

Everolimus

Actualització en trasplantament hepàtic

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 11/10/2007 Codi: 16/07

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

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXX

Servei: Trasplantament Hepàtic

Justificació de la sol·licitud: millor control de la monitorització farmacocinètica comparat amb sirolimus

Data recepció de la sol·licitud: 09/03/2007

Autors: Juan Carlos Juárez, Eva Hernandez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: everolimus

Nom comercial: Certican®,

laboratori: Novartis

Grup terapèutic: L04A Inmunosupresors selectius

Via d'administració: oral

Dispensació: Recepta Mèdica.

Via de registre: Centralitzat EMEA

Taula I

Presentacions i preu	Envàs de x unitats	Cost / envàs PVP €	Cost per unitat PVP €
Certican® 0.1 mg	60 comprimits	46	0,76
Certican® 0.25 mg	60 comprimits	115	1,9
Certican® 0.5 mg	60 comprimits	230	3,8
Certican® 0.75mg	60 comprimits	345	5,75

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

Inhibidor de la proliferació cel·lular, anàleg de sirolimus. Produeix una inhibició de l'expansió clonal de les cèl·lules T activades per antígens a la fase G1 del cicle cel·lular. A nivell molecular aquest fàrmac forma un complex amb la proteïna citoplasmàtica FKBP-12 que s'uneix a la mol·lècula diana de la rapamicina en mamífers (mTOR).

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA: Profilaxis de rebuig d'òrgans en malalts adults amb baix i/o moderat risc immunològic, sotmesos a un trasplantament renal o cardíac alogènic, en combinació amb ciclosporina i/o corticoesteroides.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Es recomana una dosi inicial de 0.75mg dues vegades al dia, tan aviat com sigui possible després del trasplantament, amb o sense aliments, al mateix temps que la ciclosporina.

La dosi s'ha de monitoritzar-se per arribar a concentracions vall entre 3 i 8 ng/ml. La dosi de ciclosporina es reduirà en la fase de manteniment per millorar la funció renal.

3.4 Farmacocinètica.

Absorció: T_{max}= 1-2h després de l'administració oral. Els greixos disminueixen l'AUC i la C_{màx} entre un 16-60% . Aquest fàrmac arriba al estat d'equilibri estacionari als 4 dies, amb un interval terapèutic de 3-8 ng/L.

Distribució: Unió a proteïnes plasmàtiques del 74 %, V_d= 342 ± 107 L en pacients amb trasplantament renal estable.

Metabolisme: isoenzime CYP3A4 i glicoproteïna P. Els metabolits no presenten activitat immunosupresora. La t_{1/2} es de 28 ± 7h

Excreció: majoritàriament per femta.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Taula II

	Sirolimus	Everolimus
Posologia	2 mg/ 24h	0,75 mg/12 h
Farmacocinètica	T _{1/2} = 60 h, major dificultat per l'establiment de la dosi òptima	T _{1/2} =28h, major facilitat en la dosificació.
Indicacions	Trasplantament renal	Trasplantament renal i cardíac

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Destaquen dos estudis publicats recentment (Taula III) i un grup d'assaigs encara no publicats amb aquesta indicació (taula IV)

4.2. Resultats dels assaigs clínics

Taula III

Estudi	Nº de malalts	Tractament	Resultats
Levy G et al	199	Evr, en diferents dosis combinat amb ciclosporina i prednisona, comparat amb placebo més ciclosporina i prednisona 12 mesos de duració	Menor incidència de rebuig al grup Evr. Efectes adversos majors amb les dosis més altes de Evr
Gomez-Camarero et al	10 amb neoplàsies post trasplantament hepàtic	Evr 1,5 mg/24h comparat amb una cohort històrica sense EVr	Augment de la supervivència significativa. Sense rebuig del fetge

Taula IV

Estudi	Nº de malalts	Tractament	Resultats
Antoniou et al	4	De novo Evr 1,5 mg/24h + ms+pd. Seguiment 6-12 mesos Substitució de Ciclosporina A o FK a Evr 1,5 mg/12h + ms+pd per enfermetat neoplàsica i/o cirrosis	Funció hepàtica casi normalitzada
Kern M et al Congress American Trasplant Congress 2007	25	Substitució de Ciclosporina A o FK a Evr 1,5 mg/24h per nefrotoxicitat, rebuig i diarrea. Avaluació de 7,8 mesos	Funció renal millorada en el 69% dels pacients. 3 pacients van suspendre el tractament per proteinúria i reaccions al·lèrgiques
Gyori et al American Trasplant Congress 2007	42	Evr 1,5 mg/ 24, 6 mesos en pacients tractats de novo. Avaluació de la funció renal, colesterol, triglicèrids i hemograma	Funció renal sense canvis, augment de les concentracions de Colesterol i sense canvis a la resta de paràmetres.

5.- AVALUACIÓN DE LA SEURETAT

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

Els efectes adversos són semblants a sirolimus. La nefrotoxicitat pot incrementar-se si s'administra la ciclosporina a dosis plenes. Principalment destaca: hipercolesterolèmia (32 %) i hipertrigliceridèmia (fins un 7.8%). També s'ha notificat leucopènia, trombocitopènia, alteracions hepàtiques, hipokalèmia, y la possibilitat de retard de la cicatrització de ferides quirúrgiques, en una proporció de 1-10% dels pacients tractats.

El desenvolupament de limfoma o malaltia limfoproliferativa s'ha produït en l'1.4% dels pacients tractats amb la combinació d'immunosupresors. Les neoplàsies de la pell s'han produït en un 1.3%, i altres neoplàsies en un 1.2 %.

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Interaccions: Destaquen les interaccions per la metabilització de l'everolimus mitjançant l'isoenzim CYP3A4 i com a substrat de la glicoproteïna P, interaccionant amb fàrmacs inhibidors i inductors d'aquest isoenzim,: ciclosporina, rifampicina, atorvastatina, fluconazol, eritromicina, verapamil, nicardipín, diltiazem, nelfinavir, amprenavir, indinavir, efavirenz, nevirapina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoïna i espècies vegetals com l' hipèric.

Posologia en insuficiència hepàtica :

En pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada, la dosis d'everoliums s'hauria de reduir a la meitat, i llavors monitoritzat per aconseguir concentracions terapèutiques apropiades.

6. AREA ECONÒMICA

Taula V

	Dosis diària	Cost diari (PVP, €)	Cost mensual (PVP, €)
Everolimus	0.75 mg/12h	13,28	398,40
Sirolimus	2 mg/24h	9,33	279,90

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

A la taula VI es resumeixen les analogies i diferències entre ambdós inhibidors de la mTOR

Taula VI

	Everolimus	Sirolimus
Mecanisme d'acció	Igual	Igual
Farmacocinètica	T _{1/2} = 28h (molt variable)	T _{1/2} = 60 h (molt variable)
Indicacions aprovades	Tr. Renal Tr. Cardíac Combinat amb ciclosporina i corticoides Tr. Hepàtic: ús compassiu	-Tr Renal -Combinat amb ciclosporina i corticoides - Pot administrar-se com teràpia de manteniment amb corticoides, si es suprimeix la ciclosporina progressivament - Tr Hepàtic ús compassiu
Tècnica analítica per la monitorització terapèutica	Immunoassaig de fluorescència polaritzada (FPIA), semiautomatitzat en sèrum Monitorització : 3er dia	Enzim immunoassaig de micropartícules (MEIA) semiautomatitzat, en sang total Monitorització: 5é dia
Perfil de efectes adversos	igual	Igual
Interaccions	Semblants	Semblants

En general, els inhibidors de la mTOR, es consideren com una alternativa de 2^a, 3^a línia en situacions de toxicitat o fracàs terapèutic dels fàrmacs anticalceurínics. Everolimus presenta poques diferències respecte a sirolimus, destacant principalment que presenta com avantatge una major facilitat per titular la dosi, degut a la T_{1/2} més curta i el menor temps per arribar al estat d'equilibri estacionari, ho que permet monitoritzar abans que sirolimus

Des de el punt de vista d'evidència hi han sèries de casos i algun assaig clínic que mostra l' everolimus com una alternativa als anticalceurínics en pacients amb trasplantament hepàtic i en poblacions de malalts trasplantats amb neoplàsies posteriors.

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

Everolimus, malgrat presenta poques diferències amb sirolimus, pot ser una alternativa en alguns pacients, per lo que podria considerar-se la seva utilització de forma protocolitzada amb recordant que encara no té la indicació al trasplantament hepàtic.

8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1- Ficha Técnica de Certican®.
- 2- Gyori et al. Everolimus in Liver Transplantation. ATC 2007
- 3- Kern et al. Efficacy and Safety of Everolimus in Liver Transplant Recipients. ATC 2007.
- 4- Antoniou et al. De Novo Use of mTOR inhibitor everolimus in combination with mycophenolate sodium or mycophenolate mophetil and early replacement of CNIs after orthotopic liver transplantation by this combination. ATC 2007
- 5- Kovaric, JM. et al. Pharmacokinetics of an Everolimus-Cyclosporine Immunosuppressive Regimen Over the First 6 Months After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 2003; 3: 606-613.
- 6- Chapman, TM: Everolimus. Drugs TM 2004; 64(8): 861-872.
- 7- Levy G, Schmidli H, Punch J et al Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. Liver Transpl. 2006 12(11):1640-8.
- 8- Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon et al Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. Transplantation.2007;84(6):786-91.
- 9- Everolimus. Greffes: pas mieux que le sirolimus. Rev prescrire 2005; 25 (261): 340.