



INFORME PARA LA CURMP SOBRE RE-EVALUACIÓN POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Introducción

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que se origina por la mutación adquirida del gen PIG-A. Como consecuencia de esta mutación, las células hemáticas son más sensibles a la acción lítica del complemento, produciéndose hemólisis y activación plaquetaria entre otros efectos. La HPN es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 0,3 casos/100.000 habitantes. Puede aparecer en cualquier edad, dándose una mayor incidencia en la tercera década de la vida.

Las complicaciones de la enfermedad son consecuencia directa de la hemólisis y del consiguiente secuestro de óxido nítrico por la hemoglobina libre intravascular. La depleción de óxido nítrico produce vasoconstricción periférica, que cursa con disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales, dolor torácico y frecuentemente astenia profunda. La complicación más frecuente es la trombosis, que es la principal causa de muerte (entre el 40-67% de los pacientes según las series). Otras complicaciones son la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal crónica.

El tratamiento de la enfermedad se basa empíricamente en la transfusión de concentrados de hematíes, administración de andrógenos, corticoides, anticoagulantes, ácido fólico o hierro. El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN sería el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Indicación clínica solicitada:

EMA y AEMPS: tratamiento de pacientes adultos y niños con HPN. La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. [25/03/2015].

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Se dispone de dos ensayos fase III en adultos (**TRIUMPH** y **SHEPHERD**), un estudio previo fase II (**PILOT**) y un ensayo fase III de continuación de los 3 estudios anteriores (**E05-001**). Posteriormente se publicó el estudio observacional **M07-001**, realizado a través del registro internacional de pacientes con HPN, que evaluó el tratamiento con eculizumab en pacientes **sin transfusiones previas**. Existe un estudio fase I/II en niños (**M07-005**), que sirvió para la aprobación del fármaco en esta población.

Estudio **TRIUMPH**: aleatorizado y estratificado en función del número de concentrados de hematíes trasfundidos en el año, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 87 pacientes adultos que hubiesen recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, con una proporción de eritrocitos HPN tipo III > 10%, recuento de plaquetas > 100.000 /mm³ y niveles de LDH > 1,5 veces el límite superior de los valores normales. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido transfusiones en los 12 meses previos con un nivel de hemoglobina superior a 10,5 g/dL, pacientes con deficiencia del complemento, infección bacteriana activa, historia de enfermedad meningocócica y pacientes a los que se hubiera realizado un trasplante de médula ósea.

Las **variables principales de eficacia y seguridad** fueron: la estabilización de los niveles de hemoglobina, el nº de concentrados de hematíes transfundidos durante el estudio y la Tasa de eventos trombóticos (nº por 100 pacientes-año). Variables secundarias: la independencia de transfusiones, la hemólisis, fatiga, calidad de vida, tiempo hasta la primera transfusión y eventos adversos.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE RE-EVALUACIÓN POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

En el estudio, la mitad de los pacientes en tratamiento con eculizumab mantuvieron niveles de hemoglobina estables durante las 26 semanas (49% Vs 0% en grupo placebo). En el análisis por subgrupos esta diferencia no fue estadísticamente significativa en los pacientes ampliamente transfundidos (>25 concentrados). La mediana de concentrados fue de 0 en el grupo tratado con eculizumab versus 10 en el grupo placebo ($p < 0,001$).

La puntuación en las escalas de calidad de vida mejoró de manera estadísticamente significativa. Así, el 53,7% de los pacientes del grupo de eculizumab versus el 20,5% del grupo placebo presentó un cambio en la escala FACIT-Fatigue ≥ 4 puntos (mínima diferencia clínicamente relevante).

Estudio **SHEPHERD**: abierto, no comparativo, en 97 pacientes adultos que hubieran recibido al menos 1 transfusión en los 2 años anteriores, con una proporción de eritrocitos HPN tipo III $> 10\%$, un recuento de plaquetas $> 30.000 /\text{mm}^3$ y niveles de LDH $> 1,5$ veces el límite superior de los valores normales. Los pacientes se estratificaron según cuartiles de niveles de LDH basales. Se excluyeron los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 500 /\mu\text{L}$, deficiencia del complemento, infección bacteriana activa, historia de enfermedad meningocócica y pacientes a los que se hubiera realizado un trasplante de médula ósea.

La **variable principal de eficacia** fue la hemólisis (LDH: mediana de cambio del ABC en U/L x día). Variables secundarias: el nº de concentrados transfundidos, la independencia de transfusiones, la fatiga y la calidad de vida.

En el estudio, los niveles de LDH se redujeron de forma significativa tras el inicio del tratamiento y se mantuvieron constantes durante el seguimiento ($p < 0,001$). La mediana de concentrados pre-tratamiento disminuyó de 8 a 0 a los 12 meses de tratamiento ($p < 0,001$).

Estudio **E05-001**: abierto, en 195 pacientes que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores y que tenían una proporción de eritrocitos HPN tipo III $> 10\%$, con **el objetivo de** comparar la incidencia de eventos trombóticos durante el tratamiento con eculizumab versus la fase pretratamiento en los mismos pacientes. Se realizó un primer corte de eficacia a las 102 semanas. Posteriormente, en otra publicación, se comunicaron los resultados a las 144 semanas (36 meses).

Eculizumab redujo la incidencia de eventos trombóticos de 7,37 eventos/100 hab/año en el periodo pre-tratamiento a 1,07 eventos/100 hab/año ($p < 0,001$). La principal limitación de este estudio radica en la ausencia de grupo control, lo que impide asegurar que el efecto sobre la reducción de eventos trombóticos sea debido al tratamiento con eculizumab.

Estudio **M07-001**: observacional prospectivo a través del registro de pacientes con HPN. Se compararon los pacientes sin antecedentes de transfusiones en tratamiento con eculizumab frente a los no tratados. De los 1.547 pacientes incluidos en el registro en abril de 2012 se identificaron 189 pacientes sin historia de transfusión que cumplían los criterios de LDH y tamaño del clon. De ellos 45 pacientes estaban en tratamiento con eculizumab y 144 pacientes sin tratamiento.

La variable principal de eficacia fue el cambio de LDH a los 6 meses y las secundarias la fatiga y la calidad de vida. A los 6 meses de tratamiento se encontró un incremento de los valores de hemoglobina en los pacientes tratados con eculizumab ($n=37$): mediana de incremento de 9.0 g/L. El estudio mostró una reducción significativa de la hemólisis medida a través del cambio en los niveles de LDH: -1042 [-4215, 597] en los pacientes **sin historial de transfusiones** tratados con eculizumab.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE RE-EVALUACIÓN POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Estudio **M07-005**: fase I/II, no controlado y abierto. Se incluyeron 7 pacientes entre 2 y 17 años de edad, con una proporción de eritrocitos HPN tipo III > 5% y evidencia de anemia hemolítica, documentada con niveles de LDH > por encima de lo normal o con al menos una transfusión en los dos años previos por anemia. **El objetivo** del estudio fue evaluar la seguridad, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y la eficacia de eculizumab en niños (con un peso >30 Kg).

Los niveles de LDH disminuyeron de 1,020 U/L a <275 U/L en la segunda semana, manteniéndose así a las 12 semanas. El ABC LDH disminuyó de manera estadísticamente significativa al final del estudio ($p = 0,0156$). No se obtuvieron datos concluyentes de incrementos en la hemoglobina plasmática ni de la calidad de vida. Los niveles plasmáticos de eculizumab alcanzados fueron mayores que los comunicados en adultos (todos los pacientes incluidos pesaban más de 40 Kg).

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

No se encontró evidencia de que el tratamiento con eculizumab mejore la supervivencia en pacientes con HPN. Parece reducir la incidencia de eventos trombóticos. La prevención de eventos trombóticos es, tras la mejora de la supervivencia, una de las variables clínicas de mayor relevancia en estos pacientes, ya que son la principal causa de mortalidad. La puntuación en las escalas de calidad de vida y fatiga mejoró de manera estadísticamente significativa con el tratamiento con eculizumab. Ha mostrado reducir los requerimientos transfusionales en comparación con placebo.

- **Criterio primario de seguridad:**

El tratamiento es generalmente bien tolerado por los pacientes con HPN. La incidencia de meningitis es más elevada en los pacientes en tratamiento con eculizumab que en la población general, por lo que es necesaria la vacunación frente a *Neisseria meningitidis*.

- **Criterio secundario de coste:**

-La prevalencia de HPN en la población general se estima en 0,3 casos/100.000 habitantes. Según esto, en Asturias cabría esperar 3 pacientes. Actualmente se encuentran en tratamiento 8 pacientes en nuestra comunidad.

-El coste del tratamiento anual es de 249.676 € el primer año y de 246.302 € el segundo año y sucesivos (si se administra cada 15 días exactos). No existe evidencia de que el tratamiento con eculizumab aumente la supervivencia en pacientes con HPN, por tanto, no ha sido posible estimar el coste por año de vida ganado. El impacto presupuestario en la comunidad autónoma actualmente (8 pacientes) supone casi 2 millones de € anuales.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE RE-EVALUACIÓN POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

ECULIZUMAB (SOLIRIS®) EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Categoría D-2- Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo.

Se valorarán de manera individualizada todas las solicitudes de Eculizumab en HPN para los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inicio de tratamiento: el diagnóstico de HPN debe establecerse por citometría de flujo.

Los pacientes elegibles para tratamiento con eculizumab **deben cumplir las dos** condiciones siguientes:

- tamaño del clon de granulocitos HPN > 10%, y
- valor de LDH > 1,5 veces el límite superior normal.

Además, los pacientes **deben cumplir al menos uno** de los siguientes criterios:

- evento embólico o trombótico que requiera terapia anticoagulante,
- anemia recurrente o crónica en la que se hayan excluido otras causas y demostrada por más de una medida de Hb < 10 g/dL con síntomas concurrentes de anemia,
- insuficiencia pulmonar, disnea y/o dolor torácico con limitación de la actividad normal (NYHA clase III) y/o diagnóstico establecido de hipertensión arterial pulmonar, en el que se hayan excluido otras causas,
- espasmos de musculatura lisa con episodios recurrentes de dolor grave que requieran hospitalización y/o analgesia narcótica, en el que se hayan excluido otras causas.

El paciente ha de ser vacunado frente a *Neisseria meningitidis* (serotipos ACYW y B).

Criterios de exclusión:

- Anemia aplásica o leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico de alto riesgo.
- Pacientes con infección bacteriana activa o historial de infección meningocócica o antecedentes de esplenectomía.

Criterios de seguimiento:

- A los 3 meses: grado de hemólisis (niveles LDH, haptoglobina, bilirrubina).
- Cada 6 meses: hemograma y grado de hemólisis (niveles de LDH, haptoglobina, bilirrubina y Coombs directo), historia de transfusiones durante cada periodo (número de CH transfundidos, frecuencia y posible causa), estudio de sobrecarga de hierro, eventos trombóticos (confirmar con pruebas de imagen todos los casos sospechosos, la localización y la gravedad), control de la función renal, reacciones adversas (tipo y grado), infecciones (tipo y localización), y evolución de la enfermedad hacia otras patologías hematológicas (anemia aplásica, leucemia o síndrome mielodisplásico).



INFORME PARA LA CURMP SOBRE RE-EVALUACIÓN POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE ECULIZUMAB EN HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Criterios de retirada:

- Ausencia de una mejora evidente en las necesidades transfusionales: descenso en el número de concentrados transfundidos en el último año, condicionados por la hemólisis crónica y no justificados por otras causas clínicas (sangrado o traumatismo).
- En ausencia de necesidades transfusionales: persistencia de hemólisis clínica, definida como LDH por encima del LAN, junto con haptoglobina descendida y bilirrubina elevada durante al menos 2-3 determinaciones realizadas durante la fase crónica del tratamiento con eculizumab.
- Evolución a aplasia o síndrome mielodisplásico o leucemia.
- Aparición de toxicidad limitante o efectos adversos graves relacionados con el tratamiento.
- Aparición de cuadros infecciosos con riesgo vital.
- Aparición de eventos trombóticos relevantes demostrados con técnicas de imagen durante el tratamiento crónico con eculizumab (esté el paciente anticoagulado o no), no explicables por otras causas.
- Remisión de la enfermedad.

En caso de interrupción del tratamiento para HPN se controlará estrechamente a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave.

Será necesaria la elaboración, por parte del médico responsable, de un informe anual documentando la mejoría clínica o estabilización del paciente.