.; Haydel, B.; Hricik, D.E.; Kulkarni, S.; Levine, M.; *et al.* Peritransplant eculizumab does

not prevent delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients:
Results of two randomized controlled pilot trials. *Am. J. Transplant.* 2020, 20, 1–9.
<https://doi.org/10.1111/ajt.15580>

75. Prevention of Delayed Graft Function Using Eculizumab Therapy (PROTECT Study).
ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145182>

76. Bernuy-Guevara, C.; Chehade, H.; Muller, Y.D.; Vionnet, J.; Cachat, F.; Guzzo, G.;
Ochoa-Sangrador, C.; Álvarez, F.J.; Teta, D.; Martín-García, D.; *et al.* The inhibition of
complement system in formal and emerging indications: results from parallel one-stage
pairwise and network meta-analyses of clinical trials and real-life data studies.
Biomedicines. 2020; 8(9): 355. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090355>

Article

The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies

Coralina Bernuy-Guevara ^{1,†}, Hassib Chehade ^{2,†}, Yannick D. Muller ^{3,†}, Julien Vionnet ^{3,4,†}, François Cachat ², Gabriella Guzzo ³, Carlos Ochoa-Sangrador ⁵, F. Javier Álvarez ^{1,6}, Daniel Teta ⁷, Débora Martín-García ⁸, Marcel Adler ⁹, Félix J. de Paz ¹, Frank Lizaraso-Soto ^{1,10}, Manuel Pascual ^{3,‡} and Francisco Herrera-Gómez ^{1,3,10,11,12,*}

¹ Pharmacological Big Data Laboratory, University of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain; coralber@gmail.com (C.B.-G.); alvarez@med.uva.es (F.J.Á.); de_paz@med.uva.es (F.J.d.P.); flizarasos@usmp.pe (F.L.-S.)

² Pediatric Nephrology Unit, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1100 Lausanne, Switzerland; hassib.chehade@chuv.ch (H.C.); Francois.Cachat@chuv.ch (F.C.)

³ Transplantation Center, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, 1100 Lausanne, Switzerland; yannick.muller@unige.ch (Y.D.M.); julien.vionnet@kcl.ac.uk (J.V.); Gabriella.Guzzo@chuv.ch (G.G.); Manuel.Pascual@chuv.ch (M.P.)

⁴ King's College London, London WC2R 2LS, UK

⁵ Clinical Epidemiology Support Office, Sanidad de Castilla y León, 49022 Zamora, Spain; cochoas2@gmail.com

⁶ Ethics Committee of Drug Research—east Valladolid area, University Clinical Hospital of Valladolid, 47005 Valladolid, Spain

⁷ Department of Nephrology, Hôpital du Valais, 1950 Sion, Switzerland; daniel.teta@hopitalvs.ch

⁸ Clinical Nephrology Unit, University Clinical Hospital of Valladolid, 47003 Valladolid, Spain; deboramarg@yahoo.es

⁹ Center for Medical Oncology & Hematology, Hospital Thun, 3600 Thun, Switzerland; marcel.adler@spitalstsag.ch

¹⁰ Centro de Investigación en Salud Pública, Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima 15024, Peru

¹¹ Department of Nephrology, Hospital Virgen de la Concha, 49022 Zamora, Spain

¹² Castile and León's Research Consolidated Unit n° 299, 47011 Valladolid, Spain

* Correspondence: fherrerag@saludcastillayleon.es; Tel.: +34-983-423077

† C.B.-G., H.C., Y.D.M., and J.V. are co-first authors.

‡ F.H.-G. and M.P. are co-senior authors.

Received: 22 July 2020; Accepted: 13 September 2020; Published: 16 September 2020



Abstract: This manuscript presents quantitative findings on the actual effectiveness of terminal complement component 5 (C5) inhibitors and complement component 1 (C1) esterase inhibitors through their formal and common “off-label” (compassionate) indications. The results emanated from pairwise and network meta-analyses to present evidence until September 2019. Clinical trials (CT) and real-life non-randomized studies of the effects of interventions (NRSI) are consistent on the benefits of C5 inhibitors and of the absence of effects of C1 esterase inhibitors ($n = 7484$): Mathematically, eculizumab (surface under the cumulative ranking area (SUCRA) >0.6) and ravulizumab (SUCRA ≥ 0.7) were similar in terms of their protective effect on hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), thrombotic microangiopathy (TMA) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), and acute kidney injury (AKI) in aHUS, in comparison to pre-/off-treatment state and/or placebo (SUCRA < 0.01), and eculizumab was efficacious on thrombotic events in PNH (odds ratio (OR)/95% confidence interval (95% CI) in CT and real-life NRSI, 0.07/0.03 to 0.19,

0.24/0.17 to 0.33) and chronic kidney disease (CKD) occurrence/progression in PNH (0.31/0.10 to 0.97, 0.66/0.44 to 0.98). In addition, meta-analysis on clinical trials shows that eculizumab mitigates a refractory generalized myasthenia gravis (rgMG) crisis (0.29/0.13 to 0.61) and prevents new acute antibody-mediated rejection (AMR) episodes in kidney transplant recipients (0.25/0.13 to 0.49). The update of findings from this meta-analysis will be useful to promote a better use of complement inhibitors, and to achieve personalization of treatments with this class of drugs.

Keywords: complement inactivating agents; meta-analysis as topic; biological products

1. Introduction

The complement system that functions to protect the host against infection, principally by opsonizing and lysing pathogens, can cause tissue damage and inflammation in the cases of dysregulation that occurs commonly due to rare defects genetically originated [1]. In this sense, a spectrum of diseases and patients benefit from pharmacological inhibition of various complement components. The inhibition of terminal complement component 5 (C5) is approved by the Food and Drug Administration (FDA)- and/or the European Medicine Agency (EMA) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), and more recently to treat refractory generalized myasthenia gravis (rgMG). The two currently available C5 inhibitors, eculizumab and ravulizumab, are also used in the field of solid organ transplantation to treat acute antibody-mediated rejection (aAMR) and delayed graft function (DGF). Eculizumab and ravulizumab are used regardless of their well-known chemical differences, i.e., the four aminoacid substitutions for pH-dependent binding to increase the natural Fc receptor recycling of ravulizumab [2], but without knowledge of more advantages other than a longer half-life of ravulizumab as compared to eculizumab [2].

In addition to C5 inhibitors, various complement component 1 (C1) esterase inhibitors (e.g., Berinert[®], Cinryze[®], Haegarda[®], Ruconest[®]) that are used in the treatment of hereditary angioedema (HAE) have been proposed as a possible alternative to eculizumab in the treatment/prevention of aAMR and DGF [3]. C1 esterase inhibitors act upstream in the complement classical pathway but also in the contact pathway and in decreasing the liberation of bradykinin [4].

Hypothesis and Study Objective

Targeting the complement, particularly C5, has gained a renewed interest in the last 10 years, often in an off-label manner, for severe conditions lacking any curative treatment [5–7]. Indeed, to date, the number of “off-label” or compassionate indications for these drugs can exceed the “officially” approved indications, and this difference might even increase in the future [8].

Importantly, as seen in other areas [9], the actual effectiveness of complement inhibition and differences between each product (or dosing scheme) can only be correctly evaluated if both clinical trials and observational studies assessing ‘real-life’ patients suffering from diseases associated with complement activation are evaluated. Innovative designs should be conceived to carry out systematic reviews to encompass all available evidence both on clinical trials and real-life studies, and network meta-analysis by using standardized tools should be performed to calculate the individual effects of each drug [10].

This report presents separate parallel one-stage pairwise and network meta-analyses on clinical trials and real-life non-randomized studies of the effects of interventions (NRSI) to address the effectiveness of complement inhibition in the treatment of PNH, aHUS, and rgMG (approved indications), and in the treatment/prevention of aAMR and DGF after solid organ transplantation (“off-label” indications).

2. Materials and Methods

Mathematical and non-mathematical results presented here respond to the review question on how efficacious are C5 inhibitors and C1 esterase inhibitors in the treatment of PNH, aHUS, and rgMG, and in the treatment/prevention of aAMR and DGF (Table 1). Literature search, study screening and selection, and data extraction are reported in details in our registered protocol in the International prospective register of systematic reviews PROSPERO, created on 21 October 2019, and updated on 3 February 2020 (CRD42019130690, https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42019130690). For the interest of readers, search strategy formulation is available online (Panel S1).

Table 1. Study eligibility.

| | Criteria |
|---------------|---|
| Participants | Adult and pediatric individuals affected by or at higher risk of developing PNH attacks, aHUS, rgMG, aAMR episodes, or DGF. |
| Interventions | Commercial C5 inhibitors (e.g., eculizumab, ravulizumab) and C1-inhibitors (e.g., Beriner [®] , Cinryze [®] , Haegarda [®] , Ruconest [®]). |
| Comparisons | Placebo, pre-/off-treatment state, historical cohorts that did not receive the interventions, and any other therapeutic strategy (e.g., SOC) including active drugs when it was considered as comparators in the eligible studies. |
| Type of study | RCT including their extension follow-up studies/post-hoc analyses, in addition to historically controlled interventional studies and other non-randomized (single arm) clinical trials. Real-life NRSI (e.g., registry studies and other real-world data studies). |

Abbreviations: aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; aAMR, acute antibody-mediated rejection; DGF, delayed graft function; NRSI, non-randomized studies of the effects of interventions; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RCT, randomized controlled trial; rgMG, refractory generalized myasthenia gravis; SOC, standard of care.

Statistical analysis was carried out on aggregate data, after assessing risk of bias in both clinical trials [11] and real-life NRSI [12]. Pooled ORs and 95% CIs for treatment failure outcomes in PNH (hemolysis, thrombosis, CKD apparition/progression), aHUS (TMA, AKI), rgMG, and aAMR, prevention failure in AMR, and DGF were obtained via pairwise meta-analysis (Mantel–Haenszel random-effect method), after verifying heterogeneity (χ^2 , I^2) and the presence of reporting bias (visual inspection of funnel plots and calculation of Egger’s test, if necessary), using Review Manager software (RevMan) version 5.3 (Cochrane Collaboration) and META-analysis package FOR R (METAFOR) version 2.4 (R project). Pooled ORs and 95% CIs for the same outcomes evaluated at the pairwise level were calculated via Bayesian network meta-analysis (Markov chain Monte Carlo simulation on vague priors random-effect method for ‘bad’ outcomes and zero values correction), with calculation of the surface under the cumulative ranking area (SUCRA) corresponding to drugs/schemes described in the included studies, after verifying convergence (Brooks–Gelman–Rubin method) and inconsistency, using NetMetaXL software (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health and Cornerstone Research Group) [13].

Skewed and non-quantitative data were presented descriptively following the recommendations of the Centre for Reviews and Dissemination (University of York) [14]. As previously made in other meta-analysis from our team [10], a multidisciplinary supervision mechanism for the contextualization of findings from this summary was planned, with specialists in nephrology (D.M.-G. and D.T.), hematology (M.A.), immunology (J.V.), epidemiology (F.J.d.P. and F.L.-S.), and translational pharmacology (F.J.A.).

3. Results

3.1. Systematic Narrative Synthesis

The findings presented here are reported in accordance to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations [15], and strictly adhere to the

PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of healthcare interventions [16].

Clinical trials and real-life NRSI were searched separately in a parallel one-stage selection procedure, as depicted in Figure 1 (see Materials and Methods for further details). After excluding clearly irrelevant studies (i.e., pre-clinical studies and clinical trials with no evaluation of the eligible outcomes, other observational studies that did not meet the conditions to be considered as real-life NRSI, such as case series or case reports), 28 pharmaceutical industry-sponsored clinical trials corresponding to phases 1 to 3 evaluation of various complement inhibitors, and 15 real-life NRSI reflecting uses of these medicines in real-world settings were found to be eligible: these studies assess outcomes in PNH (No. of clinical trials/real-life NRSI: 7/7), aHUS (7/8), rgMG (3/0), aAMR (6/0), and DGF (5/0), and included a total population of 7484 participants [17–91].

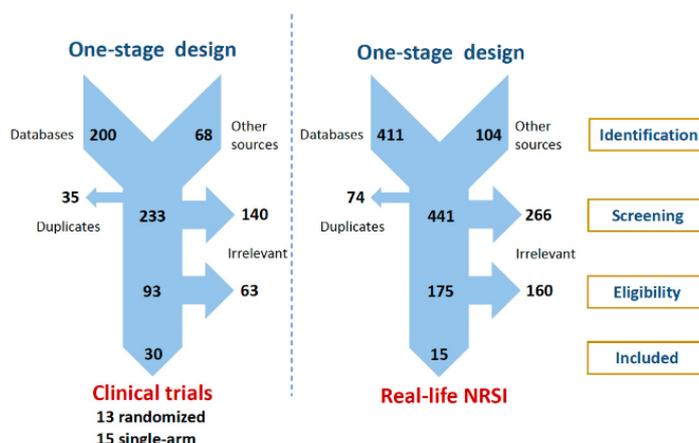


Figure 1. PRISMA flowcharts presenting our parallel one-stage systematic review selection process for retrieving complement inhibition evidence on clinical trials and real-life NRSI. NRSI, non-randomized studies of the effects of interventions; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Demographics and clinical details of study participants and the characteristics of the included studies are available for readers online (Table S1). Results from our meta-analytic calculations involved 93.3% of the total number of study participants and cover the inhibition of C5 protein ($n = 3045$), the inhibition of C1 esterase ($n = 105$), and the comparisons for these interventions ($n = 4334$) (Table 2).

Table 2. Number of participants from studies for which numerical data were available for analysis.

| | Clinical Trials | | | Real-Life NRSI | | |
|-------|-----------------|---------------|----------|----------------|---------------|----------|
| | C5 Inhibition | C1 Inhibition | Controls | C5 Inhibition | C1 Inhibition | Controls |
| PNH | 665 | - | 86 | 1338 | - | 2851 |
| aHUS | 137 | - | 185 | 463 | - | 627 |
| rgMG | 69 | - | 70 | - | - | - |
| aAMR | 186 | 60 | 285 | - | - | - |
| DGF | 187 | 45 | 230 | - | - | - |
| Total | 1244 | 105 | 856 | 1801 | - | 3478 |

Abbreviations: aAMR, acute antibody-mediated rejection; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; DGF, delayed graft function; NRSI, non-randomized studies of the effects of interventions; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; rgMG, refractory generalized myasthenia gravis.

All real-life NRSI and all clinical trials but one randomized study [91] were published in peer-reviewed journals. In most cases, data of a single study were displayed in more than one published article. Oral communications and posters presented in meetings of medical societies involved in the treatment of the diseases addressed in this meta-analysis contain also critical information and can be part of the included studies [52,56,64,74,84,85].

In 15 clinical trials (number of trials in PNH/aHUS/rgMG/aAMR: 4/7/1/3, respectively), inclusion of participants into the study was not followed by random allocation of such individuals into intervention and control groups. These single-arm trials used pre- and/or off-treatment state [17,18,20–25,45–52,79] or historical cohorts [80,82,87] as comparators for the evaluation of complement inhibition effectiveness.

Randomization was performed in trials in PNH (number of placebo-/standard of care (SOC)-/active-controlled trials: 1/0/2) [19,26,27], in trials assessing eculizumab as treatment of rgMG crises (2/0/0) [77,78], as well as in trials assessing complement inhibitors, respectively, as treatment (1/0/0) or prevention of new aAMR episodes (1/1/0) in kidney recipients [81,83–86], and as prevention of DGF after kidney transplantation (5/0/0) [88–91].

Importantly, all participants in non-randomized single-arm trials and all those undergoing placebo or the intervention (complement inhibition) in randomized two-arm trials did not stop rescue treatments (e.g., plasma exchanges and/or intravenous immunoglobulin infusion for treating aHUS, aAMR, and rgMG, immunosuppressive schemes for preventing DGF), nor maintenance treatments (e.g., erythropoietin, corticosteroids and anticoagulants in PNH, maintenance immunosuppression in transplant recipients).

Real-life NRSI comprised most analyzed cases ($n = 5279$), i.e., approximately two-thirds, while the remaining were participants in clinical trials ($n = 2205$). The comparators in real-life NRSI were pre-eculizumab era individuals, i.e., patients who never underwent complement inhibition (56%), and individuals treated with complement inhibitors in their off-treatment state, i.e., patients who discontinued complement inhibitors for various reasons (33%), and patients in their pre-treatment state, i.e., before receiving complement inhibition (11%).

Furthermore, clinical trials and real-life NRSI did not assess adult and pediatric populations separately [17–76]. In one trial in aAMR [83] and in two trials in DGF [88,89], DGF prevention and aAMR prevention were not pre-specified as study outcomes, suggesting a potential high risk of alpha inflation (false discovery rate). Results from our evaluation of risk of bias in included studies are available for readers online (Table S1).

3.2. Quantitative Analysis

Thirteen non-randomized single-arm trials and one randomized two-arms trial provided numerical data from individuals with PNH ($n = 751$) and aHUS ($n = 322$), that were entered in multiple-treatments' meta-analysis calculations. As depicted in Figure 2, the Bayesian network diagrams corresponding to these analyses illustrates the scarcity of available evidence.

Nevertheless, as presented in Figure 3, summary estimates on, respectively, hemolysis in PNH [17–27], thrombotic microangiopathy (TMA) in aHUS [45–52], and acute kidney injury (AKI) in aHUS [45–52], demonstrate a significant protective effect of eculizumab (odds ratio (OR)/95% credible interval (95% CrI): 0.03/0.00 to 0.21, 0.13/0.04 to 0.44, 0.01/0.00 to 0.07) and ravulizumab (0.02/0.00 to 0.29, 0.08/0.01 to 0.61, 0.02/0.00 to 0.34) compared to pre-/off-treatment state and/or placebo (which including rescue/maintenance treatments).

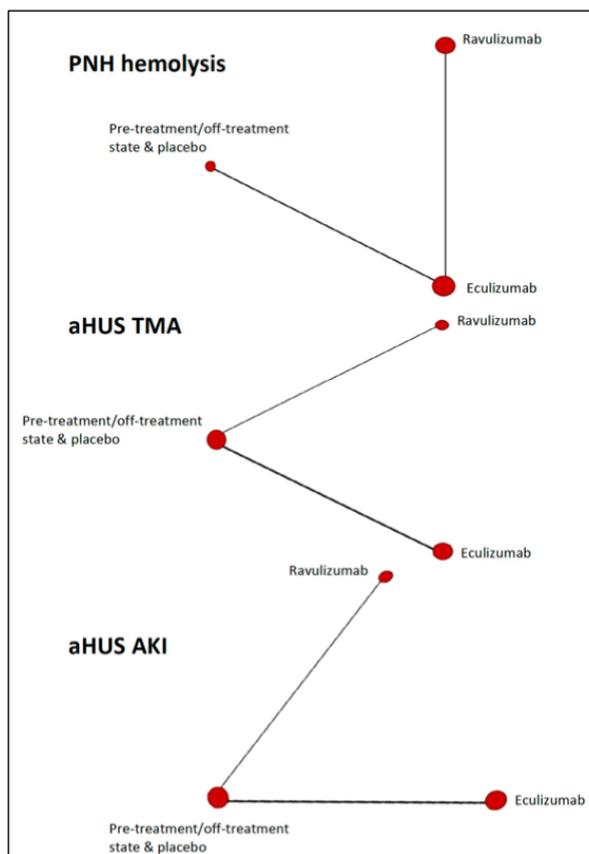


Figure 2. Bayesian network diagrams for the competing complement C5 inhibitors corresponding to three outcomes (clinical trials). aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AKI, acute kidney injury; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TMA, thrombotic microangiopathy.

Importantly, with regard to hemolysis in PNH, taking into account only trials using pre-/off-treatment state as comparators (i.e., by excluding the only randomized placebo-controlled trial available), the protective effect of eculizumab (0.01/0.00 to 0.04), and ravulizumab (0.01/0.00 to 0.06) persisted.

On the basis of the surface under the cumulative ranking area (SUCRA), eculizumab (>0.6) and ravulizumab (≥ 0.7) were similar in terms of their effects on the above mentioned three outcomes, and a markedly difference between treat and not to treat with C5 inhibitors (<0.01) was observed (Table 3). Vague prior random-effects heterogeneity in these calculations was in part counterbalanced by the absence of inconsistency (Figure S1).

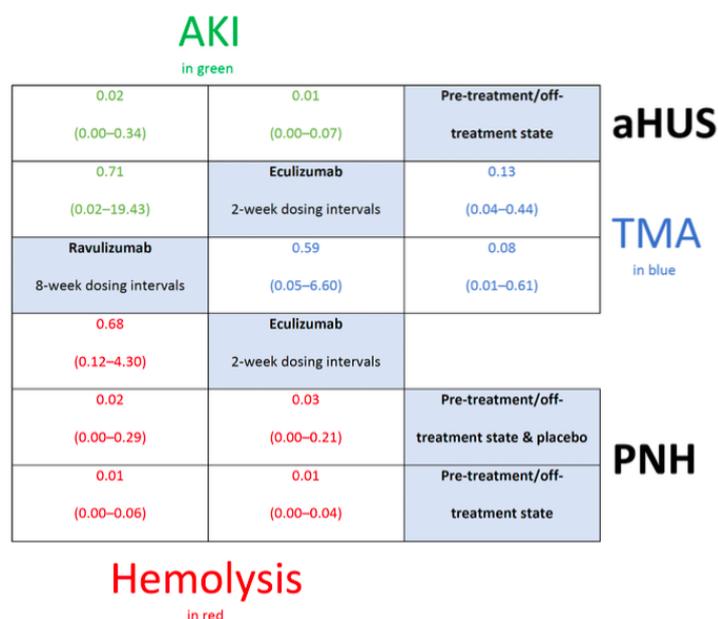


Figure 3. League table showing effect estimates of the assessed complement C5 inhibitors (eculizumab vs. ravulizumab) against the comparators on three outcomes (acute kidney injury (green), thrombotic microangiopathy (blue), and hemolysis (red)) (clinical trials). aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AKI, acute kidney injury; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TMA, thrombotic microangiopathy.

Table 3. SUCRA-based ranking of C5 inhibitors evaluated (clinical trials).

| Drug Intervention † C5 Inhibitors | SUCRA ‡ Outcomes: A/B/C § |
|---|---------------------------|
| Eculizumab | 0.637/0.642/0.797 |
| Ravulizumab | 0.860/0.850/0.700 |
| Pre-treatment/off-treatment states or placebo | 0.002/0.007/0.003 |

§ Hemolysis (A) in PNH, and TMA (B) and AKI (C) in aHUS, were the outcomes assessed into network level. † The two commercial C5 inhibitors analyzed were ranked according to probabilities for being the best, the second best, the third best, and so on $P(v = b)$, $b = 1, \dots, a$ following Markov chain Monte Carlo methods. ‡ SUCRA for each C5 inhibitor v out of the a competing C5 inhibitors requires calculation of the a vector of the cumulative probabilities $cum_{v,b}$ to be among the b best drug, $b = 1, \dots, a$. Abbreviations: aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AKI, acute kidney injury; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SUCRA, surface under the cumulative ranking area; TMA, thrombotic microangiopathy.

Fifteen real-life NRSI including individuals with PNH ($n = 4189$) and aHUS ($n = 1090$) were assessed mathematically into pairwise level. As observed in Figure 4, a protective effect from eculizumab was evident in hemolysis in PNH [28–44], TMA in aHUS [53–76], and AKI in aHUS [53–76] according to summary estimates obtained (OR/95% confidence interval (95% CI): 0.15/0.08 to 0.28, 0.16/0.06 to 0.46, 0.27/0.18 to 0.42). Considerable heterogeneity ($I^2 > 80\%$) and funnel plot asymmetry affected effect estimates, particularly those corresponding to hemolysis in PNH (Egger’s test (t)/degrees of freedom (df)/p: $-2.8186, 17, 0.0372$) and TMA in aHUS ($-2.3591, 13, 0.0414$).

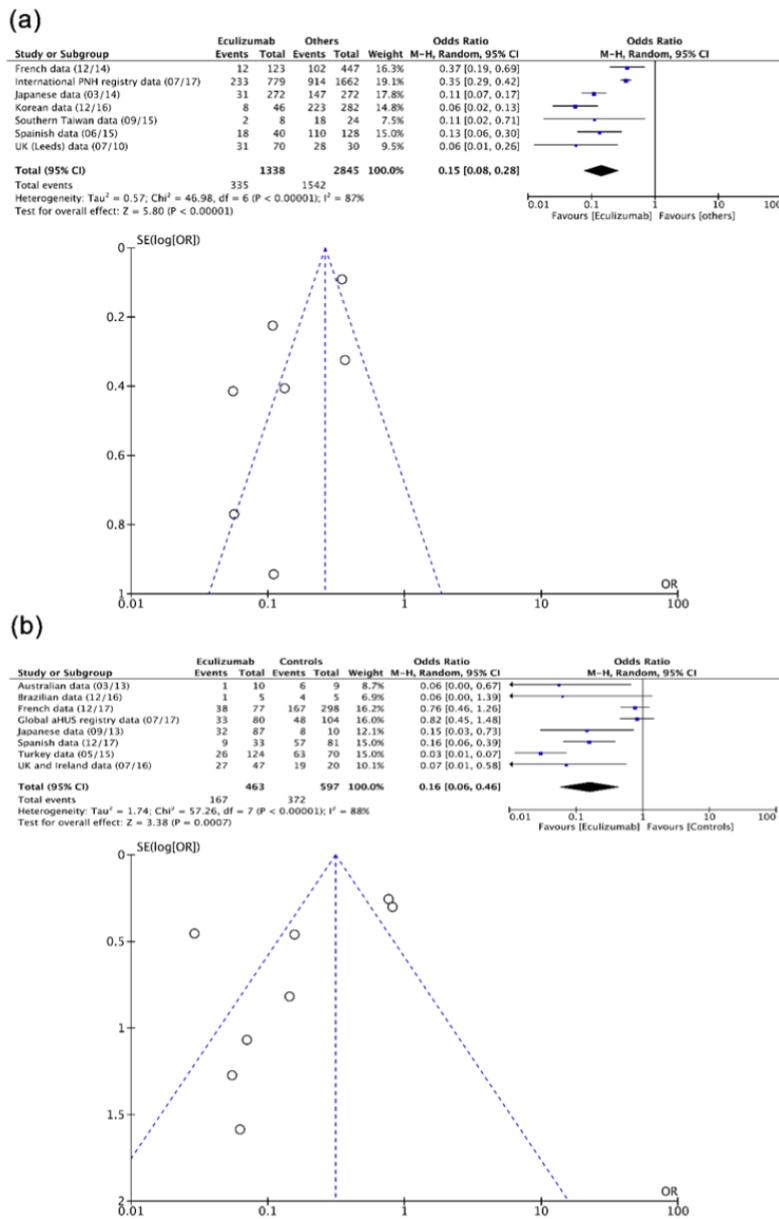


Figure 4. Cont.

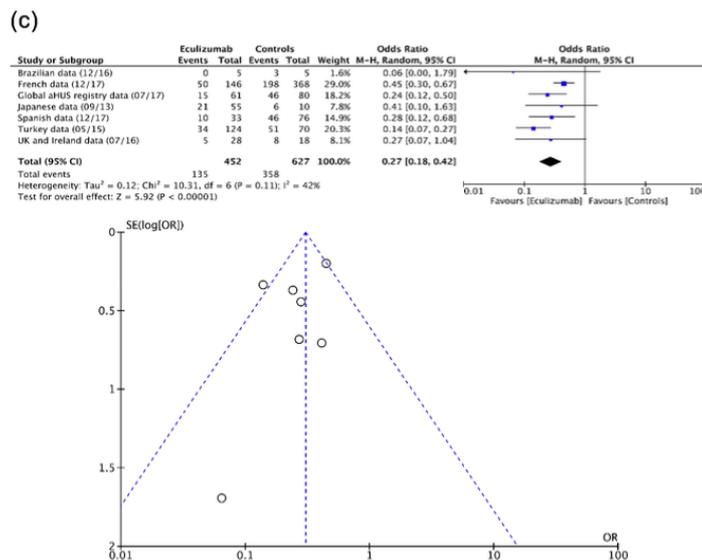


Figure 4. Forest and funnel plots showing effect estimates of eculizumab (real-life NRSI) in (a) hemolysis in PNH, (b) TMA in aHUS, and (c) AKI in aHUS. aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel test; NRSI, non-randomized studies of the effects of interventions; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SE, standard error; TMA, thrombotic microangiopathy.

As shown in Figure 5, eculizumab had a positive effect, respectively, in clinical trials and real-life NRSI, on thrombotic events in PNH (0.07/0.03 to 0.19, 0.24/0.17 to 0.33) and chronic kidney disease (CKD) occurrence/progression in PNH (0.31/0.10 to 0.97, 0.66/0.44 to 0.98). No (or non-important) heterogeneity and almost no (or weak) funnel plot asymmetry affected these calculations.

Again at the pairwise level, when combining data from, respectively, the two randomized trials in rgMG and the extension follow-up study of one of them [76–78], and the four trials in aAMR prevention [82,86–88], eculizumab had a positive effect (0.29/0.13 to 0.61, 0.25/0.13 to 0.49). As shown in Figure 6, although the overall effect of complement inhibition regarding the prevention of new aAMR episodes in kidney recipients was protective, the absence of an effect from the inhibition of C1 esterase allows for seeing an effect only from eculizumab (0.24/0.10 to 0.56) [83–85,89], suggesting the efficacy of targeting C5. Contrarily, no effect from complement inhibitors on the prevention of DGF was observed [83,88–91]. Heterogeneity (43%) affected summary estimates in subgroup analysis of eculizumab to prevent aAMR, and funnel plot asymmetry was particularly noted in the analysis on prevention of DGF. No effect from the inhibition of C1 esterase for treating aAMR [80,81] was found (data not shown).

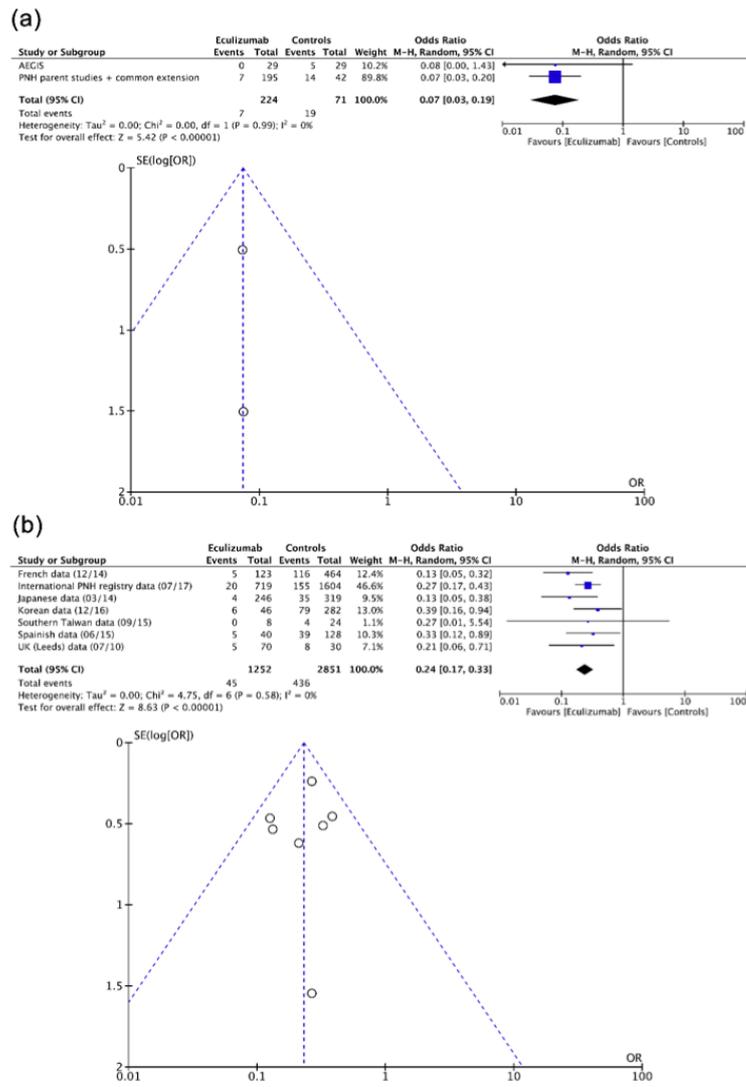


Figure 5. Cont.

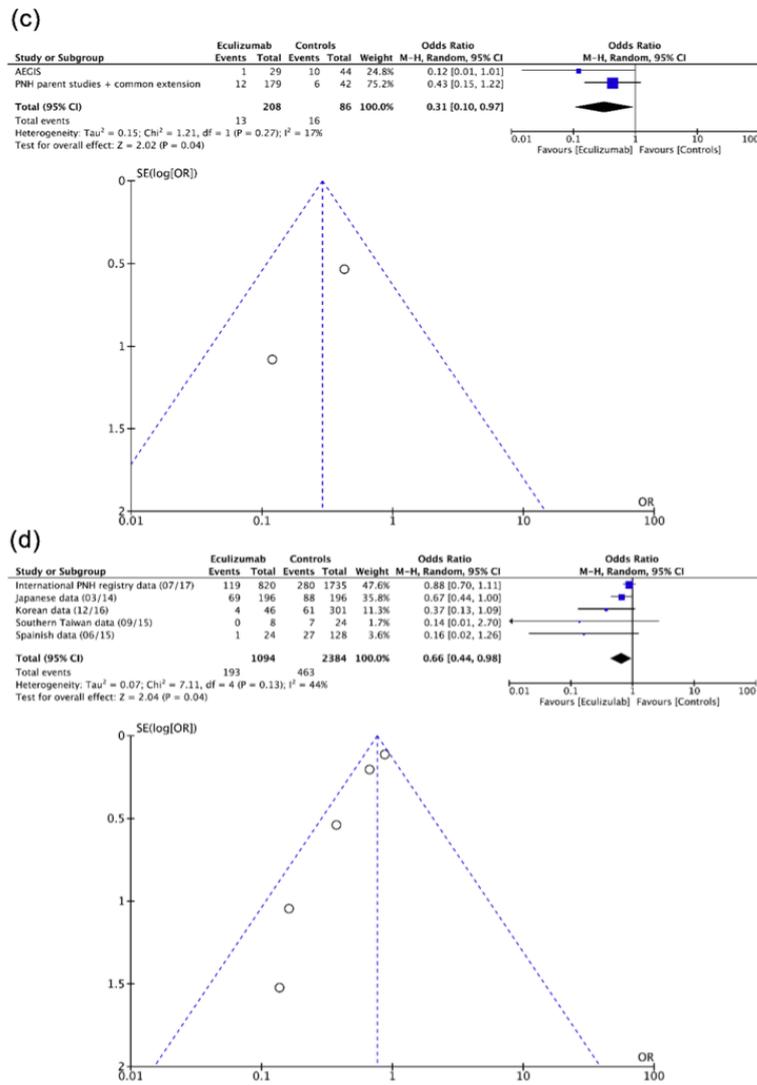


Figure 5. Forest and funnel plots showing effect estimates of eculizumab for (a) clinical trials and (b) real-life NRSI in thrombotic events in PNH, and for (c) clinical trials and (d) real-life NRSI in CKD apparition/progression in PNH. CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; M-H, Mantel–Haenszel test; NRSI, non-randomized studies of the effects of interventions; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SE, standard error.

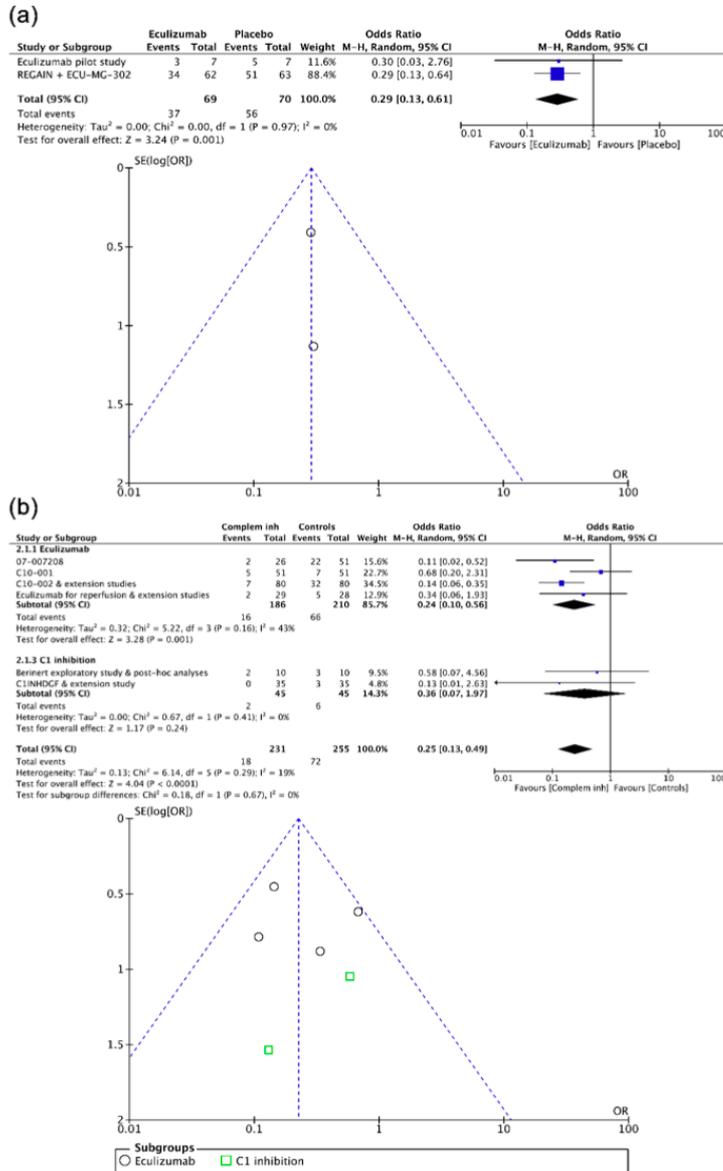


Figure 6. Cont.

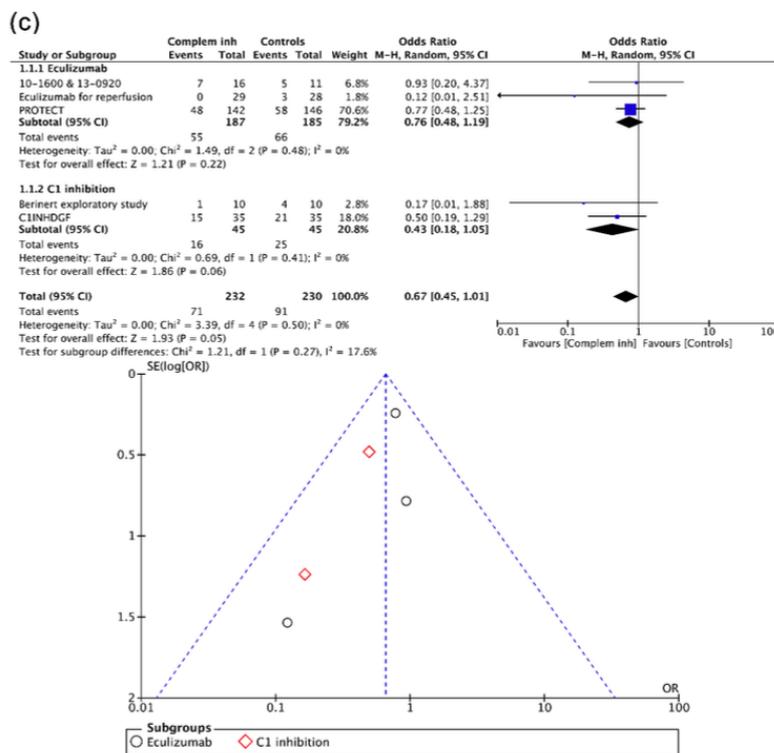


Figure 6. Forest and funnel plots showing effect estimates of complement inhibition (clinical trials) corresponding to (a) the treatment of rgMG crises, (b) the prevention of new acute AMR episodes, and (c) the prevention of DGF after kidney transplantation. AMR, antibody-mediated prevention; CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel test; PBO, placebo; rgMG, refractory generalized myasthenia gravis; SE, standard error.

4. Discussion

4.1. Important Messages

This manuscript presented gathers and evidence on the effectiveness of complement inhibition. Formal and common “off-label” (compassionate) indications of these medicines are covered. Our results include a total of 7484 participants and confirmed that C5 inhibitors are effective (i) to treat PNH, aHUS, and rgMG crises, and (ii) to prevent aAMR episodes. Clinical trials and real-life NRSI are consistent on the beneficial effect of C5 inhibition. The two available C5 inhibitors eculizumab and ravulizumab are similar regarding their effect. The evidence on the inhibition of C1 esterase is still scarce, and data from our analysis showed no effects.

Complement inhibition has become in the last decade a new therapeutic option for a number of rare diseases, most of them leading to death, and that constitute a hard societal burden all over the world [5–7]. In some of these indications (such as PNH), it is important to emphasize that C5 inhibition provides only symptomatic relief. Over the past decade, there has been an impressive increase in our comprehension of the role of complement in diverse physiological and pathophysiological states.

Together with the discovery of complement inhibitors, assessing both clinical trials and real-life studies, it may allow an optimal use of these drugs. This is the first summary on the benefits of complement inhibitors in various conditions, after verifying that mathematical dichotomous data on various indications for these drugs were available, and with the intention to go beyond clinical trial evidence.

The effect of complement inhibition on several key outcomes is reported. This effect persists in RCT and also in real-life NRSI, despite the fact that the quality of the included individual studies greatly differs, and the existence of statistical heterogeneity and reporting bias in many studies. In particular, with regard to differences between participants in different latitudes leading to heterogeneity, the genetic background should be considered, among other factors.

Moreover, separate summary effect estimates for eculizumab and ravulizumab are presented only for PNH and aHUS. In these two disorders, eculizumab was found to be similar to ravulizumab in terms of their protective effect. Evidence shows thus that eculizumab and ravulizumab play an important role in the management of PNH and aHUS. In our opinion, decisions to use one or the other C5 inhibitor should be based on other factors such as costs, insurance coverage, availability, local expertise, etc. In addition, in these and other indications, long-term use of complement inhibitors remains to be evaluated.

Finally, very few publications investigating the effect of C1 esterase inhibitors were included, and no effects on various pre-defined outcomes were found.

4.2. Findings in Context

The most recent summaries on complement inhibition have not addressed the impact of these drugs from a pharmacoepidemiological perspective, that is, for the moment, there are no comprehensive assessments on the benefits of using these medications through their multiple indications [92,93]. However, the evidence body is still small enough to cover mathematically all complement activation diseases.

Our pharmacometrical assessment of complement inhibition clearly showed a significant benefit of treating patients (compared to placebo or historical cohort or standard-of-care), and this is the main finding of our research. Furthermore, we found no difference between eculizumab and ravulizumab.

As demonstrated in a previous work performed by our team, staged systematic review processes and network meta-analysis assessments lead to a more exhaustive evaluation of evidence [10], particularly if the diseases/conditions studied are rare. Updating regularly systematic reviews and meta-analyses is also another very important aspect to take into account [94]. In this sense, the findings presented here should not be interpreted as definitive or categorical: results from a new 26-week, single arm, open-label, phase 3 study of ravulizumab in aHUS, called the 312 study (NCT03131219), will be available soon [95].

4.3. Study Limitations

There are some limitations that should be mentioned. Overall, the entire body of evidence is small, even if our summary included real-life studies supporting clinical trials [9]. Analyses performed have attempted to present findings as free as possible from heterogeneity and reporting bias, the common limitations in meta-analysis [96,97]. Such limitations may constitute a discouraging finding, particularly into calculations with real-life NRSI. Nevertheless, although calculations with clinical trials were less affected by heterogeneity, clinical trials were mostly non-randomized.

Furthermore, non-negligible limits by addressing several and different diseases/conditions is to lose nuance in the discussion of actual benefits from complementary inhibition across such affections. For instance, in the setting of transplantation, the various existing types of antibody-mediated rejection should be taken into account: C5 inhibitors do not have a proven effect on chronic AMR [98], which may be interpreted as inconsistent regarding the effect on aAMR supporting our findings. The fact that evidence is available only on kidney transplantation should also be considered, as effectiveness of complement inhibition may vary in recipients of other organs.

4.4. Future Research

Head-to-head comparison between eculizumab and ravulizumab only exists for PNH and aHUS. The effect of eculizumab and ravulizumab in other complement-mediated disorders should be investigated in adequately designed RCTs, and their safety profile carefully compared. In addition, future studies should investigate the effect of complement inhibition in other diseases such as neuromyelitis optica or Guillain–Barre disease, for instance. Finally, the effect of C1 esterase inhibitors should be explored further, as the data currently available remain scarce and the potential role of C1 esterase inhibitors cannot be assessed properly at this stage.

4.5. Conclusions and Regulatory Considerations

Clinical trials and real-life studies support a beneficial effect of C5 inhibitors in the treatment of PNH, aHUS and rgMG crises, and the prevention of new aAMR episodes in kidney recipients. Available evidence that certainly involve C5 inhibitors made it clear that it is better to treat (SUCRA > 0.6) than not to treat (SUCRA < 0.01), and there is no apparent difference between eculizumab and ravulizumab.

Stronger evidence on beneficial effects in PNH, aHUS and rgMG, as well as in acute antibody-mediated rejection of kidney transplants, is currently available for C5 inhibitors, as compared to C1 esterase inhibitors. Updating this evidence (at regular intervals) is thus important, particularly to promote a better use of complement inhibitors, and to achieve personalization of treatments with this class of drugs.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/355/s1>: Table S1: The included studies after searches with respect to (a) their relevant information from study participants grouped by diseases, (b) the risk of bias in clinical trials, and (c) the risk of bias in real-life NRSI; Figure S1: Forest and inconsistency plot for (a) hemolysis in PNH, (b) TMA in aHUS, and (c) AKI in aHUS; Panel S1: Full search strategy and search results.

Author Contributions: Conceptualization, F.H.-G., H.C., J.V., M.P., and Y.D.M.; methodology, F.H.-G.; software, C.B.-G., C.O.-S., and F.H.-G.; validation, C.O.-S., F.H.-G., F.J.Á., and M.P.; formal analysis, C.B.-G., C.O.-S., and F.H.-G.; investigation, C.B.-G., C.O.-S., D.M.-G., D.T., F.C., F.J.d.P., F.H.-G., F.J.Á., F.L.-S., G.G., H.C., J.V., M.A., M.P., and Y.D.M.; resources, F.H.-G. and M.P.; data curation, C.B.-G., F.H.-G., H.C., J.V., and Y.D.M.; writing—original draft preparation, C.B.-G., F.H.-G., and M.P.; writing—review and editing, C.B.-G., C.O.-S., F.C., F.H.-G., H.C., J.V., M.P., and Y.D.M.; visualization, F.H.-G. and M.P.; supervision, F.H.-G. and M.P.; project administration, F.H.-G. and M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors thank Beatriz Muñoz (Clinical Epidemiology Support Office, Sanidad de Castilla y León, Zamora, Spain) and Begoña Valdés (Pharmacological Big Data Laboratory, University of Valladolid, Valladolid, Spain) who helped coordinate the data retrieval and Eduardo Gutiérrez who helped in images performing.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Ricklin, D.; Hajishengallis, G.; Yang, K.; Lambris, J.D. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol.* **2010**, *11*, 785–797. [[CrossRef](#)]
- Sheridan, D.; Yu, Z.-X.; Zhang, Y.; Patel, R.; Sun, F.; Lasaro, M.A.; Bouchard, K.; Andrien, B.; Marozsan, A.; Wang, Y.; et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Berger, M.; Lefaucheur, C.; Jordan, S.C. Update on C1 Esterase Inhibitor in Human Solid Organ Transplantation. *Transplant* **2019**, *103*, 1763–1775. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Muller, Y.D.; Harr, T.; Dayer, E.; Seebach, J.D. C1 esterase inhibitor concentrates and attenuated androgens. *Lancet* **2018**, *391*, 1355–1356. [[CrossRef](#)]
- Ricklin, D.; Mastellos, D.C.; Reis, E.S.; Lambris, J.D. The renaissance of complement therapeutics. *Nat. Rev. Nephrol.* **2018**, *14*, 26–47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6. Ricklin, D.; Reis, E.S.; Lambris, J.D. Complement in disease: A defence system turning offensive. *Nat. Rev. Nephrol.* **2016**, *12*, 383–401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Reis, E.S.; Mastellos, D.C.; Yancopoulos, D.; Risitano, A.M.; Ricklin, D.; Lambris, J.D. Applying complement therapeutics to rare diseases. *Clin. Immunol.* **2015**, *161*, 225–240. [[CrossRef](#)]
8. Ricklin, D.; Barratt-Due, A.; Mollnes, T.E. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol. Immunol.* **2017**, *89*, 10–21. [[CrossRef](#)]
9. Oneil, M.E.; Berkman, N.D.; Hartling, L.; Chang, S.M.; Anderson, J.; Motu'Apuaka, M.; Guise, J.-M.; McDonagh, M.S. Observational evidence and strength of evidence domains: Case examples. *Syst. Rev.* **2014**, *3*, 35. [[CrossRef](#)]
10. Herrera-Gómez, F.; Chimeno, M.M.; García, D.M.; Lizaraso-Soto, F.; Murtua-Briseño-Meiggs, Á.; Grande-Villoria, J.; Bustamante-Munguira, J.; Alamartine, E.; Vilardell, M.; Sangrador, C.O.; et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–11. [[CrossRef](#)]
11. Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions—Version 5.1.0*; The Cochrane Collaboration: London, UK, 2011.
12. Sterne, J.A.C.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Brown, S.; Hutton, B.; Clifford, T.J.; Coyle, D.; Grima, D.T.; Wells, G.A.; Cameron, C. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—An overview and application of NetMetaXL. *Syst. Rev.* **2014**, *3*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. *Systematic Reviews: Centre for Reviews and Dissemination's (CRD) Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*; University of York: York, UK, 2008.
15. Shamseer, L.; Moher, D.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* **2015**, *350*, g7647. [[CrossRef](#)]
16. Hutton, B.; Salanti, G.; Caldwell, D.M.; Chaimani, A.; Schmid, C.H.; Cameron, C.; Ioannidis, J.P.; Straus, S.; Thorlund, K.; Jansen, J.P.; et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann. Intern. Med.* **2015**, *162*, 777–784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Hillmen, P.; Hall, C.; Marsh, J.C.; Elebute, M.; Bombara, M.P.; Petro, B.E.; Cullen, M.J.; Richards, S.J.; Rollins, S.A.; Mojcik, C.F.; et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 552–559. [[CrossRef](#)]
18. Hill, A.; Hillmen, P.; Richards, S.J.; Elebute, D.; Marsh, J.C.; Chan, J.; Mojcik, C.F.; Rother, R.P. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **2005**, *106*, 2559–2565. [[CrossRef](#)]
19. Hillmen, P.; Young, N.S.; Schubert, J.; Brodsky, R.A.; Socié, G.; Muus, P.; Röth, A.; Szer, J.; Elebute, M.O.; Nakamura, R.; et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1233–1243. [[CrossRef](#)]
20. Brodsky, R.A.; Young, N.S.; Antonioli, E.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Schubert, J.; Gaya, A.; Coyle, L.; De Castro, C.; Fu, C.-L.; et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **2008**, *111*, 1840–1847. [[CrossRef](#)]
21. Hillmen, P.; Muus, P.; Roth, A.; Elebute, M.O.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Browne, P.; Maciejewski, J.P.; Schubert, J.; et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* **2013**, *162*, 62–73. [[CrossRef](#)]
22. Hillmen, P.; Muus, P.; Dührsen, U.; Risitano, A.; Schubert, J.; Luzzatto, L.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Brodsky, R.A.; Hill, A.; et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **2007**, *110*, 4123–4128. [[CrossRef](#)]
23. Hillmen, P.; Elebute, M.; Kelly, R.; Urbano-Ispizua, A.; Hill, A.; Rother, R.P.; Khursigara, G.; Fu, C.-L.; Omine, M.; Browne, P.; 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. [[CrossRef](#)]

24. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakakuma, H.; Nishimura, J.-I.; et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: The AEGIS Clinical Trial. *Int. J. Hematol.* **2011**, *93*, 36–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakakuma, H.; Nishimura, J.-I.; et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int. J. Hematol.* **2013**, *98*, 406–416. [[CrossRef](#)]
26. Lee, J.W.; De Fontbrune, F.S.; Lee, L.W.L.; Pessoa, V.; Gualandro, S.; Füreder, W.; Ptushkin, V.; Rottinghaus, S.T.; Volles, L.; Shafner, L.; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs. eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood* **2019**, *133*, 530–539. [[CrossRef](#)]
27. Kulasekararaj, A.G.; Hill, A.; Rottinghaus, S.T.; Langemeijer, S.; Wells, R.; Gonzalez-Fernandez, F.A.; Gaya, A.; Lee, J.W.; Gutierrez, E.O.; Piatek, C.I.; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs. eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. *Blood* **2019**, *133*, 540–549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Schrezenmeier, H.; Muus, P.; Socié, G.; Szer, J.; Urbano-Ispizua, A.; Maciejewski, J.P.; Brodsky, R.A.; Bessler, M.; Kanakura, Y.; Rosse, W.; et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* **2014**, *99*, 922–929. [[CrossRef](#)]
29. Socié, G.; Schrezenmeier, H.; Muus, P.; Lisukov, I.; Röth, A.; Kulasekararaj, A.; Lee, J.W.; Araten, D.; Hill, A.; Brodsky, R.; et al. Changing prognosis in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria disease subcategories; an analysis of International PNH Registry. *Intern. Med. J.* **2016**, *46*, 1044–1053. [[CrossRef](#)]
30. Urbano-Ispizua, A.; Muus, P.; Schrezenmeier, H.; Almeida, A.; Wilson, A.; Ware, R.E. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica* **2016**, *102*, e76–e79. [[CrossRef](#)]
31. Lee, J.W.; De Latour, R.P.; Brodsky, R.A.; Jang, J.H.; Hill, A.; Röth, A.; Schrezenmeier, H.; Wilson, A.; Marantz, J.L.; Maciejewski, J.P. Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. *Am. J. Hematol.* **2019**, *94*, E37–E41. [[CrossRef](#)]
32. Sakurai, M.; Jang, J.H.; Chou, W.-C.; Kim, J.S.; Wilson, A.; Nishimura, J.-I.; Chiou, T.-J.; Kanakura, Y.; Lee, J.W.; Okamoto, S. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int. J. Hematol.* **2019**, *110*, 411–418. [[CrossRef](#)]
33. Ninomiya, H.; Obara, N.; Chiba, S.; Usuki, K.; Nishiwaki, K.; Matsumura, I.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Nishimura, J.-I.; Ohyashiki, K.; et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int. J. Hematol.* **2016**, *104*, 548–558. [[CrossRef](#)]
34. Choi, C.W.; Jang, J.H.; Kim, J.S.; Jo, D.-Y.; Lee, J.-H.; Kim, S.-H.; Kim, Y.-K.; Won, J.-H.; Chung, J.S.; Kim, H.; et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: Prospective study of a Korean PNH cohort. *Blood Res.* **2017**, *52*, 207–211. [[CrossRef](#)]
35. Jang, J.H.; Kim, J.S.; Yoon, S.-S.; Lee, J.-H.; Kim, Y.-K.; Jo, D.-Y.; Chung, J.S.; Sohn, S.K.; Lee, J.W. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J. Korean Med. Sci.* **2016**, *31*, 214–221. [[CrossRef](#)]
36. Kim, J.S.; Jang, J.H.; Yoon, S.-S.; Lee, J.-H.; Kim, Y.-K.; Jo, D.-Y.; Chung, J.S.; Sohn, S.K.; Lee, J.W. Distinct subgroups of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with cytopenia: Results from South Korean National PNH Registry. *Ann. Hematol.* **2016**, *95*, 125–133. [[CrossRef](#)]
37. Kim, J.S.; Cheong, J.-W.; Mun, Y.-C.; Jang, J.H.; Jo, D.-Y.; Lee, J.W.; Hematology, A.A.W.P.O.T.K.S.O.; Hematology, O.B.O.A.A.W.P.O.T.K.S.O. Clinical implication of renal dysfunction during the clinical course in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A longitudinal analysis. *Ann. Hematol.* **2019**, *98*, 2273–2281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Loschi, M.; Porcher, R.; Barraco, F.; Terriou, L.; Mohty, M.; De Guibert, S.; Mahe, B.; Lemal, R.; Dumas, P.; Etienne, G.; et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A treatment versus no-treatment study. *Am. J. Hematol.* **2016**, *91*, 366–370. [[CrossRef](#)]
39. De Latour, R.P.; Mary, J.Y.; Salanoubat, C.; Terriou, L.; Etienne, G.; Mohty, M.; Roth, S.; De Guibert, S.; Maury, S.; Cahn, J.Y.; et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Natural history of disease subcategories. *Blood* **2008**, *112*, 3099–3106. [[CrossRef](#)]

40. Villegas, A.; Núñez, R.; Gaya, A.; Cuevas-Ruiz, M.V.; Carral, A.; Arrizabalaga, B.; Gómez-Roncero, M.I.; Mora, A.; Bravo, P.; Lavilla, E.; et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann. Hematol.* **2017**, *96*, 1727–1733. [[CrossRef](#)]
41. Muñoz-Linares, C.; Ojeda, E.; Forés, R.; Pastrana, M.; Cabero, M.; Morillo, D.; Bautista, G.; Baños, I.; Monteserin, C.; Bravo, P.; et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single Spanish center's experience over the last 40 yr. *Eur. J. Haematol.* **2014**, *93*, 309–319. [[CrossRef](#)]
42. Rubio, M.L.; Morado, M.; Gaya, A.; Rosa, D.A.; Ojeda, E.; Muñoz, J.A.; De Mendiguren, B.P.; Monteagudo, M.D.; Durán, J.M.; Fisac, R.M.; et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with eculizumab: Spanish experience. *Med. Clin. Barc.* **2011**, *137*, 8–13. [[CrossRef](#)]
43. Wang, H.-C.; Kuo, C.-Y.; Liu, I.-T.; Chen, T.-Y.; Chang, Y.-H.; Lin, S.-J.; Cho, S.-F.; Liu, Y.-C.; Liu, T.-C.; Lin, S.-F.; et al. Distinct clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients in Southern Taiwan: A multicenter investigation. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2017**, *33*, 405–410. [[CrossRef](#)]
44. Kelly, R.J.; Hill, A.; Arnold, L.M.; Brooksbank, G.L.; Richards, S.J.; Cullen, M.; Mitchell, L.D.; Cohen, D.R.; Gregory, W.M.; Hillmen, P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood* **2011**, *117*, 6786–6792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Legendre, C.; Licht, C.; Muus, P.; Greenbaum, L.; Babu, S.; Bedrosian, C.; Bingham, C.; Cohen, D.; Delmas, Y.; Douglas, K.; et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2169–2181. [[CrossRef](#)]
46. Licht, C.; Greenbaum, L.A.; Muus, P.; Babu, S.; Bedrosian, C.L.; Cohen, D.J.; Delmas, Y.; Douglas, K.; Furman, R.R.; Gaber, O.A.; et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* **2015**, *87*, 1061–1073. [[CrossRef](#)]
47. Walle, J.V.; Delmas, Y.; Ardissino, G.; Wang, J.; Kincaid, J.F.; Haller, H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J. Nephrol.* **2017**, *30*, 127–134. [[CrossRef](#)]
48. Greenbaum, L.A.; Fila, M.; Ardissino, G.; Al-Akash, S.I.; Evans, J.; Henning, P.; Lieberman, K.V.; Maringhini, S.; Pape, L.; Rees, L.; et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **2016**, *89*, 701–711. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Fakhouri, F.; Hourmant, M.; Campistol, J.M.; Cataland, S.R.; Espinosa, M.; Gaber, A.O.; Menne, J.; Minetti, E.E.; Provot, F.; Rondeau, E.; et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am. J. Kidney Dis.* **2016**, *68*, 84–93. [[CrossRef](#)]
50. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Licht, C.; Lommelé, Å.; Minetti, E.E.; Provôt, F.; Rondeau, E.; Sheerin, N.S.; Wang, J.; et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* **2019**, *20*, 125. [[CrossRef](#)]
51. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Kincaid, J.F.; Licht, C.; Minetti, E.E.; Mix, C.; Provôt, F.; Rondeau, É.; Sheerin, N.S.; et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome in a long-term observational study. *Clin. Kidney J.* **2018**, *12*, 196–205. [[CrossRef](#)]
52. Rondeau, E.; Scully, M.; Ariceta, G.; Barbour, T.D.; Cataland, S.R.; Heyne, N.; Miyakawa, Y.; Ortiz, D.; Swenson, E.D.; Vallee, M.; et al. TH-PO800: Efficacy and safety of the Long-acting C5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). In Proceedings of the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC, USA, 5–10 November 2019.
53. Licht, C.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Cohen, D.; Cole, J.A.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; Johnson, S.; Ogawa, M.; Schaefer, F.; et al. The global aHUS registry: Methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol.* **2015**, *16*, 207. [[CrossRef](#)]
54. Rondeau, E.; Cataland, S.R.; Al-Dakkak, I.; Miller, B.; Webb, N.J.; Landau, D. Eculizumab Safety: Five-Year Experience From the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. *Kidney Int. Rep.* **2019**, *4*, 1568–1576. [[CrossRef](#)]
55. Schaefer, F.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Fakhouri, F.; Scully, M.; Isabel, N.; Lommelé, Å.; Kupelian, V.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* **2018**, *94*, 408–418. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

56. Leanne, C.; Rondeau, E.; Ardissino, G.; Caby-Tosi, M.-P.; Al-Dakkak, I.; Fakhouri, F.; Miller, B.; Scully, M. SP075: Pregnancy outcomes in patients enrolled in the Global aHUS Registry. In Proceedings of the 56th European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, Budapest, Hungary, 13–16 June 2019.
57. Ito, S.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Kaname, S.; Kato, H.; Matsumoto, M.; Miyakawa, Y.; Mizuno, M.; Okada, H.; Shimono, A.; et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin. Exp. Nephrol.* **2019**, *23*, 112–121. [[CrossRef](#)]
58. Kato, H.; Miyakawa, Y.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Ito, S.; Kagami, S.; Kaname, S.; Matsumoto, M.; Mizuno, M.; Matsuda, T.; et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin. Exp. Nephrol.* **2019**, *23*, 65–75. [[CrossRef](#)]
59. Ito, N.; Hataya, H.; Saida, K.; Amano, Y.; Hidaka, Y.; Motoyoshi, Y.; Ohta, T.; Yoshida, Y.; Terano, C.; Iwasa, T.; et al. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin. Exp. Nephrol.* **2016**, *20*, 265–272. [[CrossRef](#)]
60. Mallett, A.; Hughes, P.; Szer, J.; Tuckfield, A.; Van Eps, C.L.; Cambell, S.B.; Hawley, C.M.; Burke, J.; Kausman, J.; Hewitt, I.; et al. Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome treated with the complement inhibitor Eculizumab: The experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern. Med. J.* **2015**, *45*, 1054–1065. [[CrossRef](#)]
61. De Andrade, L.G.M.; Contti, M.M.; Nga, H.S.; Bravin, A.M.; Takase, H.M.; Viero, R.M.; Da Silva, T.N.; Chagas, K.D.N.; Palma, L.M.P. Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0188155. [[CrossRef](#)]
62. Besbas, N.; Gulhan, B.; Soylemezoglu, O.; Özçakar, Z.B.; Korkmaz, E.; Hayran, M.; Ozaltin, F. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: Initial analysis of 146 patients. *BMC Nephrol.* **2017**, *18*, 6. [[CrossRef](#)]
63. Gediz, F.; Payzin, B.K.; Ecemis, S.; Güler, N.; Yilmaz, A.F.; Topçugil, F.; Berdeli, A.; Yılmaz, A.F. Efficacy and safety of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single center experience from Turkey. *Transfus. Apher. Sci.* **2016**, *55*, 357–362. [[CrossRef](#)]
64. Yenerel, M.N.; Aktan, M.; Yildiz, A.; Caliskan, Y.; Nalcaci, M. 311-II-4: The importance of Eculizumab in patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Single center experience. In Proceedings of the 56th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, 6–9 December 2014.
65. Le Clech, A.; Simon-Tillaux, N.; Provôt, F.; Delmas, Y.; Vieira-Martins, P.; Limou, S.; Halimi, J.-M.; Le Quintrec, M.; Lebour, L.; Grangé, S.; et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* **2019**, *95*, 1443–1452. [[CrossRef](#)]
66. Fakhouri, F.; Delmas, Y.; Provot, F.; Barbet, C.; Karras, A.; Makdassi, R.; Courivaud, C.; Rifard, K.; Servais, A.; Allard, C.; et al. Insights From the Use in Clinical Practice of Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Affecting the Native Kidneys: An Analysis of 19 Cases. *Am. J. Kidney Dis.* **2014**, *63*, 40–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Fremeaux-Bacchi, V.; Fakhouri, F.; Garnier, A.; Bienaimé, F.; Dragon-Durey, M.-A.; Ngo, S.; Moulin, B.; Servais, A.; Provot, F.; Rostaing, L.; et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, *8*, 554–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. De Fontbrune, F.S.; Galambrun, C.; Sirvent, A.; Huynh, A.; Faguer, S.; Nguyen, S.; Bay, J.-O.; Neven, B.; Moussi, J.; Simon, L.; et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A study from the SFGM-TC. *Transplantation* **2015**, *99*, 1953–1959. [[CrossRef](#)]
69. Le Quintrec, M.; Lionet, A.; Kamar, N.; Karras, A.; Barbier, S.; Büchler, M.; Fakhouri, F.; Provost, F.; Fridman, W.H.; Thervet, E.; et al. Complement Mutation-Associated De Novo Thrombotic Microangiopathy Following Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* **2008**, *8*, 1694–1701. [[CrossRef](#)]
70. Zuber, J.; Le Quintrec, M.; Krid, S.; Bertoye, C.; Gueutin, V.; Lahoche, A.; Heyne, N.; Ardissino, G.; Chatelet, V.; Noël, L.-H.; et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* **2012**, *12*, 3337–3354. [[CrossRef](#)]
71. Servais, A.; Noël, L.-H.; Roumenina, L.T.; Le Quintrec, M.; Ngo, S.; Dragon-Durey, M.-A.; Macher, M.-A.; Zuber, J.; Karras, A.; Provot, F.; et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* **2012**, *82*, 454–464. [[CrossRef](#)]

72. Cavero, T.; Rabasco, C.; López, A.; Román, E.; Avila, A.; Sevillano, A.; Huerta, A.; Rojas-Rivera, J.; Fuentes, C.; Blasco, M.; et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2017**, *32*, 466–474. [[CrossRef](#)]
73. Huerta, A.; Arjona, E.; Portoles, J.; Lopez, P.; Rabasco, C.; Espinosa, M.; Cavero, T.; Blasco, M.; Cao, M.; Manrique, J.; et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* **2018**, *93*, 450–459. [[CrossRef](#)]
74. Cavero, T.; de Córdoba, S.R.; Praga, M. 121: ¿Microangiopatía trombótica asociada a hipertensión o a hiperactividad del complemento? Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. In Proceedings of the XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología y IX Congreso Iberoamericano de Nefrología, Madrid, Spain, 16–19 November 2018.
75. Sheerin, N.S.; Kavanagh, D.; Goodship, T.H.J.; Johnson, S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome—the first year’s experience. *QJM* **2016**, *109*, 27–33. [[CrossRef](#)]
76. Brocklebank, V.; Johnson, S.; Sheerin, T.P.; Marks, S.D.; Gilbert, R.D.; Tyerman, K.S.; Kinoshita, M.; Awan, A.; Kaur, A.; Webb, N.; et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* **2017**, *92*, 1261–1271. [[CrossRef](#)]
77. Howard, J.F.; Barohn, R.J.; Cutter, G.R.; Freimer, M.; Juel, V.C.; Mozaffar, T.; Mellion, M.L.; Benatar, M.; Farrugia, M.E.; Wang, J.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **2013**, *48*, 76–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Howard, J.F.; Utsugisawa, K.; Benatar, M.; Murai, H.; Barohn, R.J.; Illa, I.; Jacob, S.; Vissing, J.; Burns, T.M.; Kissel, J.T.; et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* **2017**, *16*, 976–986. [[CrossRef](#)]
79. Muppidi, S.; Utsugisawa, K.; Benatar, M.; Murai, H.; Barohn, R.J.; Illa, I.; Jacob, S.; Vissing, J.; Burns, T.M.; Kissel, J.T.; et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* **2019**, *60*, 14–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Viglietti, D.; Gosset, C.; Loupy, A.; Deville, L.; Verine, J.; Zeevi, A.; Glotz, D.; Lefaucheur, C. C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Am. J. Transplant.* **2016**, *16*, 1596–1603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Montgomery, R.A.; Orandi, B.J.; Racusen, L.; Jackson, A.M.; Garonzik-Wang, J.M.; Shah, T.; Woodle, E.S.; Sommerer, C.; Fitts, D.; Rockich, K.; et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am. J. Transplant.* **2016**, *16*, 3468–3478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Stegall, M.; Diwan, T.; Raghavaiah, S.; Cornell, L.D.; Burns, J.; Dean, P.G.; Cosio, F.G.; Gandhi, M.J.; Kremers, W.; Gloor, J.M. Terminal Complement Inhibition Decreases Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **2011**, *11*, 2405–2413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Vo, A.A.; Zeevi, A.; Choi, J.; Cisneros, K.; Toyoda, M.; Kahwaji, J.; Peng, A.; Villicana, R.; Puliyaanda, D.; Reinsmoen, N.; et al. A Phase I/II Placebo-Controlled Trial of C1-Inhibitor for Prevention of Antibody-Mediated Rejection in HLA Sensitized Patients. *Transplantation* **2015**, *99*, 299–308. [[CrossRef](#)]
84. Vo, A.A.; Choi, J.; Kahwaji, J.; Puliyaanda, D.; Peng, A.; Villicana, R.; Jordan, S. A194: Long-term analysis of a placebo-controlled trial of C1-INH for prevention of antibody-mediated rejection. In Proceedings of the 2015 American Transplant Congress, Philadelphia, PA, USA, 3–6 May 2015.
85. Vo, A.A.; Choi, J.; Peng, A.; Lim, K.; Varanasi, L.; Najjar, R.; Huang, E.; Puliyaanda, D.; Jordan, S. A50: Update of a placebo-controlled trial of C1 esterase inhibitor for prevention of antibody mediated rejection (ABMR) in highly-HLA sensitized patients. In Proceedings of the 2017 American Transplant Congress, Chicago, IL, USA, 29 April–3 May 2015.
86. Marks, W.H.; Mamode, N.; Montgomery, R.A.; Stegall, M.D.; Ratner, L.E.; Cornell, L.D.; Rowshani, A.T.; Colvin, R.B.; Dain, B.; Boice, J.A.; et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am. J. Transplant.* **2019**, *19*, 2876–2888. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Glotz, D.; Russ, G.; Rostaing, L.; Legendre, C.; Tufveson, G.; Chadban, S.; Grinyó, J.; Mamode, N.; Rigotti, P.; Couzi, L.; et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am. J. Transplant.* **2019**, *19*, 2865–2875. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

88. Kaabak, M.M.; Babenko, N.; Shapiro, R.; Zokoyev, A.; Dymova, O.; Kim, E. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr. Transplant.* **2018**, *22*, e13129. [CrossRef]
89. Jordan, S.C.; Choi, J.; Aubert, O.; Haas, M.; Loupy, A.; Huang, E.; Peng, A.; Kim, I.; Louie, S.; Ammerman, N.; et al. A phase I/II, double-blind, placebo-controlled study assessing safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for prevention of delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* **2018**, *18*, 2955–2964. [CrossRef]
90. Schröppel, B.; Akalin, E.; Baweja, M.; Bloom, R.D.; Florman, S.; Goldstein, M.; Haydel, B.; Hricik, D.E.; Kulkarni, S.; Levine, M.; et al. Peritransplant eculizumab does not prevent delayed graft function in deceased donor kidney transplant recipients: Results of two randomized controlled pilot trials. *Am. J. Transplant.* **2019**, *20*, 564–572. [CrossRef] [PubMed]
91. Prevention of Delayed Graft Function Using Eculizumab Therapy (PROTECT Study). ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145182> (accessed on 29 April 2020).
92. Kim, M.S.; Prasad, V. The Clinical Trials Portfolio for On-label and Off-label Studies of Eculizumab. *JAMA Intern. Med.* **2019**, *180*, 1–3. [CrossRef] [PubMed]
93. Suarez, M.L.G.; Thongprayoon, C.; Mao, M.A.; Leeaphorn, N.; Bathini, T.; Cheungpasitporn, W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 919. [CrossRef] [PubMed]
94. Moher, D.; Tetzlaff, J.; Tricco, A.C.; Sampson, M.; Altman, D.G. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews. *PLoS Med.* **2007**, *4*, e78. [CrossRef] [PubMed]
95. Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). ClinicalTrials.gov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131219?term=NCT03131219&draw=2&rank=1> (accessed on 29 April 2020).
96. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [CrossRef]
97. Sterne, J.A.; Gavaghan, D.; Egger, M. Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *J. Clin. Epidemiol.* **2000**, *53*, 1119–1129. [CrossRef]
98. Kulkarni, S.; Kirkiles-Smith, N.C.; Deng, Y.H.; Formica, R.N.; Moeckel, G.; Broecker, V.; Bow, L.; Tomlin, R.; Pober, J.S. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am. J. Transplant.* **2016**, *17*, 682–691. [CrossRef]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).