

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: **EVEROLIMUS**

Forma farmacéutica solicitada

Comprimidos para administración vía oral.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Certican®

Fabricante: Novartis Farmacéutica S.A.

Presentaciones: (1,2)

PRESENTACIONES	VÍA	C.N.
Certican ® (0,25 mg 60 comprimidos)	oral	8732241
Certican ® (0,25 mg 60 comprimidos dispersables)	oral	8743476
Certican ® (0,50 mg 60 comprimidos)	oral	8753932
Certican ® (0,75 mg 60 comprimidos dispersables)	oral	8774722
Certican ® (0,10 mg 60 comprimidos dispersables)	oral	8803101

Indicación para la que se solicita (2)

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunológico bajo o moderado que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico. Servicio de Nefrología.

Fecha de elaboración del informe

Mayo 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

- Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética (2)

Grupo terapéutico: L04AA 18 Inmunosupresores selectivos

Descripción farmacológica: Everolimus es un inhibidor de la señal de proliferación, que inhibe la expansión clonal de las células T activadas por antígenos, lo cual es mediado por interleukinas específicas de las células T, p.ej. interleukina-2 e interleukina-15. Everolimus inhibe una vía de señalización intracelular que se activa con la unión de estos factores de crecimiento de las células T a sus respectivos receptores.

A nivel molecular, everolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12. En presencia de everolimus se inhibe la fosforilación de la p70 S6 cinasa, estimulada por el factor de crecimiento. Como la fosforilación de la p70 S6 cinasa está bajo el control del FRAP (también denominado m-TOR), este hallazgo sugiere que el complejo everolimus-FKBP-12 se une al FRAP y por lo tanto, interfiere con su función. El FRAP es una proteína reguladora clave que gobierna el metabolismo, crecimiento y proliferación celular; la inhibición de la función del FRAP explica la detención del ciclo celular causada por everolimus.

El efecto del everolimus no está restringido a las células T. En general inhibe la proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento, tanto de células hematopoyéticas como no hematopoyéticas (ej. células del músculo liso vascular).

Posología:

El tratamiento con everolimus debe iniciarse y mantenerse bajo la dirección de médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante de órganos, y que además tengan la posibilidad de monitorizar los niveles de everolimus en sangre total.

Adultos: Se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día para la población general de pacientes con trasplante de riñón y corazón, administrados tan pronto como sea posible después del trasplante. Debe administrarse siempre por vía oral, dividida en dos dosis, ya sea con o sin alimentos, pero siempre del mismo modo y al mismo tiempo que ciclosporina para microemulsión.

Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua y no partirse antes de usar. Para los pacientes que no puedan tragar también se dispone de Certican[®] en comprimidos dispersables.

Se puede requerir ajustes en la dosis según los niveles sanguíneos alcanzados, tolerabilidad, respuesta individual, cambio en la medicación concomitante y situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse a intervalos de 4-5 días.

Niños y adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia en niños y adolescentes. La información disponible en pacientes pediátricos con trasplante renal es reducida.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La experiencia clínica es limitada. No existe diferencia aparente en la farmacocinética de everolimus en estos pacientes.

Pacientes de raza negra: Hay escasa información que indique que los pacientes de raza negra, puedan requerir una dosis mayor de everolimus para alcanzar una eficacia similar a la de los pacientes de otras razas. Actualmente, los datos son insuficientes para proporcionar recomendaciones específicas.

Pacientes con insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se deberán monitorizar estrechamente los niveles valle de everolimus en sangre total. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh A o B) deberá reducirse la dosis a la mitad si se producen dos de los siguientes casos: bilirrubina >34 micromol/L (>2 mg/dl), albúmina <35 g/L ($<3,5$ g/dl) o tiempo de protrombina $> 1,3$ INR (prolongado >4 segundos). Las posteriores titulaciones de la dosis deberán estar basadas en la monitorización terapéutica del fármaco. Everolimus no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave (Child-Pugh C).

Monitorización Terapéutica del Fármaco: Se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles terapéuticos de everolimus en sangre total. Se ha observado que los pacientes que alcanzan niveles valle de everolimus en sangre total $\geq 3,0$ ng/ml, tienen una menor incidencia de rechazo agudo. El límite superior recomendado del margen terapéutico es de 8 ng/ml. No se ha estudiado la exposición por encima de 12 ng/ml.

Es especialmente importante monitorizar las concentraciones sanguíneas de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática, durante la administración concomitante de inductores e inhibidores potentes del CYP3A4, cuando se cambia de formulación y/o si la dosis de ciclosporina se reduce notablemente. Las concentraciones de everolimus pueden ser ligeramente inferiores tras la administración de los comprimidos dispersables.

Los ajustes en la dosificación deberían estar basados en los niveles valle obtenidos durante más de 4-5 días después del cambio de dosificación anterior. Existe una interacción de ciclosporina sobre everolimus, por lo tanto, los niveles de everolimus pueden disminuir si la exposición a la ciclosporina se reduce notablemente (es decir, concentración valle de ciclosporina <50 ng/ml).

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante renal: everolimus no debe utilizarse a largo plazo junto con dosis plenas de ciclosporina. En los pacientes con trasplante renal tratados con everolimus, una reducción en la exposición a la ciclosporina mejora la función renal. La reducción de la dosis de ciclosporina debe iniciarse 1 mes después del trasplante.

Se recomiendan los intervalos de exposición a la ciclosporina (concentraciones sanguíneas de ciclosporina determinadas 2 horas después de la administración de la dosis) de:

Semanas 0-4	1000-1400 ng/ml
Semanas 5-8	700-900 ng/ml
Semanas 9-12	550-650 ng/ml
Semanas 13-52	350-450 ng/ml

Para minimizar el riesgo de un fallo en la eficacia es importante asegurarse que tanto los niveles de everolimus como los de ciclosporina no desciendan por debajo del margen terapéutico inmediatamente después del trasplante.

Antes de reducir la dosis de ciclosporina debe comprobarse que las concentraciones valle de everolimus en sangre total en estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml. Si los pacientes no toleran una reducción de la exposición a la ciclosporina, se deberá considerar si se continúa con la administración de everolimus.

Recomendación de la dosis de ciclosporina en trasplante cardíaco: Los pacientes con un trasplante cardíaco en fase de mantenimiento deben recibir dosis reducidas de ciclosporina, al nivel que toleren, con el fin de mejorar su función renal. Si el deterioro de la función renal es progresivo o si el aclaramiento de creatinina calculado es < 60 ml/min, deberá reajustarse la pauta de tratamiento. En pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina puede basarse en los niveles valle de ciclosporina en sangre.

En trasplante cardíaco, existen datos limitados con respecto a la dosis de everolimus con concentraciones valle de ciclosporina por debajo de 175 ng/ml en los primeros 3 meses, por debajo de 135 ng/ml hasta los 6 meses y por debajo de 100 ng/ml después de los 6 meses.

Antes de reducir la dosis de ciclosporina debe comprobarse que las concentraciones valle de everolimus en sangre total en estado estacionario son iguales o superiores a 3 ng/ml.

Farmacocinética:

Absorción: Después de la dosis oral, las concentraciones máximas de everolimus se alcanzan entre 1 y 2 h después de la dosis. Las concentraciones sanguíneas de everolimus son proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 0,25 a 15 mg en pacientes trasplantados. La biodisponibilidad relativa de los comprimidos dispersables comparada con la de los comprimidos es de 0,90 (90% CI 0,76-1,07) basándose en el cociente del AUC. *Efecto del alimento:* La C_{max} y el AUC de everolimus se reducen en un 60% y un 16% cuando la formulación en comprimidos se administra con una comida rica en grasas. Para minimizar la variabilidad, se recomienda tomar Certican bien con o sin alimentos pero siempre del mismo modo.

Distribución: La relación sangre/plasma de everolimus es dependiente de la concentración, oscilando entre el 17% y el 73% en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El volumen de distribución asociado con la fase final (Vz/F) en los pacientes con trasplante renal de mantenimiento es de 342 ± 107 L.

Metabolismo: Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y glicoproteína P. Las principales vías metabólicas identificadas en el hombre fueron monohidroxilaciones y O-dealquilaciones. Se formaron dos metabolitos principales por hidrólisis de la lactona cíclica. Everolimus fue el principal componente circulante en sangre. Ninguno de los metabolitos principales contribuye significativamente a la actividad inmunosupresora de everolimus.

Excreción: Después de una dosis única de everolimus radiomarcado a pacientes trasplantados que recibieron ciclosporina, la mayoría (80%) de la radiactividad se recuperó de las heces y sólo una pequeña cantidad (5%) se excretó en orina. El fármaco original no se detectó ni en orina ni en heces.

Farmacocinética en estado estacionario: La farmacocinética fue comparable para los pacientes con trasplante de riñón y corazón que recibieron everolimus dos veces al día simultáneamente con ciclosporina para microemulsión. El estado estacionario se alcanzó al 4º día con una acumulación en los niveles sanguíneos de 2 a 3 veces en comparación con la exposición después de la primera dosis. La T_{máx} se alcanzó de 1 a 2h después de la dosis. La exposición a everolimus permanece estable con el tiempo en el primer año postrasplante. El aclaramiento oral (CL/F) es de 8,8 l/h (27% de variación interpaciente) y el volumen de distribución central (V_c/F) es de 110 L (36% de variación interpaciente). La variabilidad residual en las concentraciones sanguíneas es del 31%. La semivida de eliminación es de 28 ± 7 h.

Farmacocinética en situaciones especiales:

Insuficiencia hepática: El AUC de everolimus se incrementó en un promedio de 2 veces en 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada comparado con 8 voluntarios sanos. El AUC presentó una correlación positiva con la concentración de bilirrubina sérica y con la prolongación del tiempo de protrombina y una correlación negativa con la concentración de albúmina sérica. El AUC de everolimus tendía a ser mayor que la de los voluntarios sanos si la bilirrubina era >34 micromol/l, el tiempo de protrombina era $>1,3$ INR (prolongado 4 seg.) y/o la concentración de albúmina era <35 g/l. No se ha evaluado el impacto de la insuficiencia hepática grave pero es probable que el efecto sobre el AUC de everolimus sea igual o mayor comparado con la insuficiencia moderada.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal postrasplante no afectó a la farmacocinética del everolimus.

Pediatría: El CL/F de everolimus incrementó de forma lineal con la edad del paciente (1 a 16 años), área de superficie corporal ($0,49$ - $1,92$ m²) y peso (11-77 kg).

Ancianos: En adultos (el intervalo de edades estudiado fue de 16-70 años) se estimó una reducción limitada en el aclaramiento oral de everolimus de un 0,33% por año. No se considera necesario un ajuste de la dosis.

Etnicidad: Basándose en un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es, en promedio, 20% más elevado en pacientes trasplantados de raza negra.

Relación exposición-respuesta: La concentración valle media de everolimus durante los primeros 6 meses postrasplante estuvo relacionada con la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia y con la trombocitopenia, en pacientes con trasplante de riñón y corazón.

Trasplante de riñón:					
Nivel valle (ng/ml)	≤3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Libre de rechazo	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	10%	9%	7%	14%	17%
Trasplante de corazón:					
Nivel valle (ng/ml)	≤3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Libre de rechazo	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (<75 x 10 ⁹ /l)	5%	5%	6%	8%	9%

- Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos: (4)

Everolimus es un análogo de rapamicina (sirolimus) con actividad inmunosupresora y antiproliferativa. Everolimus interrumpe la activación de los linfocitos T inducida por antígenos (presentes en el órgano trasplantado) que conduce a su proliferación (mediada por interleucinas como IL-2 e IL-5, fundamentalmente) limitando la respuesta del sistema inmunológico frente a los antígenos presentes en el órgano trasplantado.

El fármaco se une a una proteína citosólica específica (FKBP-12) con la forma un complejo. Este complejo es capaz de unirse, a su vez, a un factor conocido como FRAP o mTOR, el cual regula funcionalmente el proceso de fosforilación de un enzima de tipo cinasa que resulta crítico para el ciclo celular (*p70 S6 cinasa*). El efecto inhibitor resultante se traduce en un bloqueo del ciclo celular en fase G1, impidiendo, de este modo, la proliferación celular.

Indicaciones: (2)

Está indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con bajo a moderado riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico. Certican[®] debe utilizarse en combinación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones: (2)

Certican[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: (2)

- Certican[®] no se ha estudiado de forma adecuada en pacientes con elevado riesgo inmunológico.
- Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles valle de everolimus en sangre total en pacientes con alteración de la función hepática.
- No se recomienda la administración conjunta con inhibidores potentes (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voiconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e inductores potentes (p.ej. rifampicina, rifabutina) del CYP3A4, a no ser que el beneficio supere el riesgo. Se recomienda monitorizar los niveles valle de everolimus en sangre total durante la administración con estos inhibidores o inductores y después de su interrupción.
- Mayor riesgo de desarrollar linfomas y neoplasias malignas. Controlar regularmente la aparición de neoplasias de la piel y aconsejar a los pacientes que reduzcan al máximo la exposición a la luz UV y luz solar y que utilicen un filtro solar adecuado.
- Una inmunosupresión excesiva predispone a infecciones, especialmente por patógenos oportunistas. Se han comunicado infecciones letales y sepsis. Se recomendó profilaxis para el Citomegalovirus (CMV) durante los tres meses después del trasplante, principalmente para pacientes de mayor riesgo,
- Redistribución de las grasas y alteraciones metabólicas: el uso de Certican[®] con ciclosporina para microemulsión en pacientes trasplantados se ha asociado con un incremento del colesterol y triglicéridos séricos que puede requerir tratamiento. Se deberán monitorizar los lípidos séricos y, si es necesario, tratar con fármacos hipolipemiantes y realizar ajustes adecuados en la dieta. Deberá evaluarse el beneficio/riesgo en pacientes con hiperlipidemia establecida y en pacientes con hiperlipidemia refractaria grave.
- Se recomienda un control regular de la función renal en todos los pacientes. En pacientes con niveles elevados de creatinina sérica, deberá considerarse un ajuste adecuado del tratamiento inmunosupresor, en particular reducción de la dosis de ciclosporina. Precaución cuando se administran con otros fármacos que poseen un efecto perjudicial sobre la función renal.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar este medicamento.
- Embarazo y lactancia: everolimus no debe administrarse a mujeres embarazadas a no ser que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz, durante el tratamiento y durante las 8 semanas posteriores al cese del mismo. Las mujeres que estén tomando Certican[®] no deben amamantar.

- Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento (4)

El nivel de eficacia de everolimus es comparable con el de terapias estándar tales como sirolimus, azatioprina o micofenolato, y su perfil toxicológico es superponible al del sirolimus y controlable relativamente mediante ajustes de la dosis (para reducir la nefrotoxicidad de la ciclosporina, a la que debe ir asociado) o con la adición de otros fármacos (estatinas, para reducir la hiperlipemia producida).

Everolimus ha demostrado un significativo efecto preventivo del rechazo agudo en pacientes trasplantados de riñón, siempre en asociación a ciclosporina. Los porcentajes de fracasos terapéuticos a los seis meses de tratamiento son similares a los obtenidos con tratamiento con sirolimus y otros métodos inmunosupresores selectivos basados en el empleo de ciclosporina (oscilan entre un 15% y un 25%).

La introducción de Everolimus proporcionará una mayor biodisponibilidad oral y una semivida de eliminación más breve que sirolimus ya que es más hidrofílico que éste último. Además también es significativa la menor incidencia de infecciones por citomegalovirus presentada en pacientes tratados con everolimus, en comparación con azatioprina.

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

Dos estudios prospectivos, randomizados compararon la eficacia y seguridad del everolimus a dos dosis (1.5 frente a 3 mg/día) administradas en combinación con dosis optimizadas de ciclosporina (CsA) y corticosteroides en pacientes con trasplante renal *de novo*. La dosis de everolimus fue ajustada a un nivel de concentración mínima de 3 ng/ml.

- *Estudio 1* (A2306): no hubo inducción de la terapia.
- *Estudio 2* (A2307): fue administrado un antagonista del receptor de IL-2, basiliximab (día 0-4).

El principal objetivo fue medir la función renal a los 6 meses medida por el cálculo de la tasa de filtración glomerular (GFR) y calculando el aclaramiento de creatinina o la creatinina sérica a los 6 meses. Los niveles medios de creatinina en el *estudio 1* fueron 133 y 132 $\mu\text{mol/l}$ a los 6 meses en los grupos de 1,5 y 3 mg/día respectivamente y de 130 $\mu\text{mol/l}$ en ambos grupos en el *estudio 2*. El rechazo agudo probado mediante biopsia (BPAR) ocurrió en 25% y en 15.2% de los pacientes en los grupos de 1.5 y 3 mg/día en el *estudio 1* y en el 13.7% y 15.1% en el *estudio 2*. La incidencia de BPAR fue considerablemente mayor en pacientes con una concentración de everolimus < 3 ng/ml en comparación con aquellos pacientes con concentraciones de 3 ng/ml o superiores. En el estudio 2, en los pacientes con niveles >3 ng/ml, la adición de basiliximab no tiene un marcado efecto en el riesgo de BPAR. Sin embargo, la adición de basiliximab disminuye la incidencia de rechazo agudo en aquellos pacientes en los que los niveles terapéuticos de everolimus no superan los 3 ng/ml.

No hay diferencias significativas entre los grupos con respecto a BPAR, pérdida del injerto o muerte y no hay ninguna diferencia entre los grupos en los efectos adversos.

Estos dos estudios demuestran que exposiciones optimizadas a Everolimus y CsA aumentan el balance efectivo de inmunosupresión y función renal. Concentraciones controladas de everolimus y baja exposición a CsA fue efectivo en la prevención de la pérdida del injerto, mientras que los efectos de la función renal fueron similares a las dosis de los tratamientos habituales. (5)

En otro estudio abierto, randomizado y doble ciego se comparó everolimus (1.5 mg y 3.0 mg diarios) con micofenolato de mofetilo (MMF) (2g diarios) durante 12 meses en pacientes que recibieron un trasplante renal de novo y quienes, también, recibían ciclosporina y corticosteroides en régimen de inmunosupresión. (6)

APENDICE 1.

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad (5)

Casi todos los pacientes del *estudio 1* y *2* experimentaron efectos adversos sin diferencias significativas entre grupos con respecto a incidencia o tipo de efectos adversos.

- Las infecciones fue el más común, apareciendo en el 50-60% de los pacientes, con infecciones del tracto urinario y con baja incidencia de infección por citomegalovirus (CMV).
- El efecto adverso hematológico más frecuente fue la anemia, con baja incidencia de leucopenia y trombocitopenia. Neutropenia apareció en un paciente que recibía 1.5 mg/día en cada estudio, y en tres y dos pacientes del grupo que recibían 3 mg/día en los *estudios 1* y *2* respectivamente.
- La incidencia de aparición de diabetes después del trasplante fue del 4% en el grupo de 1.5 mg/día y 5% en el grupo de 3 mg/día en el *estudio 1*; y del 4% y 3% respectivamente en el *estudio 2*.
- Síndrome urémico hemolítico se presentó en tres pacientes que recibían 1.5 mg/día de everolimus y en uno que recibía 3 mg/día en cada estudio.
- En el *estudio 1*, la concentración total de colesterol incrementó desde 4.2 y 3.9 mmol/l de nivel basal a 6.6 y 6.5 mmol/l en el 6º mes para los pacientes que recibían 1.5 y 3 mg/día respectivamente. Para los pacientes en el *estudio 2*, el nivel basal de ambas cohortes era de 4.3 mmol/l y se incrementó a 6.2 mmol/l y 6.1 mmol/l para los grupos 1.5 y 3 mg/día, respectivamente. El patrón del incremento de los niveles de los triglicéridos fue similar. Generalmente, el incremento en colesterol total y triglicéridos se presentó en el 2º-3º mes, y después se estabilizaron los niveles.

El everolimus no es nefrotóxico.

Interacciones: (2)

El everolimus se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4 y en pequeña proporción en la pared intestinal y es un sustrato de la bomba de flujo multifármaco, glicoproteína P (gp-P). Por lo tanto, la absorción y la subsiguiente eliminación del everolimus absorbido sistémicamente, puede estar influenciada por fármacos que afectan al CYP3A4 y/o a la glicoproteína P.

No se recomienda el tratamiento conjunto con inhibidores e inductores potentes de la enzima 3A4.

Los inhibidores de la glicoproteína P pueden disminuir el flujo de everolimus de las células intestinales e incrementar las concentraciones sanguíneas del mismo.

Everolimus *in vitro* fue un inhibidor competitivo del CYP3A4 y CYP2D6, incrementando potencialmente las concentraciones de fármacos eliminados por estas enzimas. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre conjuntamente con sustratos de estas isoenzimas que tengan un estrecho margen terapéutico. Todos los estudios de interacción *in vivo* se realizaron sin la administración concomitante de ciclosporina.

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, pudiendo ser menos efectiva durante el tratamiento con everolimus. Debe evitarse el uso de vacunas de organismos vivos.

5. COSTE

Evaluación económica:

Presentaciones:	PVL (€)
Certican® (0,25 mg 60 comprimidos)	115
Certican® (0,25 mg 60 comprimidos dispersables)	115
Certican® (0,50 mg 60 comprimidos)	230
Certican® (0,75 mg 60 comprimidos dispersables)	345
Certican® (0,10 mg 60 comprimidos dispersables)	46

En el centro disponemos de Rapamune® (sirolimus). En la siguiente tabla se comparan los costes de tratamiento con sirolimus y everolimus.

Fármaco	Dosis	Coste tto./ día
Everolimus	1,5 mg/día*	11,50 ^a
Everolimus	3 mg/día*	23,00 ^a
Sirolimus	2 mg/día*	7,35 ^b
Sirolimus	5 mg/día*	18,35 ^b

*basado en dosis empleadas en ensayos clínicos

a calculado a partir de la presentación de 0.75 mg comprimidos dispersables

b calculado a partir de la presentación de Rapamune® (sirolimus) de 1 mg comprimidos

Es difícil evaluar el impacto económico real, ya que esta medicación es susceptible de ajustes posológicos variables en función de las características de cada paciente.

No se ha tenido en cuenta en esta evaluación el coste del tratamiento asociado con ciclosporina, ni tampoco el gasto que supondría la monitorización de los niveles de everolimus, condición indispensable para su utilización.

6. VALORACIÓN (7)

Una comparación indirecta muestra que el everolimus presenta los mismos riesgos que el sirolimus. Se ve aumentada la nefrotoxicidad de la ciclosporina, lo que obliga a reducir las dosis y a monitorizar regularmente las concentraciones plasmáticas tanto de la ciclosporina como del everolimus.

El everolimus como el sirolimus, tienen elevados riesgos de interacciones medicamentosas siendo destacadas las que se producen con medicamentos utilizados en el trasplante como por ejemplo la ciclosporina y las estatinas.

Después del trasplante renal no fue demostrado por los dos ensayos comparativos disponibles que la asociación de ciclosporina a dosis estándar + corticoide + everolimus sea más eficaz que la asociación ciclosporina a dosis estándar + corticoide + micofenolato. Una comparación indirecta permite concluir que de acuerdo al esquema posológico recomendado por la RCP (resumen de las características), la asociación ciclosporina a dosis rutinaria + corticoide + everolimus no proporciona una mejor eficacia.

El balance beneficio/ riesgo del everolimus no aporta ninguna mejoría con respecto al sirolimus. Sin embargo, el sirolimus sólo está aprobado para su uso durante los primeros meses post-trasplante, mientras que, según algunos autores, everolimus ha sido aprobado para su utilización indefinida combinado con ciclosporina a dosis bajas aunque esto no se puede asegurar con precisión ya que los estudios realizados hasta el momento se han prolongado durante doce meses como máximo.

Podríamos concluir que el everolimus no implica ninguna mejora farmacológica respecto a sirolimus ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. **Certican®**. Acceso a través de www.portalfarma.com
2. Ficha técnica de **Certican®** (everolimus). Novartis Farmacéutica S.A. Última revisión del texto: Marzo de 2004.
3. Drugdex Drug Evaluations. EVEROLIMUS. © 1974 - 2005 Thomson MICROMEDEX. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005. Most recent revision of the everolimus monography: 09/2003. Acceso a través de www.sefh.es
4. Panorama actual del medicamento. Nº 281/Marzo 2005. Nuevos medicamentos comercializados en España. Everolimus. Certican©(Novartis). Acceso a través de www.portalfarma.com/pfarma/homewebp.nsf en Mayo 2005.
5. **Vitko S, Tudesco H, Eris J, et al.** Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004; 4(4): 626-35.

6. **Vitko S et coll.** Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78(10): 1532-1540.
7. « **évérolimus. Greffes: pas mieux que le sirolimus** ». *La Revue Prescrire*. Mayo 2005/ Tomo 25 N°261. Pag. 340-1/340-5.

APÉNDICE 1.

Referencia	Metodología	Nº pacientes	Trat. comparados	Duración	Función Renal a 6 meses		Rechazo agudo comprobado mediante biopsia (BPAR) (%)	Pérdida del injerto (%)	Muerte (%)
					Nº pacientes con Creatinina sérica ≤132 µmol/l (%)	Nº pacientes con Creatinina sérica ≤185 µmol/l (%)			
A2306 (Vitko et.al.)	Abierto, prospectivo, Randomizado	237	Everolimus 1.5 mg/día + CsA* (Di (CsA): 8 mg/kg/día) Everolimus 3 mg/día + CsA* (Di (CsA): 4 mg/kg/día)	6 meses	49	88	25.0	4.5	0
A2307 (Vitko et al)	Abierto, prospectivo, Randomizado	256	Everolimus 1.5 mg/día + CsA*+ Basiliximab[▲] (Di (CsA): 8 mg/kg/día) Everolimus 3 mg/día + CsA* + Basiliximab[▲] (Di (CsA): 4 mg/kg/día)	6 meses	53	89	13.7	1.7	0
Vitko et al.	Abierto, doble ciego, randomizado	588	Everolimus 1.5 mg/día + CsA* Everolimus 3 mg/día + CsA* MMF + CsA*	12 meses	-	-	23.2	4.6	5.2
					-	-	19.7	10.6	4.0
					-	-	24.0	9.2	2.6

* La dosis de ciclosporina fue posteriormente ajustada según datos de farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia de estudios previos.

▲ La dosis de basiliximab fue de 20 mg desde el día 0 (2h antes del trasplante) hasta el día 4, en bolus i.v.