



Eculizumab per al tractament de l'hemoglobinúria paroxismal nocturna

CT19/2009

Març 2009

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Paladio N. Eculizumab per al tractament de l'hemoglobinúria paroxismal nocturna. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, març 2009, Barcelona
Correcció: Isabel Parada
Disseny: Isabel Parada
Dipòsit legal: B.48272-2009

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Eculizumab per al tractament de l'hemoglobinúria paroxismal nocturna

Núria Paladio

ÍNDEX

| | |
|--|----|
| Justificació..... | 5 |
| Antecedents | 6 |
| Eculizumab en hemoglobinúria paroxismal nocturna: eficàcia i seguretat | 9 |
| Annex 1. Metodologia..... | 16 |
| Bibliografia | 17 |

JUSTIFICACIÓ

Aquesta consulta ràpida s'ha elaborat a petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries, Àrea de Serveis i Qualitat del CatSalut dins del marc del Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments d'alta complexitat (PASFTAC) del CatSalut.

L'objectiu d'aquesta consulta ràpida és proporcionar informació general per a la presa de decisions sobre l'estat de coneixement de l'eficàcia / efectivitat i seguretat de la tecnologia d'interès. Ha estat elaborada a partir d'una cerca bibliogràfica limitada amb informació disponible fins a març de 2009.

La metodologia emprada s'adjunta en l'Annex 1.

ANTECEDENTS

1. Descripció de la malaltia

L'hemoglobinúria paroxismal nocturna (HPN) és un trastorn hematològic adquirit i poc freqüent caracteritzat per una hemòlisi intravascular crònica. Clínicament, es defineix per un dèficit de CD59 a la superfície de la membrana cel·lular dels eritròcits causat per una mutació del gen PIG-A en clons de cèl·lules precursors hemopoètiques. En condicions normals, la proteïna CD59 bloqueja la formació del complex terminal del complement i inhibeix l'hemòlisi cel·lular.

D'acord amb The International PNH Interest Group, l'HPN pot classificar-se en tres grups: 1) clàssica, 2) en el context de síndromes que cursen amb insuficiència medul·lar (anèmia aplàstica i anèmia refractària o síndrome mielodisplàstica) i 3) subclínica (Taula 1).

Taula 1. Classificació de l'hemoglobinúria paroxismal nocturna

| Tipus | Taxa d'hemòlisi intravascular ^a | Medul·la òssia | Citometria de flux |
|---|--|---|---|
| Clàssica | Alta (hemoglobinúria macroscòpica freqüent o persistent) | Medul·la cel·lular amb hiperplàsia eritroide i morfologia normal o gairebé normal | >50% de polimorfonuclears amb dèficit de GPI |
| En el context de síndromes que cursen amb insuficiència medul·lar | Lleu a moderada (hemoglobinúria macroscòpica intermitent o absent) | Evidència de síndrome d'insuficiència de medul·la òssia | <30% de polimorfonuclears amb dèficit de GPI |
| Subclínica | No evidència bioquímica d'hemòlisi intravascular | Evidència de síndrome d'insuficiència de medul·la òssia | <1% de polimorfonuclears amb dèficit de GPI detectats per citometria de flux d'alta resolució |

Font: Parker et al., 2009¹

GPI: glicosilfosfatidilinositol

a Basada en hemoglobinúria macroscòpica, concentració de lactat deshidrogenasa sèrica i recompte de reticulòcits.

Clínica i diagnòstic

El curs clínic de l'HPN és variable, amb manifestacions que poden anar de lleus a potencialment fatals². Els signes i símptomes més freqüents inclouen anèmia, fatiga, hemoglobinúria, dolor abdominal, disfunció erèctil en homes i trombosi^{3,4}.

El diagnòstic d'HPN inclou la citometria de flux per identificar poblacions d'eritròcits deficitàries en proteïnes unides a la superfície de la membrana cel·lular a través de grups glucosilfosfatidilinositol. Cal determinar també el percentatge de cèl·lules anormals i identificar poblacions amb diferents graus de dèficit. Els eritròcits que no expressen proteïnes unides a la superfície de la membrana cel·lular a través de grups glucosilfosfatidilinositol s'anomenen HPN III, els que expressen el 10% s'anomenen HPN II i els que tenen expressió normal s'anomenen HPN I⁵. Es recomana realitzar l'estudi en neutròfils per evitar la sobreestimació del nombre de clons afectats ja que els eritròcits són

ràpidament destruïts pel complement. La transfusió recent de concentrats d'hematies (CH) també pot afectar les estimacions¹.

Pronòstic

Els principals factors pronòstic de la malaltia són: trombosi al diagnòstic o durant el seguiment, pancitopènia, mielodisplàsia, leucèmia aguda, edat >55 anys al diagnòstic, leucopènia/neutropènia greu al diagnòstic, infecció greu (complicació) i insuficiència renal².

Epidemiologia

S'ha descrit una incidència d'HPN d'1,3 nous casos per milió d'habitants. S'estima que la prevalença a 15 anys al Regne Unit^a és de 16 casos per milió d'habitants². La mitjana d'edat al diagnòstic és de 30-40 anys però pot presentar-se a qualsevol edat. La mediana de supervivència és de 10-15 anys des del diagnòstic, tant en nens com en adults, però prop del 25% dels pacients viuen \geq 25 anys. El 60% dels pacients moren per causes atribuïbles a l'HPN (principalment per trombosi –entre el 29% i 42% als països desenvolupats) o hipoplàsia medul·lar^{2,6}. El 15% dels pacients experimenten remissió clínica espontània si bé els paràmetres de laboratori poden mantenir-se alterats durant anys⁶.

2. Tractament

Les opcions actuals de tractament de l'HPN inclouen: àcid fòlic, suplementes de ferro i eritropoetina per estimular la síntesi d'eritròcits i augmentar els nivells d'Hb, transfusions de CH en pacients amb anèmia greu simptomàtica, anticoagulants cumarínics o heparines de baix pes molecular per prevenir la trombosi venosa, transfusions de plaquetes en pacients amb trombocitopènia greu, corticosteroides per reduir l'hemòlisi i el transplantament al·logènic de moll de l'os (única alternativa curativa) per substituir els clons HPN mutants per altres de sans. Des de l'any 2007 hi ha disponible també l'eculizumab⁷.

Ecuzumab

L'eculizumab és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix a la proteïna del complement C5 humana amb gran afinitat. La seva acció restableix la regulació del complex terminal i impedeix l'hemòlisi intravascular produïda pel complement en pacients amb HPN.

És un fàrmac d'ús hospitalari. Fou aprovat per l'EMEA el mes de juny de 2007 prèvia designació com a medicament orfe (2003). L'informe públic d'avaluació de l'EMEA especifica que el benefici clínic només ha estat demostrat en pacients amb HPN amb antecedents de transfusions.

A Espanya, la seva aprovació ha implicat per a Alexion Pharma disposar d'un Pla de gestió de riscos que inclou:

^a Es desconeix la prevalença exacte de l'HPN. Diversos autors han fet estimacions però aquestes difereixen entre si principalment per la naturalesa heterogènia de la malaltia. Alguns autors inclouen en els càlculs pacients asimptomàtics (pocs clons mutants) mentre que d'altres consideren que sí s'han d'incloure.

- Enviament de Soliris® per part del laboratori fabricant a pacients concrets després que el clínic responsable certifiqui la vacunació de *Neisseria meningitidis* almenys dues setmanes abans de començar el tractament.
- Establiment d'un sistema de targetes de pacients en què s'informa dels riscos associats al tractament i en quins casos és necessari sol·licitar atenció mèdica urgent.
- Establiment d'un sistema de farmacovigilància.

Es troba disponible en vials de 300 mg per a dissolució en 30 ml (concentració 10 mg/ml) que es comercialitza a un preu de 4.450 € (PVL, IVA inclòs) amb el nom comercial de Soliris® (CNM: 659702).

La posologia aprovada en pacients amb HPN inclou una fase inicial de cinc setmanes i una fase de manteniment:

1. Fase inicial:

| | |
|---------------|---------------------|
| Setmanes 1-4: | 600 mg IV c/setmana |
| Setmana 5: | 900 mg IV |
2. Fase de manteniment: 900 mg IV c/15 dies.

L'administració ha de fer-se en perfusió intravenosa de 25-45 minuts. En cas que apareguin efectes adversos es podrà reduir la velocitat d'infusió fins a un màxim de 2 hores. No es pot administrar en bolus. És necessari que els pacients hagin estat vacunats de *Neisseria meningitidis* almenys dues setmanes abans de començar el tractament.

El cost anual de tractament amb eculizumab (només cost directe d'adquisició, PVL IVA inclòs, posologia recomanada) és de 342.650 € durant el primer any de tractament i de 320.400 € els anys posteriors. S'estima que la ràtio cost-efectivitat incremental de l'eculizumab és de 685.300 € per pacient amb concentracions d'Hb estabilitzada i de 668.167€ per pacient independent de transfusions⁸.

ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINÚRIA PAROXISMAL NOCTURNA: EFICÀCIA I SEGURETAT

Un total de 6 assaigs clínics han avaluat l'eficàcia i la seguretat de l'eculizumab (n=195). En concret, 1 estudi pilot de fase II (C02-001 EMEA)⁹; 2 estudis de fase III: estudi TRIUMPH (E02-001)¹⁰ i estudi SHEPHERD (C04-002)¹¹; i 3 estudis d'extensió: estudi E02-001¹², estudi X03-001 (dades no publicades) i estudi E05-001¹³.

El procés de desenvolupament del fàrmac només inclou un estudi aleatoritzat amb cegament doble i comparat amb placebo (n=87)¹⁰. La resta d'estudis són oberts amb una única branca de tractament.

A continuació es presenten les característiques (Taula 2) i resultats principals d'eficàcia dels estudis de fase III TRIUMPH¹⁰ (Taula 3) i SHEPHERD¹¹ (Taula 4) i l'estudi d'extensió E05-001¹³ (Taula 5). Les dades es presenten en forma de taules d'evidència elaborades a partir de la informació disponible en l'informe d'avaluació de l'eculizumab elaborat per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia (abril 2008)^b.

Taula 2. Característiques principals dels estudis

| Característica | TRIUMPH (n=87) | SHEPHERD (n=97) | E05-001 (n=195) |
|-------------------------|--|---|--|
| Autor | Hillmen | Brodsky | Hillmen |
| Any publicació | 2006 | 2008 | 2007 |
| Disseny | Assaig clínic de fase III | Assaig clínic de fase III | Estudi d'extensió (estudis TRIUMPH, SHEPHERD, C02-001, E02-001, X03-001) |
| Característiques estudi | Assignació aleatòria (1:1) (estratificació segons nombre de transfusions en 12 mesos previs) Comparat amb placebo Cegament doble Multicèntric (34 centres) Internacional | Obert Multicèntric | Obert Multicèntric Internacional |
| Objectius principals | Eficàcia i seguretat | Seguretat i eficàcia | Eficàcia |
| Població | Pacients amb HPN | Pacients amb HPN | Pacients amb HPN |
| Criteris inclusió | ≥ 18 anys ≥ 4 transfusions en 12 mesos previs per anèmia o símptomes relacionats amb anèmia ≥ 10% eritròcits HPN III > 100.000/mm ³ plaquetes | ≥ 18 anys Diagnòstic HPN ≥ 6 mesos ≥ 1 transfusions en 24 mesos previs per anèmia o símptomes relacionats amb anèmia o creences personals | Tractament previ amb eculizumab en assaig clínic |

^b Consultable a: http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/eculizumab_17_04_08_def.pdf

| Característica | TRIUMPH (n=87) | SHEPHERD (n=97) | E05-001 (n=195) |
|---|---|---|---|
| | LDH ≥ 1,5 vegades LSN | ≥ 10% eritròcits HPN III > 30.000/mm ³ plaquetes LDH ≥ 1,5 vegades LSN | |
| Criteris exclusió | Hb >10,5 g/dl abans de les transfusions en 12 mesos previs Tractament amb fàrmacs en investigació els 30 dies previs Dèficits del complement TAMO previ Infecció bacteriana activa o historial d'infecció meningocòccica | Tractament amb fàrmacs en investigació els 30 dies previs Recòmpte neutròfils <0,5 x 10 ⁹ /L Dèficits del complement TAMO previ Infecció bacteriana activa o historial d'infecció meningocòccica | — |
| Intervenció i comparador | Vacunació meningocòccica ≥ 2 setm. abans començament tractament Setm. 1-4: eculizumab o placebo 600 mg IV/setm. ± 2 dies; Setm. 5: eculizumab o placebo 900 mg IV ± 2 dies; Setm. ≥6: eculizumab o placebo 900 mg IV/15 dies ± 2 dies (S'admet medicació concomitant) | Setm. 1-4: eculizumab 600 mg IV/setm. ± 2 dies Setm. 5: eculizumab 900 mg IV ± 2 dies Setm. ≥6: eculizumab 900 mg IV/15 dies ± 2 dies | Eculizumab 900 mg IV/15 dies ± 2 dies |
| Variables principals de resultat | Estabilització concentració Hb* Nombre de CH transfosos Efectes adversos (proves de laboratori, electrocardiograma, signes vitals) | Efectes adversos descrits (proves de laboratori, electrocardiograma, signes vitals) Hemòlisi segons l'AUC d'LDH | Índex d'accidents tromboembòlics Hemòlisi segons l'AUC d'LDH |
| Variables secundàries de resultats | Transfusions evitades Hemòlisi segons l'AUC d'LDH Canvi del grau de fatiga segons FACIT-fatigue Canvi de la QdV segons EORTC QLQ-C30 Canvis de l'LDH Trombosi | Canvi del grau de fatiga segons FACIT-fatigue Canvi de la QdV segons EORTC QLQ-C30 Canvis de l'LDH Trombosi Concentració Hb Canvis en els clons HPN d'eritròcits Requeriments de transfusions | Canvi del grau de fatiga segons FACIT-fatigue Canvi de la QdV segons EORTC QLQ-C30 |
| Anàlisi | ITT | ITT | ITT |
| Seguiment | 26 setm. | 52 setm. | 104 |
| Pèrdues | Eculizumab: 2 (embaràs, desplaçament) Placebo: 10 (manca eficàcia) | 1 | No |
| Característiques dels pacients | 40% homes Edat mitjana 38 anys (rang 18-85) | 49,5% homes Edat mitjana 41 anys Temps mitjà des del diagnòstic: 4,9 anys | 485 homes Edat mitjana 42,3 anys |
| Validesa interna | Estudi comparat amb placebo No avaluació independent dels resultats Característiques lleugerament diferents entre grups que afavoreixen lleugerament el grup eculizumab (p>0,05). Les principals diferències (placebo vs. eculizumab) són: Durada mitjana HPN (9,2 vs. 4,3 anys); % pacients amb historial d'anèmia aplàstica o SMD (27,3% vs. 18,7%); | Estudi no comparat No avaluació independent dels resultats | Estudi no comparat |

| Característica | TRIUMPH (n=87) | SHEPHERD (n=97) | E05-001 (n=195) |
|------------------|--|--------------------|---|
| | % pacients amb tractament amb eritropoetina (0 vs. 7%); % pacients amb tractament amb anticoagulants (45,5 vs. 55,8%) | | |
| Validesa externa | Grandària mostral reduïda i seguiment curt | | Permet obtenir dades sobre índex d'accidents tromboembòlics durant el tractament amb eculizumab, principal causa de morbiditat/mortalitat en pacients HPN Permet obtenir dades de seguretat a llarg termini No aporta dades sobre supervivència |

AUC: àrea sota la corba; CH: concentrats d'hematies; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of and Quality of Life Questionnaire; FACIT-Fatigue: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*; Hb: Hemoglobina; HPN: hemoglobinúria paroxismal nocturna; ITT: anàlisi per intenció de tractament; IV: intravenosa; L: litre; LDH: lactat deshidrogenasa; LSN: límit superior de normalitat; setm.: setmana; QdV: qualitat de vida; SMD: síndrome mielodisplàstic; TAMO: transplantament al·logènic de medul·la òssia

* Valor d'Hb mantingut per sobre de la concentració d'Hb a la qual es va administrar la transfusió qualificadora, en absència de transfusions durant el període de tractament

Estudi TRIUMPH¹⁰

Les dades principals d'eficàcia (Taula 3) provenen de l'estudi TRIUMPH de fase III que compara l'administració d'eculizumab (n=43) amb placebo (n=44) dins dels 10 dies després de l'última transfusió de CH.

Al final de l'estudi, 21 pacients del grup eculizumab tenien concentracions d'Hb >7,7 g/dL (en absència de transfusions). No es va observar estabilització de la concentració d'Hb en el grup placebo (p<0,001). Els resultats mostren també que el nombre mitjà de CH transfosos per pacient va ser de 0 en el grup eculizumab i 10 en el grup placebo (p<0,001). El temps mitjà de la primera transfusió va ser significativament menor en el grup eculizumab en comparació del placebo (p<0,001). El 51% dels pacients del grup eculizumab van mantenir-se independents de transfusions de CH enfront del 0% del grup placebo (p>0,001).

Els pacients del grup eculizumab van experimentar un augment de 6,4±1,2 punts en l'instrument FACIT-Fatigue mentre que els del grup placebo van experimentar una disminució de 4,0±1,7 punts. La diferència de 10,4 punts entre els dos grups és significativa (p<0,001). Canvis ≥ 3 punts es consideren clínicament importants. Totes les mesures de qualitat de vida van millorar en els pacients del grup eculizumab.

Taula 3. Resultats d'eficàcia de l'estudi TRIUMPH¹⁰

| Variables avaluades | Placebo (n=44) | Eculizumab (n=43) | p-valor |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---------|
| Objectius principals | | | |
| Pacients amb Hb estabilitzada (a les 26 setmanes) | 0% | 48,8% | <0,001 |
| Nombre mitjà CH transfosos/pacients (durant 26 setmanes) | 10 | 0 | <0,001 |
| Objectius secundaris | | | |
| Pacients independents de transfusions (a les 26 setmanes) | 0% | 51,2% | <0,001 |
| Concentració mitjana LDH (U/L) (a les 26 setmanes) | 2.167 | 239 | <0,001 |
| AUC mitjana LDH (U/L x dia) (a les 26 setmanes) | 411,822 | 58,587 | <0,001 |
| Mitjana Hb lliure (mg/dL) (a les 26 setmanes) | 62 | 5 | <0,001 |
| FACIT-fatiga Millora ≥ 4 punts? | Augment 6,4 \pm 1,2 punts | Disminució 4,0 \pm 1,7 punts | <0,001 |
| Sí | 20,51% | 53,66% | 0,0028 |
| No | 79,49% | 46,34% | |
| EORTC QLQ-C30 | -8,5 | 10,9 | <0,001 |
| Temps mitjà fins a la primera transfusió | 4 setmanes | 24 setmanes | <0,001 |

AUC: àrea sota la corba; CH: concentrats d'hematies; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Quality of Life Questionnaire; Hb: hemoglobina; FACIT-Fatigue: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*; L: litre; LDH: lactat deshidrogenasa; U: unitats

Segons els autors, la reducció de l'hemòlisi intravascular en el grup eculizumab va produir un augment significatiu en els eritròcits HPN tipus III, que van passar d'un valor mitjà inicial de 28,1 \pm 2,0% a 56,9 \pm 3,6% en la setmana 26, comparat amb placebo en què la proporció d'eritròcits HPN tipus III es va mantenir constant. La proporció de granulòcits i monòcits HPN tipus III no va canviar significativament entre ambdós grups.

Un cop finalitzat l'estudi es va observar que l'estabilització de la concentració d'Hb presentava diferències estadísticament significatives en els pacients amb un nombre de transfusions baix o moderat, però no en els de nombre elevat (dades no mostrades).

Es van descriure 4 efectes adversos greus en el grup eculizumab i 9 en el grup placebo però cap no es va considerar relacionat amb el tractament. Els efectes adversos més freqüents descrits en el grup eculizumab van incloure: cefalea, nasofaringitis, nàusees i mal d'esquena. La freqüència d'aparició va ser més elevada que en el grup placebo en tots els casos però les diferències entre grups no són estadísticament significatives.

Estudi SHEPHERD¹¹

Es tracta d'un assaig clínic de fase II l'objectiu principal del qual és avaluar la seguretat i l'eficàcia de l'eculizumab en pacients amb HPN. Atès que es tracta d'un estudi no comparatiu es difícil determinar fins a quin punt els canvis observats són deguts a l'administració del fàrmac en estudi.

Les principals diferències en els criteris d'inclusió de l'estudi SHEPHERD comparat amb l'estudi TRIUMPH guarden relació amb el nombre de transfusions prèvies a la inclusió als estudis (≥ 1 en els 24 mesos previs en l'estudi SHEPHERD enfront de ≥ 4 en els 12 mesos previs en l'estudi TRIUMPH) i la concentració de plaquetes ($>30.000/\text{mm}^3$ plaquetes en l'estudi SHEPHERD en comparació de $>100.000/\text{mm}^3$ en l'estudi TRIUMPH). Aproximadament el 70% dels pacients inclosos en l'estudi SHEPHERD no haguessin completat els criteris d'inclusió de l'estudi TRIUMPH (47% tenien massa poques transfusions, 36% tenien concentracions de plaquetes molt baixes i 125 havien rebut poques transfusions i tenien concentracions de plaquetes baixes).

La majoria d'efectes adversos detectats (96%) van ser lleus o moderats. El 76% es va considerar que no estaven relacionats amb el tractament. Es van descriure dos esdeveniments trombòtics en pacients amb història prèvia de trombosi que no es van relacionar amb l'administració de l'eculizumab. L'efecte advers més freqüent observat en $>10\%$ dels pacients va ser la cefalea (53%). No es van observar diferències en els signes vitals ni els electrocardiogrames.

Es van descriure 44 efectes adversos greus, 7 dels quals es va considerar que podien estar relacionats amb l'eculizumab: pirèxia (2), cefalea (1), distensió abdominal (1), ansietat (1) i alteració de la funció renal (1).

81 pacients van patir com a mínim un episodi infecció (91% lleus o moderades). Es va considerar que el 8,3% de les infeccions podien estar relacionades amb l'eculizumab.

Les mesures d'eficàcia (Taula 4) mostren que l'eculizumab disminueix l'hemòlisi intravascular d'acord amb la disminució de la concentració d'LDH a partir de la primera setmana de tractament. El control de l'hemòlisi intravascular es va traduir en una millora de l'anèmia tal com mostra la disminució dels requeriments de transfusions, que passen de 8 CH per pacient abans del començament del tractament a 0 durant aquest, el fet que el 51% dels pacients siguin independents de transfusions ($p<0,001$), que hi ha un augment de la concentració d'Hb. La fatiga va millorar al cap d'una setmana del tractament i es va mantenir durant tot l'estudi. Es van observar també millores de la qualitat de vida.

Taula 4. Resultats d'eficàcia de l'estudi SHEPHERD

| Variables | Eculizumab (n=97) | p-valor* |
|--|-------------------|----------|
| Nombre mitjà CH transfosos (a les 52 setmanes) | 0 | <0,001 |
| Pacients independents de transfusions | 51% | <0,001 |
| Concentració mitjana LDH (U/L) (a les 52 setmanes) | 269 | <0,001 |
| AUC mitjana LDH (U/L x dia) (a les 52 setmanes) | -632,2 | <0,001 |
| Mitjana Hb lliure (mg/dL) (a les 52 setmanes) | 5 | <0,001 |
| FACIT-Fatiga | 1,14 | <0,001 |

AUC: àrea sota la corba; CH: concentrats d'hematies; dL: decilitre; Hb: hemoglobina; FACIT-Fatigue: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*; L: litre; LDH: lactat deshidrogenasa; U: unitats

* Significació estadística obtinguda en comparació de pretractament enfront de posttractament.

Estudi extensió E05-001 EMEA¹³

L'objectiu principal de l'estudi fou la determinació de l'índex d'accidents tromboembòlics abans i després del tractament amb eculizumab. L'estudi va incloure 195 pacients prèviament inclosos en els estudis TRIUMPH, SHEPHERD, C02-001 EMEA, E02-001 EMEA i X03-001 EMEA, seguits durant 104 setmanes. Els investigadors principals de cada centre van calcular l'índex d'accidents tromboembòlics abans de rebre eculizumab. Els accidents posttractament van ser seguits de manera prospectiva durant els assaigs.

L'estudi mostra que l'índex d'accidents tromboembòlics disminueix de manera significativa amb l'administració d'eculizumab, que passa de 7,37 accidents per 100 pacients anys a 1,07 accidents per 100 pacients anys ($p < 0,001$) (Taula 5). La reducció de l'índex durant la fase posttractament també es va observar en les anàlisis individuals dels diferents estudis.

Taula 5. Resultats d'eficàcia de l'estudi E05-001 EMEA

| | TRIUMPH | SHEPHERD | C02-001 EMEA E02-001 EMEA X03-001 EMEA | E05-001 EMEA Tots els estudis combinats |
|------------------------------------|---------|----------|--|--|
| Pretractament | | | | |
| Pacients (n) | 43 | 97 | 11 | 195 |
| Accidents TE (n) | 16 | 91 | 5 | 124 |
| Pacients anys (n) | 309,0 | 718,3 | 161,7 | 1.683,4 |
| Índex TE (n per 100 pacients-anys) | 5,18 | 12,67 | 3,09 | 7,37 |
| Posttractament | | | | |
| Pacients (n) | 43 | 97 | 11 | 195 |
| Accidents TE (n) | 0 | 2 | 0 | 3 |
| Pacients anys (n) | 21,8 | 96,9 | 34,2 | 281,0 |
| Índex TE (n per 100 pacients-anys) | 0,00 | 2,06 | 0,0 | 1,07 |

TE: tromboembolisme

Resum de resultats

- L'HPN és un trastorn hematològic adquirit i poc freqüent caracteritzat per hemòlisi intravascular crònica. El curs clínic de l'HPN és variable, amb manifestacions que poden anar de lleus a potencialment fatals
- L'eculizumab és un anticòs monoclonal humanitzat. Fou aprovat per l'EMA l'any 2007. El cost anual de tractament amb eculizumab és de 342.650 € durant el primer any de tractament i de 320.400 € els anys posteriors. S'estima que la ràtio cost-efectivitat incremental de l'eculizumab és de 685.300 € per pacient amb concentracions d'Hb estabilitzada i de 668.167€ per pacient independent de transfusions.
- L'evidència científica disponible suggereix que el tractament amb eculizumab disminueix l'hemòlisi i els requeriments de transfusions sanguínies alhora que millora l'anèmia i la qualitat de vida, especialment la relacionada amb el grau de fatiga, en pacients adults amb diagnòstic d'HPN comparat amb placebo.
- L'evidència suggereix també que disminueix l'índex d'accidents tromboembòlics.
- No hi ha evidència que relacioni l'administració d'eculizumab amb la millora de la supervivència.
- L'eculizumab és segur i ben tolerat però l'aparició d'efectes adversos durant la infusió requereix un seguiment estricte dels pacients durant la infusió.

ANNEX 1. METODOLOGIA

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica a MEDLINE/Pubmed fins a març de 2009 a Pubmed/Medline

S'ha revisat i s'han seleccionat les referències bibliogràfiques que s'han considerat més rellevants per elaborar aquesta resposta amb el termini establert de 15 dies. Les publicacions considerades no han estat sotmeses al procés de revisió crítica i valoració de la qualitat.

Com a mesures de l'eficàcia / efectivitat s'han considerat:

1. Estabilització de la concentració d'hemoglobina
2. Nombre de concentrats d'hematies transfosos
3. 3) Qualitat de vida i supervivència global

Com a mesures de seguretat s'han considerat el tipus i freqüència d'efectes adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009;373(9665):759-67.
2. Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. Birmingham (United Kingdom): West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. Department of Public Health and Epidemiology. University of Birmingham; 2008. Report number 69.
3. Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med*. 2008;148(8):587-95.
4. European Medicines Agency (EMA). Soliris. European Public Assessment Report (EPAR) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad maig 2009]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/soliris/soliris.htm>
5. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-709.
6. Hillmen P, Lewis S, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8.
7. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Ipswich (United Kingdom): East Anglia Medicines Information Service. Ipswich Hospital; 2008.
8. Muñoz C, Clopés A. Eculizumab. Informe per a la comissió de farmàcia i terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia; 2008.
9. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350(6):552-9.
10. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
11. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
12. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu