

Ecuzumab

Tractament de l'hemoglobiúria paroxística nocturna (HPN)

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 15 /01 /2009 / Codi 01/09

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Hematologia.

Justificació de la sol·licitud: Únic tractament de l'HPN farmacològic.

Data recepció de la sol·licitud: Juny 2008

Autors: Joan Carles Juárez, Sònia Terradas, Lourdes Girona

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Ecuzumab

Nom comercial: Soliris®

Laboratori: Alexion Pharma

Grup terapèutic: Immunomodulador. **Codi ATC:** L04 AA25

Via d'administració: Perfusió Intravenosa

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Taula I

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Soliris® Vials 300 mg (10 mg/ml 30 ml)	1 vial	659702	4.450 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

L'HPN és una patologia clonal adquirida que afecta a la cèl·lula hematopoètica pluripotencial. S'origina per una mutació somàtica al gen PIG-A, que codifica una proteïna involucrada en la síntesi de glucosilfosfatidilinositol (GPI). Aquesta molècula, situada a la superfície de les cèl·lules hematopoètiques, actua com un punt d'unió a la membrana citoplasmàtica de diverses proteïnes circulants. La unió genera diferents activitats bioquímiques i funcions cel·lulars, com enzimàtiques: adherència cel·lular, activitat del complement, receptors i altres. Així pacients amb HPN presenten un dèficit d'expressió total o parcial del GPI a les cèl·lules sanguínies, provocant alteracions en la unió a proteïnes a la seva superfície i dèficits d'aquestes mateixes proteïnes que s'uneixen mitjançant el GPI. D'aquest grup de proteïnes destaquen les CD55 i CD59, reguladores del complement, expressades en leucòcits, eritròcits i plaquetes. La CD55 forma complexos que inhibeixen l'activació del complement i la CD59, denominada també inhibidora de membrana de lisi reactiva, impedeix la formació de porus de membrana que produeixen la lisi cel·lular.

L'HPN és una patologia molt poc freqüent (2-6 casos per milió d'habitants) amb una major incidència al sud-est asiàtic. És una malaltia crònica amb una supervivència de 10-15 anys després del diagnòstic i que pot ser de 8 anys si no es tracta adequadament.

En aquesta població de pacients la mort es produeix per trombosi (venosa principalment) o complicacions derivades de les citopènies progressivament més marcades. La transformació a leucèmia aguda és poc freqüent i s'ha descrit remissió espontània de la HPN amb recuperació de l'estat de normalitat al 15% dels casos.

Clínicament es manifesta com hemòlisi intravascular que genera hemoglobinúria al 25% dels pacients. Aquesta es produeix més freqüentment a la nit per l'acidificació del plasma associada a l'enlentiment de la funció respiratòria. La tromboembòlia venosa és una de les complicacions més greus i la freqüència s'estima en un 12-40% dels casos. Aquestes complicacions constitueixen el factor pronòstic advers de major impacte a la supervivència d'aquests pacients. Cal destacar que la majoria de trombosis són intrabdominals de la vena hepàtica (síndrome de Budd-Chiari). També s'ha comprovat que pacients amb un nombre de neutròfils deficients de GPI superior al 50%, tenen un risc major de trombosis.

L'únic tractament curatiu de l'HPN és el trasplantament de moll d'os, que es realitza amb èxit en alguns pacients. Normalment el tractament és simptomàtic amb anticoagulació profilàctica de la trombosi i transfusions en pacients amb hemòlisi greu.

L'únic tractament farmacològic disponible fins ara és l'eculizumab, un anticòs monoclonal humanitzat que inhibeix l'activació del complement, bloquejant l'escissió proteïna C5 a C5a i C5b i impedeix la formació del complex C5b-9 del complement terminal. Això provoca una disminució de la hemòlisi intravascular. Aquesta inhibició del complement impedeix l'opsonització de bacteris i eliminació d'immunocomplexos.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS: (agost 2007) HPN en pacients amb antecedents de transfusions

FDA: (març 2007) HPN

Aquest medicament es troba dintre d'un pla de gestió de riscos per efectes adversos amb un pla de farmacovigilància per part del laboratori fabricant. Només es pot utilitzar en pacients amb HPN vacunats prèviament amb la vacuna anti-meningocòcica.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

El pacient ha de vacunar-se 2 setmanes prèvies amb la vacuna anti-meningocòcica.

La pauta posològica inclou:

1- Fase inicial: durant les primeres 4 setmanes s'administraran 600 mg d'eculizumab en perfusió intravenosa setmanal de 25 - 45 minuts de duració ; i a la cinquena setmana, la dosi d'eculizumab serà de 900 mg.

2-Fase de manteniment: administració de 900 mg de eculizumab en perfusió intravenosa de 25 - 45 minuts cada 14 ± 2 dies.

3.4 Farmacocinètica

Destaca una $t_{1/2}$ de $11,3 \pm 3,4$ dies. Això genera que l' inici de l'estat d' equilibri es produeix aproximadament als 49 - 56 dies. L'activitat farmacodinàmica presenta correlació directa amb les concentracions sèriques d'eculizumab, i el manteniment de les concentracions mínimes per sobre de 35 ug/ml provoquen un bloqueig pràcticament complet de l' activitat hemolítica en tots els pacients.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

No hi ha comparador (veure punt 3.1)

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Hi ha un total de 6 assaigs clínics realitzats, amb 195 pacients inclosos, de 13 països diferents:

-3 Assaigs clínics Fase II: Estudi pilot d'11 casos tractats i avaluats en la setmana 12 (C02-001 EMEA Hillmen P i cols, *N Engl J Med* 2004; 350:552-9), i 2 estudis d'extensió de l'estudi pilot abans esmentat, per tal d'obtenir dades a llarg termini, amb avaluacions en la setmana 52 i 104 (E02-001 EMEA Hill A i cols, *Blood* 2005; 106(7):2559-65 i el X03-001 EMEA).

- 3 Assaigs clínics Fase III, detallats al següent apartat.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula II

Assaig	Disseny	Objectius	Resultats %pacients (numero pacients)	Observacions
TRIUMPH (C04-001 EMEA) <i>Hillmen P i cols, N Engl J Med 2006; 355:1233-43</i> N=87 pacients, 26 setmanes	-Assaig clínic pivotal Fase III, multicèntric d' Ecu vs Plac -Tots els pacients amb vacunació meningocòcica -Pacients amb HPN tipus III amb més de 4 transfusions en els 12 mesos previs	<u>Principal:</u> eficàcia i seguretat: - EstHb - Numero promig de CH transfosos per pacient <u>Secundari:</u> -transfusions evitades (TE) (% pacients independents de transfusions) -Escala de fatiga ¹ (EF), millora en més de 4 punts -Concentració promig de LDH (U/L) -AUC LDH (U/L x dia) -Escala de Qualitat de vida ² (EQ) - Temps promig fins a la primera transfusió	EstHbEcu= 48,8%(43) EstHb Plac= 0% (44) CH Ecu= 0 (43) CH Plac= 10 (44) TE Ecu= 51,2% TE Plac= 0% EF Ecu= 53,66% (millora) EF Plac= 20,51 % LDH Ecu= 239 LDH Plac= 2167 AUC Ecu= 411,8 AUC Plac= 58,587 EQ Ecu= 10,9 (millora) EQ Plac= -8,5 Ecu= 24 setmanes Plac= 4 setmanes	p<0,001 <i>NNT= 2</i> p<0,001 p<0,001 <i>NNT= 2</i> p=0,0028 p< 0,001 p< 0,001 p< 0,001
SHEPHERD (Estudi d'extensió de l'assaig Triumph; C04-002 EMEA) <i>Brodsky RA i cols, Blood 2008; 111(4):1840-47</i> N=97 pacients, 52 setmanes	No controlat amb Plac: Fase III, multicèntric, obert. Un sol braç de Ecu a dosis recomanades - Els resultats es basen en la comparació pre vs post-tractament.	<u>Principal:</u> Seguretat i Eficàcia: hemòlisi mesurada mitjançant l' AUC de LDH (U/LxDia) <u>Secundari:</u> Eficàcia: -Concentració promig de LDH basal (U/L) -transfusions evitades (TE) (% pacients independents de transfusions) -Escala de fatiga (EF), millora en més de 4 punts -trombosi, activitat plaquetar, determinació de NO i Hb lliure.	CH_{52 set} = 0.0 AUC LDH_{52 set} = -632,264 LDH_{52 set} = 269 TE_{52 set} = 51% EF_{52 set} = 1,14 (millora) Promig d'Hb lliure_{52 set} = 5	p< 0,001 p< 0,001 p< 0,001 p< 0,001 p< 0,001
E05-001 EMEA (Estudi d'extensió dels 5 anteriors ((Extensió dels estudis TRIUMPH, SHEPHERD, C02-001, E02-001 i X03-001) <i>Hillmen P i cols, Blood 2007;110:4123-28.</i> N=195 pacients, 104 setmanes	No controlat amb Plac. Fase III, multicèntric, obert. Un sol braç d'Ecu a dosis recomanades. - Comparació pre i post tractament	<u>Principal:</u> -Índex d'accidents tromboembòlics, (n per 100 pacients any, ITB) durant el tractament amb Ecu vs la fase pre-tractament en els mateixos pacients.	ITB Ecu= 1,07 ITB pre = 7,37 Accidents TB Ecu= 2 Accidents TB pre= 124	p< 0,001 (reducció d'un risc relatiu d'episodis tromboembòlics d'un 85%)

- AUC: àrea sota la corba. Ecu: Eculizumab, Plac: Placebo, EstHb: Estabilització de la concentració d' Hb (valor d' Hb mantingut per sobre de la concentració Hb a la qual es va administrar la transfusió qualificadora, en absència de transfusions durant el període de tractament). CH: Nombre de CH transfosos durant les 26 setmanes de tractament. TE: transfusions evitades. ITB: índex d'accidents tromboembòlics. LDH: lactat deshidrogenasa.

A l'estudi TRIUMPH, la reducció de l'hemòlisi intravascular al grup eculizumab va produir un augment en els eritròcits HPN tipus III, passant d'un valor promig inicial de 28,1±2.0% a 56,9±3.6% en la setmana 26. En canvi, la proporció d'eritròcits HPN tipus III en el grup placebo es va mantenir constant (35.7%±2.8% a l' inici i 35.5±2.8% en la setmana 26) vs el grup eculizumab (p<0.001). La proporció de granulòcits i monòcits HPN tipus III no va canviar significativament entre ambdós grups.

¹Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)

² European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30))

En la fase prèvia al tractament, el número de TE va ser d'11 en els 44 pacients que posteriorment es van tractar amb placebo i de 16 en els 43 que després van ser tractats amb eculizumab. A la fase de l'estudi, el número de TE va reduir-se significativament a 1 en el grup tractat amb placebo i cap en el grup de eculizumab

Com resum de totes les dades d'eficàcia cal destacar que eculizumab:

1er Redueix las necessitats transfusionals d'un de cada dos pacients a les 26 setmanes de tractament. Aquests pacients són politransfesos, això no implica la no transmissió prèvia de virus o prions.

2on Millora la qualitat de vida, sobretot en relació als símptomes associats a l'anèmia.

3er Produeix, una reducció del risc relatiu dels episodis tromboembòlics d'un 85%.

4rt Genera un 2% de risc d'infecció meningocòcica, malgrat la vacunació.

5è No hi ha dades de supervivència a llarg termini.

6è Malgrat que a l'estudi TRIUMPH l'objectiu no era la valoració de la reducció del número de TE, sorprèn la variabilitat dels resultats en el grup placebo, abans i després d'iniciar l'assaj clínic, amb valor d'11 i d'1 respectivament.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-Estudi TRIUMPH: tamany de mostra petit i curt període de seguiment: no permet obtenir dades a nivell de supervivència ni seguretat a llarg termini, en una malaltia amb una supervivència promig de 10-15 anys i per a un tractament crònic.

-Estudi SHEPHERD: es tracta d'un estudi no controlat i obert que no permet obtenir dades de supervivència, només de seguretat a llarg termini.

-Estudi E05-001 EMEA: Malgrat permet obtenir dades sobre índex d' accidents TE durant el tractament amb eculizumab, la principal causa de morbi-mortalitat en pacients HPN, i dóna les primeres dades de seguretat a llarg termini, no aporta dades sobre supervivència.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- L'avaluació per altres institucions sanitàries al nostre àmbit (ICO, *Comité Actualización Guía farmacoterapéutica Andaluza*) mostren al fàrmac com eficaç però molt poc cost-efectiu.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Considerant el mecanisme d'acció d'eculizumab, els principal efectes adversos que es poden esperar són: reaccions immunològiques, tipus reaccions post-infusió i desenvolupament d'anticossos, infecció, especialment per meningococ, hemòlisi després de la suspensió del tractament i alteracions hematològiques.

El efectes més freqüents descrits als assaigs clínics són: cefalea, nasofaringitis, nàusees, mialgia, fatiga i infecció pel virus de l'herpes simple. Aquests efectes s'han notificat a 5 de cada 100 pacients tractats. A la taula III es mostra l'anàlisi combinat dels estudis TRIUMPH i SHEPHERD, respecte als efectes adversos molt freqüents ($\geq 10\%$) i freqüents (5-10%) causats per eculizumab d'intensitat lleu i moderada.

Taula III

Efectes Secundaris	Molt freqüents (>1/10)	Freqüents (5/100-1/10)
Infeccions i Infestacions	Urinàries Nasofaringitis Vies Respiratòries Altes	Respiratòries VHS Sinusitis Víriques Gastroenteritis
Alteracions Psiquiàtriques		Insomni
Alteracions SNC	Mareig Cefalea	
Alteracions Respiratòries, Toràciques i Mediastíniques		Epistaxi Dolor Faringolaringeal Tos
Alteracions Gastrointestinals	Diarrea Nàusees	Vòmits Dolor Abdominal Dolor Abdominal Superior Constipació
Alteracions Dermatològiques i Subcutànies		Exantema Pruït
Alteracions Musculars i de Teixit Connectiu	Mal d' Esquena Artràlgia	Miàlgia Mal d'Extremitats Rampes
Alteracions Generals i Alteracions en Lloc d'Administració	Pirèxia	Malaltia Pseudogripal Fatiga
Lesions Traumàtiques, Intoxicacions i Complicacions de Procediments Terapèutics	Contusió	

Pel que fa als efectes secundaris greus, en l'estudi TRIUMPH un total de 13 pacients varen presentar efectes secundaris greus que varen requerir hospitalització: 4 pacients del grup eculizumab, amb 5 efectes secundaris greus: hemòlisi, abscess (braç esquerra), cefalea, embaràs i exacerbació d' HPN. Al grup placebo, 9 amb 14 efectes secundaris greus: anèmia, neutropènia (2), constipació, cel·lulitis, fol·liculitis, infecció viral, deshidratació, cefalea, dolor abdominal, dolor abdominal superior i exacerbació d' HPN (3).

En quant als efectes adversos greus cal destacar:

Reaccions immunològiques. En l'estudi TRIUMPH hi ha una major proporció d'efectes secundaris a las 24h post-infusió en el grup Ecu vs Plac (79,1% vs 65,9%) i també durant les 48 hores post-infusió (86,0% vs 70,5%, respectivament).

Immunogenicitat. S'han detectat títols molt baixos d'anticossos anti eculizumab amb una freqüència semblant a la trobada en pacients tractats amb placebo (3,4% vs 4,8%). No s'ha descrit relació entre aquests anticossos i resposta clínica o efectes secundaris.

Infeccions: En l'anàlisi global d'utilització d'eculizumab, cal destacar que s'han reportat 3 casos d'infeccions per meningococ, 1 en un pacient no HPN i no vacunat, i 2 en dos pacients HPN vacunats. Segons aquestes dades, la vacunació anti meningococ, mínim 2 setmanes abans d'iniciar el tractament, s'estableix com a obligatòria per a qualsevol pacient que hagi de rebre tractament amb aquest fàrmac. Es recomana la utilització de vacunes tetravalents conjugades. No obstant, cal tenir present, que aquesta vacunació no implica la protecció del 100% dels pacients davant aquest efecte secundari greu.

Hemòlisi post suspensió del tractament. Es recomana que els pacients que discontinuen el tractament, es controlin els signes i símptomes d'hemòlisi intravascular greu, mitjançant augments de la concentració sèrica de LDH superior a la concentració basal prèvia al tractament.

Alteracions hematològiques. Fins al moment, no s'ha detectat l'aparició de tumors secundaris. No obstant, tenint en compte que es tracta d'un fàrmac nou, destinat a una utilització crònica, i cal estar pendent del seu potencial carcinogènic, especialment a nivell hematològic.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Veure fitxa tècnica disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/soliris/H-791-PI-es.pdf>

6. ÀREA ECONÒMICA

Cost Tractament Eculizumab	
Preu Unitari (PVL+IVA)	Soliris® 300mg Vial: 4.450 €
Posologia	- Fase inicial: 1a-4a set: 600mg IV/setmana - 5a set: 900 mg IV - Fase manteniment: 900mg IV/15 dies
Cost fase inicial (5 set)	48.950 €
Cost Manteniment (1er any)	293.700 €
Cost 1er any	342.650 €
Cost anys posteriors	320.400 €

*No s'han considerat els costos de la vacunació meningocòccica

Estimació nº pacients/any candidats al tractament en l'hospital: amb un número de pacients candidats a l'any és de 2-3, aproximadament.		
Nº Pacients/any	Cost Incremental	Impacte Econòmic
2-3	685.300-1.027.950 €	685.300-1.027.950 €

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Eculizumab mostra una eficàcia sobre diferents paràmetres avaluats en pacients amb HPN a tots els assaigs clínics realitzats: millora dels marcadors bioquímics (LDH, Hemoglobina), reducció de les necessitats de transfusions i millora de la qualitat de vida. Malgrat que a l'estudi E05-001 dona com a resultat una reducció del risc relatiu dels episodis TE d'un 85%, cal remarcar que l'anàlisi de les dades a l'estudi pivotal del nombre dels episodis TE, dona uns resultats d'1 al grup placebo i cap al grup eculizumab. No hi ha dades de supervivència ni seguretat a llarg termini, i el cost del tractament és altíssim, més de 320.400€ per pacient i any, sense demostrar un augment de la supervivència.

Amb aquestes dades i considerant que es tracta de una nova línia de tractament farmacològic per a una malaltia molt rara i amb una eficàcia qüestionable, la decisió d'incloure o no eculizumab depèn fonamentalment de la capacitat pressupostària de l'Hospital Vall d'Hebron i/o del Sistema Nacional de Salut.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica Soliris®. www.agemed.es
2. Informe EPAR Soliris® EMEA 2007. www.emea.com
3. Eculizumab. www.fda.gov
4. Hillmen P i cols. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350 (6):552-9.
5. Hill A i cols. Sustained response and long-term safety of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2005;106(7):2559-65.
6. X03-001. Informe EPAR Soliris® EMEA 2007.
7. Hillmen P i cols. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355:1233-43.
8. Brodsky RA i cols. Multicenter Phase III Study of the Complement Inhibitor Eculizumab for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2008; 111(4):1840-47.
9. Hillmen P i cols. Effect of the Complement Inhibitor Eculizumab on Thromboembolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2007;110:4123-28.
10. Documento de Evaluación del Medicamento. El valor de Soliris® en el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN). Alexion Pharmaceuticals.
11. Informe GENESIS. Eculizumab. Institut Català d'Oncologia. Abril 2008.
12. Davis J. Eculizumab. Am J health Syst Pharm 2008; 65 (1): 1609-15