

# ECULIZUMAB

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 17/04/2008

## 3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Eculizumab.

**Nom comercial:** Soliris®.

**Laboratoris:** Alexion Pharma.

**Grups terapèutics:** Immunomodulador. Codi ATC: L04 AA25.

**Condicions de conservació i caducitat:** Nevera (entre 2-8°C) durant 2 anys. Protegir del llum.

**Via d' administració:** Perfusió intravenosa.

**Tipus de dispensació:** A Espanya: Ús hospitalari (UH). A Catalunya: Ús Hospitalari però no ha estat inclòs en el catàleg de facturació pendent de definició de la postura del CatSalut.

**Via de registre:** Centralitzat.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)
Soliris® Vials 300mg (Concentrat per a infusió 10mg/mL 30mL)	1 Vial	659702	4.450 €

## 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

### 4a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **FDA (03/2007)**

Aprovat en el tractament de pacients amb HPN per reduir l' hemòlisi.

➤ **EMEA (06/2007) /Espanya (08/2007)**

Aprovat en el tractament de pacients amb HPN. El benefici clínic de Soliris® per al tractament de l' HPN només ha estat demostrat en pacients amb antecedents de transfusions.

A Espanya, aquesta aprovació ha implicat per Alexion Pharma disposar d'un "**Plan de Gestión de Riesgos**" que inclou:

- Enviament de Soliris® per part del laboratori fabricant a pacients concrets, després que el clínic responsable certifiqui la **vacunació front *Neisseria meningitidis***, almenys 2 setmanes abans d'iniciar el tractament; aquests pacients també hauran de ser revacunats segons les directrius clíniques vigents sobre vacunació.
- Establiment d' un sistema de "**Tarjetas de Paciente**" on s' informa dels riscos associats al tractament i en quins casos és necessari sol·licitar atenció mèdica urgent.
- Realització d'un sistema de **farmacovigilància** per part del laboratori fabricant.

Soliris® va ser designat per la Unió Europea "medicament orfe" des d' octubre/2003.

#### 4b.- Mecanisme d'acció

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

#### 4c.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Posologia recomanada:

- Vacunació meningocòcica mínim 2 setmanes abans: No iniciar el tractament amb Soliris® si el pacient no ha estat vacunat prèviament front *Neisseria meningitidis*, almenys 2 setmanes abans
- Fase inicial:
  - Setmana 1-4: 600mg IV/setmana
  - Setmana 5: 900mg IV
- Fase de manteniment: 900mg IV/15 dies

Administració:

- Extreure la dosi recomanada dels vials concentrats de Soliris®.
- Diluir en SSF o SG5% fins a una concentració final de 5mg/mL (la solució ha de ser transparent i incolora).
- Agitar suament la bossa de perfusió.
- Deixar a temperatura ambient la solució diluïda abans de la seva administració.
- Administrar en perfusió intravenosa de 25-45 minuts.
- Estabilitat química i física de la dilució: 24 hores entre 2-8°C. No és necessària la protecció del llum de la solució diluïda durant l'administració.
- Vigilar el pacient durant una hora post-infusió. En cas d'aparició d'algun efecte advers durant l'administració, caldrà aturar la perfusió o reduir la velocitat, segons criteri mèdic. En cas de reduir la velocitat, la durada total de la perfusió no pot ser superior a 2 hores.

Nens i adolescents: No existeix experiència.

Pacients geriàtrics: Soliris® pot ser administrat en pacients >65 anys. No sembla que calgui adoptar precaucions especials en aquesta població, no obstant l'experiència en aquests casos és encara reduïda.

Insuficiència renal i hepàtica: No s'ha estudiat la seguretat ni l'eficàcia de Soliris® en aquestes poblacions.

#### 4d.- Farmacocinètica

En general, els anticossos humans pateixen la digestió endocítica en les cèl·lules del sistema reticuloendotelial. Es catabolitzen, principalment, per enzims lisosòmics, formant pèptids i aminoàcids més petits.

L'ecuzumab només conté aminòacids naturals i no origina metabòlits actius coneguts.

No s'han realitzat estudis específics per avaluar les vies d'excreció/eliminació hepàtica, renal, pulmonar ni gastrointestinal de Soliris®.

Els paràmetres farmacocinètics estimats de Soliris® després de múltiples dosis administrades a 40 pacients amb HPN varen ser:

- volum promig de distribució de 110,3±17,9mL/kg
- aclariment promig de 0,31±0,12mL/h/kg

- semivida promig d'eliminació d' 11,3±3,4 dies
- inici previst aproximat de l'estat d'equilibri estacionari cap als 49-56 dies

L'activitat farmacodinàmica de Soliris® presenta una correlació directa amb les seves concentracions sèriques, i el manteniment de concentracions mínimes superiors a 35µg/mL provoca un bloqueig pràcticament complet de l'activitat hemolítica en la majoria dels pacients.

Tampoc s'han realitzat estudis formals per avaluar la farmacocinètica de Soliris® en poblacions de pacients especials segons el sexe, origen ètnic, edat (nens o pacients geriàtrics) o insuficiència hepàtica o renal.

#### 4e.- Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques utilitzades en la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Fins al moment, no existeix cap fàrmac específic aprovat per l' HPN. Els tractaments disponibles estan dirigits a pal·liar els símptomes clínics de la malaltia. L' únic tractament curatiu actualment disponible és el transplantament de moll d' ós al·logènic (Al.loTMO).

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques actuals						
Nom	Transfusions CH	Corticoids	Altres Immunosupressors	Anticoagulants Cumarínics o HPBM ± Trombolítics	Eritropoietina ± Suplements Ferro ± Suplements Fòlic	TMO (Preferiblement, Al·lo-TMO)
Posologia	Segons Requeriments	P.ex. Prednisona 60mg/dia OR	P.ex Ig Antitímocítica	Segons Prevenció o Tractament	Segons Anèmia	Segons Edat Pacient, Donant, etc.
Objectiu	Augmentar Nivells Hb* + Supressió Producció Eritròcits Moll d'Ós*	Immunosupressió x Reduir Hemòlisi	Aplàsia Medul·lar	Tromboembolisme	Augmentar Nivells Hb: No recomanables per possible exacerbació d' hemòlisi	Única Opció Curativa

\* Especialment, durant episodis d' hemoglobinúria sostinguda.

## 5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

### 5a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

En la bibliografia revisada relacionada amb l'avaluació d'eficàcia i seguretat d' Eculizumab i HPN s'han trobat un total de 6 assaigs clínics realitzats, amb 195 pacients inclosos, de 13 països diferents:

- 3 Assaigs clínics Fase II:
  - 1 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**
      - N=11 pacients, 12 setmanes
  - 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**
      - N=11 pacients, 52 setmanes
    - **X03-001 EMEA**
      - N=11 pacients, 104 setmanes
- 3 Assaigs clínics Fase III:
  - 1 Assaig clínic pivotal Fase III, d' Eculizumab (Ecu) vs Placebo (Plac):
    - **Assaig pivotal: TRIUMPH (C04-001 EMEA) Hillmen P i cols, N Engl J Med 2006; 355:1233-43**
      - N=87 pacients, 26 setmanes

- o 2 Assaigs clínics posteriors, complementaris a l'assaig pivotal, no controlats amb Plac:
  - **SHEPHERD (C04-002 EMEA)** Brodsky RA i cols, *Blood* 2008; 111(4):1840-47
    - Estudi d'extensió de l'assaig TRIUMPH: N=97 pacients, 52 setmanes
  - **E05-001 EMEA** Hillmen P i cols, *Blood* 2007;110:4123-28.
    - Estudi d'extensió dels 5 estudis anteriors. Actualment, en curs: N=187 pacients, 104 setmanes

### The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

#### **TRIUMPH (Estudi C04-001 EMEA): Hillmen P i cols, N Engl J Med 2006; 355:1233-43**

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, doble-cec, randomitzat, controlat amb placebo. Randomització estratificada tenint en compte el número de CH rebuts durant els 12 mesos previs a l'inici de l'assaig (entre 4-14, entre 15-25 i >25).
    - o Període de mostreig: 2 setmanes
    - o Període d'observació: 12 setmanes
    - o Període de tractament: 26 setmanes
  - **Número de pacients:** 87 pacients (85 pacients varen completar el tractament). (Des d'Agost 2004 fins a Desembre 2005). Participació de 34 hospitals d' EEUU, Canadà, Europa i Austràlia.
  - **Criteris d'inclusió:**
    - o ≥18 anys
    - o pacients amb ≥ 4 transfusions en els 12 mesos previs per anèmia o símptomes relacionats amb anèmia
    - o ≥10% d'eritròcits HPN tipus III, confirmat per citometria de flux
    - o >100.000/mm<sup>3</sup> plaquetes
    - o LDH ≥1,5 vegades el límit superior de normalitat
  - **Criteris d'exclusió:**
    - o pacients amb Hb >10,5g/dL abans de les transfusions en els últims 12 mesos
    - o pacients que haguessin rebut altres fàrmacs investigacionals durant els 30 dies previs
    - o pacients amb deficiència del complement
    - o pacients amb TAMO previ
    - o pacients amb infecció bacteriana activa o historial d'infecció meningocòcica
  - **Branques de tractament:**
    - o **Ecu vs Plac:**
      - **vacunació meningocòcica ≥ 2 setmanes abans d'iniciar el tractament**, tenint en compte que deficiències del complement terminal augmenten el risc d'infecció meningocòcica
      - **fase inicial setmanes 1-4: Ecu o Plac 600mg IV/setmana ± 2 dies**
      - **fase inicial setmana 5: Ecu o Plac 900mg IV ± 2 dies**
      - **fase manteniment: Ecu o Plac 900mg IV/15 dies ± 2 dies**
- Es va permetre la utilització concomitant d'eritropoietines, immunosupressors, corticoides, anticoagulants cumarínics, HBPM, suplementes de ferro i àcid fòlic, assegurant que les dosis fossin constants abans i durant l'estudi.
- **Objectius principals:** Eficàcia i seguretat d'Ecu en pacients amb HPN.
  - **Objectius co-principals:** (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) i (CH) Nombre de CH transfosos durant les 26 setmanes de tractament.
  - **Objectius secundaris:** Transfusions evitades, hemòlisi (mesurada mitjançant la determinació de l'AUC de la LDH durant el tractament), nivell de fatiga (mitjançant la utilització de l'escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatiga (FACIT-Fatiga). Altres variables avaluades varen ser: canvis en la concentració LDH basal, qualitat de vida (QoL) (basant-se en European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)), trombosi, activitat plaquetar, determinació d'òxid nítric (NO) i concentració d'Hb lliure.
  - **Tipus d'anàlisi:** ITT, test Wilcoxon i test Fisher
  - **Pèrdues:**
    - o 2 pacients de la branca Ecu varen abandonar l'estudi prematurament: un per embaràs i l'altre per inconvenients a nivell de desplaçaments al centre d'estudi.
    - o 10 pacients de la branca Plac no varen continuar amb el fàrmac en estudi per manca d'eficàcia, però varen continuar en l'assaig per la seva monitorització.
    - o 85 pacients varen completar el tractament.
    - o Els 12 pacients varen ser inclosos en l'anàlisi final.
- Validesa interna de l'estudi:**
- Estudi controlat amb Plac.
  - No existeix una avaluació dels resultats obtinguts per part d'un comitè d'experts independent.
  - Les característiques basals dels pacients inclosos en ambdós grups varen ser una mica diferents en alguns paràmetres, afavorint lleugerament el grup Ecu. No obstant, sembla que aquestes diferències no varen ser estadísticament significatives segons els autors. Les diferències en els grups Plac vs Ecu varen ser les següents:
    - o Durada promig HPN 9,2 vs 4,3 anys.
    - o % Pacients amb historial d'anèmia aplàsica o SMD 27,3% vs 18,7%.

- % Pacients amb tractament amb eritropoietina 0 vs 7%.
- % Pacients amb tractament amb anticoagulants 45,5 vs 55,8%.

Validesa externa de l'estudi:

- Disseny de l'estudi amb un **petit tamany muestral 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 teòricament crònic.

### **Anàlisi de Resultats d' Eficàcia** **TRIUMPH (C04-001 EMEA)**

Variables Avaluades	Plac N=44	Ecu N=43	P-valor
<b>Objectius Co-Principals</b>			
% Pacients amb EstHb (a les 26 setmanes)	0%	48,8%	p<0,001
Número Promig CH Transfesos/Pacient (durant les 26 setmanes)	10	0	p<0,001
<b>Objectius Secundaris</b>			
% Pacients Independents de Transfusions (a les 26 setmanes)	0%	51,2%	p<0,001
Concentració Promig LDH (a les 26 setmanes) (U/L)	2.167	239	p<0,001
AUC Promig LDH (a les 26 setmanes) (U/L x Dia)	411,822	58,587	p<0,001
Hb Lliure Promig (a les 26 setmanes) (mg/dL)	62	5	p<0,001
FACIT-Fatiga Millora ≥4 punts?		1,12	p<0,001
Sí	20,51%	53,66%	p=0,0028
No	79,49%	46,34%	
EORTC QLQ-C30	-8.5	10.9	p<0,001
Temps Promig Fins a la Primera Transfusió	4 setmanes	24 setmanes	p<0,001

Segons els autors, la reducció de l'hemòlisi intravascular en el grup Ecu 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 Plac es va mantenir constant (35.7%±2.8% a l' inici i 35.5±2.8% en la setmana 26) vs el grup Ecu (p<0.001). 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 en la concentració d' Hb presentava diferències estadísticament significatives en el cas dels pacients estratificats amb número de transfusions baix o moderat, però no en els d' elevat número.

### **Anàlisi d'Estabilització d'Hb segons Estratificació en la Randomització** **TRIUMPH (C04-001 EMEA)**

Estratificació en la Randomització	EstHb	Plac N=44 (%)	Ecu N=43 (%)	P-valor
<b>Total Pacients (N=87)</b>	Sí No	<b>0 100</b>	<b>48,8 51,2</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>4-14 CH (N=30)</b>	Sí No	<b>0 100</b>	<b>80 20</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>15-25 CH (N=35)</b>	Sí No	<b>0 100</b>	<b>29,4 70,6</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>&gt;25 CH (N=22)</b>	Sí No	<b>0 100</b>	<b>36,4 63,6</b>	<b>P=0,090225564</b>

**Anàlisi d'Unitats Transfoses/Pacient segons Estratificació en la Randomització TRIUMPH (C04-001 EMEA)**

Estratificació en la Randomització	Plac N=44	Ecu N=43	P-valor
<b>Total Pacients (N=87)</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>4-14 CH (N=30)</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>15-25 CH (N=35)</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>&gt;25 CH (N=22)</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>p&lt;0,001</b>

**Multicenter Phase III Study of the Complement Inhibitor Eculizumab for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.**

**SHEPHERD (Estudi C04-002 EMEA): Brodsky RA i cols, Blood 2008; 111(4):1840-47**

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, obert
    - o Període de mostreig: 2 setmanes
    - o Període de tractament: 52 setmanes (anàlisi intern pre-fixat: 26 setmanes)
    - o Característiques basals: edat promig 41 anys, durada promig d' HPN de 4,9 anys
  - **Número de pacients:** 97 pacients (Part dels pacients de l'estudi TRIUMPH) (96 varen completar el tractament)
  - **Críteris d'inclusió:**
    - o ≥18 anys i diagnòstic HPN ≥ 6 mesos
    - o pacients amb ≥ 1 transfusió en els 24 mesos previs per anèmia o símptomes relacionats amb anèmia o per creences personals
    - o ≥10% d' eritròcits HPN tipus III, confirmat per citometria de flux
    - o ≥30.000/mm<sup>3</sup> plaquetes
    - o LDH ≥1,5 vegades el límit superior de normalitat
  - **Críteris d'exclusió:**
    - o pacients que haguessin rebut altres fàrmacs investigacionals durant els 30 dies previs
    - o pacients amb recompte absolut de neutròfils < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L
    - o pacients amb deficiència del complement
    - o pacients amb TAMO previ
    - o pacients amb infecció bacteriana activa o historial d'infecció meningocòcica
  - **Branques de tractament:**
    - **Ecu a la posologia recomanada**
  - **Objectius principals:**
    - o Seguretat, basant-se en: efectes secundaris, dades de laboratori, electrocardiograma i signes vitals.
    - o Eficàcia: hemòlisi mesurada mitjançant l' AUC de LDH.
  - **Objectius secundaris:** Eficàcia: canvis en la concentració de LDH basal i qualitat de vida (segons FACIT-Fatiga i EORTC QLD-C30), trombosi, activitat plaquetar, determinació de NO i Hb lliure.
  - **Pèrdues:**
    - o 1 pacient va abandonar el tractament per un efecte secundari no relacionat amb el fàrmac (prolapse de disc intervertebral)
  - **Tipus d'anàlisi:** ITT, test Fisher, models mixtes d'anàlisi
- Validesa interna de l'estudi:
- Estudi no controlat amb Plac.
  - Tampoc existeix una avaluació dels resultats obtinguts per part d'un comitè d'experts independent.
- Validesa externa de l'estudi:
- Estudi amb poca utilitat de cara a l'avaluació d'eficàcia.
  - Tampoc permet obtenir dades a nivell de supervivència.
  - Permet obtenir bàsicament dades de seguretat a llarg termini.

**Anàlisi de Resultats d' Eficàcia SHEPHERD (C04-002 EMEA)**

Variables Avaluades	Ecu N=97	P-valor
<b>Número Promig CH Transfoses (a les 52 setmanes)</b>	<b>0.0</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>% Pacients Independents de Transfusions (a les 52 setmanes)</b>	<b>51%</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Concentració Promig LDH (a les 52 setmanes) (U/L)</b>	<b>269</b>	<b>p&lt;0,001</b>

<b>AUC Promig LDH (a les 52 setmanes) (U/L x Dia)</b>	<b>-632,264</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Hb Lliure Promig (a les 52 setmanes) (mg/dL)</b>	<b>5</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>FACIT-Fatiga</b>	<b>1,14</b>	<b>p&lt;0,001</b>

Els resultats de l'estudi SHEPHERD es basen en la comparació pre vs post-tractament.

### Effect of the Complement Inhibitor Eculizumab on Thromboembolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

**Estudi E05-001 EMEA: Hillmen P i cols, Blood 2007;110:4123-28**

- **Disseny:** Fase III, multicèntric, obert (Extensió dels estudis TRIUMPH, SHEPHERD, C02-001, E02-001 i X03-001)
    - o Període de tractament: 104 setmanes
  - **Número de pacients:** 195 pacients (92 pacients de l'estudi SHEPHERD)
  - **Criteris d'inclusió:**
    - o pràcticament, tots els pacients inclosos en els estudis prèviament descrits
  - **Branques de tractament:**
    - **Ecu a la posologia recomanada**
  - **Objectius principals:** Índex d'accidents tromboembòlics (TE) durant el tractament amb Ecu vs la fase pre-tractament en els mateixos pacients.
  - **Objectius co-principals:** Hemòlisi segons l'AUC LDH.
  - **Objectius secundaris:** Concentració de LDH, qualitat de vida (basant-se en FACIT-Fatiga i EORTC QLQ-C30), trombosi, activitat plaquetar i determinació de NO i Hb lliure.
  - **Tipus d'anàlisi:** ITT
- Validesa interna de l'estudi:
- Disseny d'estudi no controlat.
- Validesa externa de l'estudi:
- Permet obtenir dades sobre índex d' accidents TE durant el tractament amb Ecu, principal causa de morbi-mortalitat en pacients HPN.
  - Permet obtenir dades de seguretat a llarg termini.
  - No aporta dades sobre supervivència.

### **Anàlisi de Resultats d' Eficàcia** **Comparació de l'Índex d' Accidents TE en tots els Estudis HPN-Eculizumab** **Índex Pre vs Post-Tractament Ecu** **E05-001 EMEA**

	TRIUMPH	SHEPHERD	C02-001 E02-001 X03-001	E05-001 Tots els estudis combinats
<b>Pre-Tractament Ecu</b>				
<b>Pacients (N)</b>	<b>43</b>	<b>97</b>	<b>11</b>	<b>195</b>
<b>Accidents TE (N)</b>	<b>16</b>	<b>91</b>	<b>5</b>	<b>124</b>
<b>Pacients Anys (N)</b>	<b>309,0</b>	<b>718,3</b>	<b>161,7</b>	<b>1683,4</b>
<b>Índex TE (N per 100 pacients-anys)</b>	<b>5,18</b>	<b>12,67</b>	<b>3,09</b>	<b>7,37</b>
<b>Post-Tractament Ecu</b>				
<b>Pacients (N)</b>	<b>43</b>	<b>97</b>	<b>11</b>	<b>195</b>
<b>Accidents TE (N)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Pacients Anys (N)</b>	<b>21,8</b>	<b>96,9</b>	<b>34,2</b>	<b>281,0</b>
<b>Índex TE (N per 100 pacients-anys)</b>	<b>0,00</b>	<b>2,06</b>	<b>0,00</b>	<b>1,07*</b>

Es va calcular l'índex d'accidents TE per 100 pacients-anys. \*P<0,001. Dades actualitzades en Novembre 2006.

Aquesta reducció en l'índex de TE durant la fase post-tractament també es va observar en l'anàlisi individual dels diferents estudis.

## 6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 6a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius

El perfil de seguretat de Soliris® en HPN s'ha avaluat en 6 assaigs clínics que varen incloure un total de 195 pacients tractats amb el fàrmac, dels quals, aproximadament, el 70% (138) varen rebre tractament durant un mínim de 26 setmanes i, aproximadament, el 20% varen rebre tractament durant un mínim de 52 setmanes. Les dades de seguretat actualitzades en HPN reflecteixen 264 pacients-anys d'exposició al fàrmac.

També existeixen dades addicionals d'11 assaigs clínics amb Ecu i 716 pacients en altres indicacions clíniques.

En l'avaluació per part de l' EMEA, tenint en compte que Soliris® és un anticòs monoclonal humà i el seu mecanisme d'acció, els principals riscos teòricament identificats i associats al tractament amb Soliris® eren: reaccions immunològiques, tipus reaccions post-infusió i desenvolupament d'anticossos, infecció, especialment per meningococ, hemòlisi després de la suspensió del tractament i alteracions hematològiques.

Globalment, tant en HPN com en altres indicacions, els efectes secundaris més freqüents ( $\geq 5\%$ ) descrits en els pacients tractats amb Soliris® són: cefalees, nasofaringitis, nàusees, pirèxia, miàlgia, fatiga i VHS. El tractament amb Soliris® no sembla estar associat a un augment en la gravetat dels efectes secundaris dels pacients tractats i no s'han descrit casos de toxicitats acumulatives o irreversibles o morts relacionades amb el tractament.

En l'anàlisi combinada dels estudis TRIUMPH i SHEPHERD, els efectes secundaris reportats com a molt freqüents ( $\geq 10\%$ ) o freqüents (5-10%) en un total de 140 pacients tractats amb Soliris® varen ser els descrits en la següent taula. La majoria varen ser d'intensitat lleu o moderada.

#### **Efectes Secundaris Reportats Soliris®** **Estudis TRIUMPH i SHEPHERD (N=140)**

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

Efectes Secundaris	% Pacients			
	TRIUMPH		SHEPHERD	TRIUMPH/SHEPHERD Combinats
	Plac (N=44)	Ecu (N=43)	Ecu (N=97)	Ecu (N=140)
	26 Setmanes	26 Setmanes	52 Setmanes	26 Setmanes
Cefalea	27,3	44,2	52,6	49,3
Nasofaringitis	18,2	23,3	32,0	25,0
Nàusees	11,4	16,3	20,6	17,1
Pirèxia	4,5	4,7	19,6	14,3
Miàlgia	2,3	7	10,3	7,9
Fatiga	2,3	11,6	5,2	7,9
VHS	0,0	7,0	9,3	5,7

No existeix evidència en relació a un increment en la incidència d'infeccions en els estudis d'HPN amb Ecu vs Plac, incloent infeccions greus o múltiples. El tractament amb Soliris® va ser abandonat per un pacient per un efecte secundari no relacionat amb el fàrmac (embaràs).

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 (9%) pacients del grup Ecu, amb 5 efectes secundaris greus: hemòlisi, abscess (braç esquerra), cefalea, embaràs i exacerbació d'HPN.
- 9 (21%) pacients del grup Plac, 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).

Aquests efectes secundaris varen incloure infeccions i progressió d'HPN. No es va produir cap mort en l'estudi.

En l'anàlisi combinada dels estudis TRIUMPH i SHEPHERD, els efectes secundaris greus que es varen presentar en més d'un pacient i amb major freqüència en el grup Ecu vs Plac varen ser: cefalees (1,4% vs 0,0%) i protrusió intervertebral (1,4% vs 0,0%).

Pel que fa als principals riscos teòricament identificats i associats amb el tractament amb Soliris® per l' EMEA, cal destacar:

Reaccions immunològiques. En l'estudi TRIUMPH una major proporció de pacients varen presentar efectes secundaris durant les 24 hores 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 antihumans humans (HAHA) en pacients HPN i no HPN tractats amb Soliris® amb una freqüència semblant a la trobada en pacients Plac (3,4% vs 4,8%). No existeix notificació de cap pacient que hagi desenvolupat anticossos neutralitzants després del tractament amb Ecu i no s'ha observat cap correlació entre la presència d'anticossos i resposta clínica o efectes secundaris. No obstant, la detecció d'anticossos anti-Ecu depèn molt de l'especificitat i sensibilitat de la tècnica utilitzada, per això es va establir el desenvolupament d'una tècnica específica per a la seva utilització en assaigs futurs.

Infecció per meningococ i Soliris®. En l'anàlisi global de Soliris®, en pacients HPN i no HPN, 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 (incidència d'1,03%, 2/195 pacients HPN). El primer cas va ser considerat com a possiblement relacionat amb el tractament, mentre que els altres dos casos varen ser considerats com a probablement relacionats amb el tractament, segons els investigadors. Tenint en compte aquestes dades, la **vacunació front 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

tretavalents conjugades. No obstant, cal tenir present, que aquesta vacunació no implica la protecció del 100% dels pacients front aquest efecte secundari greu.

Hemòlisi post suspensió del tractament amb Soliris®. Dades actualitzades dels estudis en HPN inclouen un total de 16 pacients que varen aturar o no varen complir amb el tractament amb Soliris®. En cap d'aquests pacients no es va produir una hemòlisi intravascular greu. No obstant, i fins a disposar de més dades de seguretat, s'estableix controlar els pacients que discontinuen el tractament amb Soliris® per a detectar 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 amb cal estar pendent del seu potencial carcinogènic, especialment a nivell hematològic.

### **6b.- Precaucions generals d' utilització**

- Infecció meningocòcica i Vacunació. Soliris® augmenta la sensibilitat del pacient a infecció front *Neisseria meningitidis*. Per a disminuir el risc d'infecció, cal vacunar a tots els pacients que hagin de rebre el tractament, com a mínim 2 setmanes abans de la primera administració, i caldrà revacunar-los segons les directrius mèdiques vigents sobre vacunació. Es recomana la utilització de vacunes tretavalents front als serotips A, C, Y i W35, preferiblement conjugades. La vacunació pot ser no suficient per a prevenir una infecció meningocòcica. Cal tenir en compte les recomanacions oficials sobre la utilització idònia d'agents antibacterians. Tots els pacients han de ser monitoritzats per a detectar qualsevol signe precoç d'infecció meningocòcica. En cas de sospita d'infecció meningocòcica, caldrà fer una avaluació immediata i administrar antibiòtics quan sigui necessari. Els pacients han d'estar assabentats sobre els signes i símptomes associats a aquest tipus d'infecció i sobre la necessitat de buscar atenció mèdica immediata. Veure "Plan de Gestión de Riesgos".
- Altres infeccions sistèmiques. Soliris® s'ha d'administrar amb precaució en pacients amb infeccions sistèmiques actives. Pot donar-se un augment en el número i gravetat de les infeccions, en especial les produïdes per bacteries encapsulades.
- Reaccions associades a la perfusió. L'administració de Soliris® pot produir reaccions durant la perfusió o immunogenicitat, amb el risc de reaccions al·lèrgiques o d'hipersensibilitat (fins i tot anafil·làxia). En cas de presentar una reacció greu durant la perfusió cal aturar l'administració i instaurar el tractament mèdic adequat.
- Immunogenicitat. De forma infreqüent, poden produir-se respostes a baixos títols d'anticossos en pacients tractats amb Soliris®. No s'ha notificat cap cas amb presència d'anticossos neutralitzants després del tractament i no s'ha observat cap correlació entre el desenvolupament d'anticossos i resposta clínica o efectes adversos.
- Embaràs i Lactància. No es disposa de dades clíniques en pacients embarassades ni tampoc de la seva excreció en llet humana. Es coneix que les IgG humanes travessen barrera placentària humana, per tant, Eculizumab pot potencialment provocar una inhibició del complement terminal en la circulació fetal. Així, Soliris® només serà utilitzat en embaràs quan sigui estrictament necessari. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins a 5 mesos després de la seva suspensió. Per altra banda, no es coneix si Eculizumab s'excreta per llet humana. Molts medicaments i immunoglobulines sí són excretats per llet humana, i tenint en compte el potencial de reaccions adverses greus en lactants, cal interrompre la lactància durant el tractament i fins a 5 mesos després.

- Tractament anticoagulant. El tractament amb Soliris® no hauria d'alterar el tractament amb anticoagulants.
- Proves de laboratori. En els pacients amb HPN i en tractament amb Soliris® cal monitoritzar, durant un mínim de 8 setmanes, la presència de signes i símptomes d'hemòlisi intravascular, mitjançant la determinació de la concentració sèrica de LDH, així com ajustar la dosi de la pauta recomanada de 14±2 dies durant la fase de manteniment (cada 12 dies com a màxim).
- Suspensió del tractament. Caldrà controlar els pacients que aturin el tractament amb Soliris® per a detectar signes i símptomes d'hemòlisi intravascular greu, mitjançant augments de la concentració sèrica de LDH superior a la concentració basal prèvia al tractament, junt amb qualsevol de les següents condicions:
  - una disminució absoluta del tamany del clo HPN superior al 25% en un període ≤ setmana
  - nivells d' Hb < 5mg/dL o una disminució >4 mg/dL en un període ≤ setmana
  - angina de pit
  - canvi de l'estat mental
  - augment de la concentració sèrica de Cr del 50%
  - o trombosi

Si després de suspendre el tractament amb Soliris® es produeix una hemòlisi greu, cal considerar els següents procediments: transfusió sanguínia, o exanguinotransfusió si els eritròcits HPN>50% dels eritròcits totals per medicació en citometria de flux, anticoagulació, corticoides o reinstauració del tractament amb Soliris®.
- Excipients. Soliris® conté 5mmol de sodi per vial que cal tenir present en cas de pacients amb dietes pobres en sodi.

### 6c.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a Eculizumab, a les proteïnes murines o algun dels excipients de Soliris®.
- No iniciar el tractament amb Soliris® en pacients:
  - o Amb infecció per *Neisseria meningitidis* no resolta.
  - o Que en l'actualitat no estiguin vacunats front *Neisseria meningitidis*.
  - o Amb deficiències hereditàries del complement conegudes o sospitades.

### 6d.- Interaccions

- No s'han realitzat estudis d'interaccions.

## 7.- ÀREA ECONÒMICA

### 7a.- Cost tractament. Cost incremental

	Règim Avaluat
	Eculizumab
<b>Preu Unitari (PVL+IVA)</b>	Soliris® 300mg Vial: 4.450 €
<b>Posologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vacunació meningocòcica ≥ 2 setmanes abans d'iniciar el tractament</li> <li>- Fase inicial setmanes 1-4: 600mg IV/setmana</li> <li>- Fase inicial setmana 5: 900 mg IV</li> <li>- Fase manteniment: 900mg IV/15 dies</li> </ul>
<b>Cost Inicial 5 Primeres Setmanes</b>	<b>48.950 €</b>
<b>Cost Manteniment (1er Any)</b>	<b>293.700 €</b>
<b>Cost Global 1er Any</b>	<b>342.650 €</b>
<b>Cost 2on Any i Posteriors</b>	<b>320.400 €</b>

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

## 7b.- Cost Eficàcia Incremental

- **Variable: % Pacients amb Estabilització d' Hb:**

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaig Pivotal)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada % Pacients EstHb	Cost Tractament 1er Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental 1er Any
Hillmen P i cols. N Engl J Med, 2006.	Eculizumab	48,8%	342.650 €	342.650 €	2	685.300 €
	Placebo	0,0%	0 €			

- **Variable: % Pacients Independents de Transfusions**

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaig Pivotal)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada % Pacients Independents Transfusions	Cost Tractament 1er Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Hillmen P i cols. N Engl J Med, 2006.	Eculizumab	51,2%	342.650 €	342.650 €	1,95	668.167 €
	Placebo	0,0%	0 €			

## 7c.- Cost Eficàcia Incremental. Estudis publicats

Existeix una manca d'informació sobre el tractament de l' HPN, així com dels aspectes econòmics de la malaltia. No es disposa de cap estudi europeu sobre els costos associats de l'atenció sanitària a HPN.

De cara a l'aprovació del fàrmac per les agències avaluadores europees, Alexion Pharma va presentar un estudi del cost de l' HPN en 5 països europeus, entre els quals s'inclou Espanya.

L'anàlisi es va basar en pacients amb HPN tractats en el departament de TMO i malalties hematològiques d'un centre de referència Francès i entrevistes a 3 experts de 3 centres de referència Espanyols.

- Es va realitzar un estudi retrospectiu, no comparatiu, sobre costos mèdics i no mèdics d' HPN en França (N=117 pacients amb HPN confirmada i  $\geq 1$  any de seguiment).
- En l'avaluació del tractament de pacients HPN en Espanya, es varen entrevistar a 3 experts espanyols. Es va decidir que el mètode més sòlid per a obtenir costos globals en Espanya era aplicar el cost unitari espanyol a les dades sobre recursos mèdics utilitzats en la cohort de pacients francesos, excepte en 3 punts en què existien diferències notables en Espanya. En aquets punts les dades espanyoles van ser:
  - Hospitalització: 38% dels malalts
  - Nivells de transfusió: promig transfusions 6/any i al menys 285 rebien al menys una
  - TMO: 7% dels malalts

En aquests punts d'excepció es varen utilitzar valors promig obtinguts a partir de les respostes dels experts per a determinar la utilització del recurs en aquests casos.

Els costos unitaris reflectits en l'estudi de l' Alexion són obtinguts de fonts oficials. L'anàlisi va ser d'un any i les dades són:

<b>Cost per pacient/any (€)</b>			
	Cost SNS	Cost pel pacient	Cost social
Hospitalització	6.996		6.996
Transfusions	72		72
Visites externes	246		246
Visites a urgències	25		25
Proves de lab	230		230
Mètodes	71		71
Fàrmacs	443	75	518
Cost total	8.840	75	8.159

Fins al moment, no existeix cap fàrmac que sigui eficaç en el tractament de l' HPN amb potencial per canviar el curs de la malaltia. Els tractaments fins ara disponibles estan dirigits als símptomes clínics o són pal·liatius. Així, l'únic tractament que potencialment modifica l' HPN és l'al·lo-TMO. Segons l'estudi farmacoeconòmic presentat per Alexion Pharma, el cost unitari d'hospitalització d'un TMO al·logènec en Espanya és de 40.058,78 €.

<b>Comparació Indirecta costos</b>		
Tractament	Cost Tractament	Cost Incremental
<b>Eculizumab</b>	342.650 €	<b>302.591€</b>
<b>Al·lo-TMO</b>	40.059€	

## 9.- BIBLIOGRAFIA

- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007.
- Fitxa tècnica Soliris®.
- Informe EPAR Soliris® EMEA 2007.
- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- Panorama Actual Med 2008; 32(310):54-58.
- 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.
- Hill A i cols. Sustained response and long-term safety of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2005;106(7):2559-65.
- X03-001. Informe EPAR Soliris® EMEA 2007.
- Hillmen P i cols. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355:1233-43.
- 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.
- Hillmen P i cols. Effect of the Complement Inhibitor Eculizumab on Thromboembolism in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 2007;110:4123-28.
- El valor de Soliris™ en el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Noctura (HPN). Alexion Pharmaceuticals.
- Documento de Evaluación del Medicamento. El valor de Soliris® en el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Noctura (HPN). Alexion Pharmaceuticals.
- Informe GENESIS. Eculizumab. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Diciembre 2007.