

REVISIONES

ECULIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria

Victoria Wurcel,¹ Verónica Sanguine,¹ Analía Amarilla¹

Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

CONTEXTO

El 16 de Marzo de 2013 se recibió una solicitud proveniente del Ministerio de Salud de Tucumán, dirigida a indagar acerca de la efectividad de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Dada la necesidad de responder en menos de 48 horas, se realizó un informe ultra-rápido de evaluación de tecnología sanitaria (IURETS).

La HPN es una enfermedad rara de células madre hematopoyéticas. Según la bibliografía, su incidencia varía entre 1/100.000 y 1/500.000: para una población de 40 millones, cabría esperar entonces una prevalencia de entre 80 y 400 casos. De acuerdo con datos del registro argentino de HPN,¹ en el país existen actualmente 65 casos.

Una mutación en el gen PIG-A causa la deficiencia o falta de proteínas ligadas a glicosil-fosfatidilinositol (GPI).² Esto conduce a la destrucción de los eritrocitos mediada por complemento. Los síntomas predominantes son: anemia, hemoglobinuria, dolor abdominal, disfagia, trombosis, hipertensión pulmonar y función renal deteriorada. El tratamiento habitual es de soporte e incluye transfusiones, suplementos de hierro y ácido fólico, corticoides y danazol para suprimir la hemólisis, anticoagulación y trasplante de médula ósea.³

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en las líneas de células NS0 por tecnología recombinante de ADN, que se une con gran afinidad a la proteína del complemento C5. Por lo tanto, inhibe la hemólisis intravascular mediada por complemento. Según estudios, es uno de los medicamentos más caros del mundo, con un costo anual de 409.500 dólares estadounidenses en 2010.⁴

Ha sido aprobado por la EMA –*European Medicines Agency*– (2007) para su uso en la HPN con historia de transfusiones como medicamento huérfano, aquel que se utiliza para el tratamiento de condiciones que afectan a poblaciones de hasta 10.000 personas o los que, por razones económicas, no serían desarrollados sin incentivos. La Food and Drug Administration lo autorizó en 2011, con la condición de que los pacientes fueran seguidos por un grupo centralizado y se monitoreara la ocurrencia de eventos

adversos con riesgo para la vida, tales como infecciones meningocócicas sistémicas.

Cabe preguntarse si el tratamiento con eculizumab reduce la mortalidad, la necesidad de transfusiones sanguíneas y el riesgo de eventos tromboembólicos, y si aumenta la calidad de vida en pacientes con HPN con o sin anemia, en comparación con el tratamiento estándar de soporte con transfusiones y anticoagulación.

Para analizar la evidencia científica, se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y entidades nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, según lo detallado más abajo. Se efectuó además una búsqueda de la cobertura en diferentes sistemas de salud.

Como criterios de inclusión, se consideraron textos en inglés, español o francés a los que se podía tener acceso de forma completa y que habían sido publicados entre 2010 y 2013. Se utilizó un filtro de detección de ensayos clínicos para uso en PubMed, desarrollado por Cochrane y revisado por Robinson y Dickersin (2002).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Las palabras clave fueron: eculizumab; Soliris; nocturnal paroxistic hemoglobinuria; NPH. Se consultaron las siguientes bases: Trip data base, Cochrane Willey, Pubmed y Clinical Trials.

La búsqueda arrojó 27 resultados; 5 de ellos fueron seleccionados según los criterios de inclusión (Tabla 1): 1- Sahlgrenska University Hospital, Gotemburgo (Suecia), Sallerfors 2012

- Efectos en la mortalidad: GRADE ⊕ (evidencia de muy baja calidad).⁵

La escasez de publicaciones con este resultado, en combinación con los graves problemas de calidad en el único estudio disponible, genera una evidencia de calidad muy baja.

Sólo un estudio intentó analizar los efectos sobre la mortalidad (Kelly et al., 2011). Eran pacientes de un centro único, reclutados entre 2002 y 2010 (n=79, 34 de los cuales habían participado en estudios anteriores), que se

comparaban con controles históricos no detallados (1997-2004, n=30). Se registró un aumento de supervivencia a cinco años del 66,8% (IC: 41,4-85,1%) en los controles y de 95,5% (IC: 87,6-98,5%), p=0,01, en los pacientes tratados con eculizumab.

- Efectos en requerimiento de transfusiones: GRADE ⊕⊕⊕ (evidencia de calidad moderada)

Eculizumab redujo la necesidad de transfusión en los grupos de pacientes estudiados. La calidad de la evidencia fue moderada.

Un estudio (Hillmen et al., 2006) de calidad moderada mostró una diferencia en la cantidad de unidades requeridas (10 por paciente en 6 meses en tratamiento habitual versus 0 por paciente en 6 meses durante el tratamiento con eculizumab y con placebo (p<0,001). Sin embargo, en el grupo placebo hubo más pacientes con antecedentes de anemia aplásica que en el grupo tratado con eculizumab (27% y 14%, respectivamente) (Hillmen, 2006; Hillmen et al., 2006; Kathula, 2006), por lo que pueden haberse introducido sesgos a favor de eculizumab. Además, la duración media de la HPN fue de 9,2 años en el grupo placebo y de 4,3 en el grupo de eculizumab. Estas diferencias pueden haber favorecido al grupo de eculizumab (Hillmen et al., 2006; Kathula, 2006).

- Efectos en complicaciones tromboembólicas: GRADE ⊕⊕ (evidencia de baja calidad)

La escasez de publicaciones con este resultado, en combinación con los problemas de calidad en los dos estudios disponibles, genera una evidencia de baja calidad.

Con n=195, eculizumab condujo a una reducción del 92% en el número de eventos trombóticos (Hillmen, 2007). Con n=61, disminuyó la cantidad de 5,6 a 0,8 eventos cada 100 pacientes por año (p<0,001) (Kelly et al., 2011).

- Efectos en la insuficiencia renal: GRADE ⊕ (evidencia de muy baja calidad).

La escasez de publicaciones con este resultado, junto con graves problemas de calidad en los estudios disponibles, genera una evidencia de calidad muy baja.

La incidencia de insuficiencia renal se ha estudiado en

dos trabajos (Hillmen et al., 2010, Kanakura et al., 2011). Ambos fueron considerados de baja calidad. Eculizumab mejoraría la función renal en un 32% y 41% de los casos, respectivamente, frente a un 17% con tratamiento conservador (p<0,001).

- Efectos en la calidad de vida: GRADE ⊕⊕ (evidencia de baja calidad)

Los graves problemas de calidad en los estudios disponibles generan una evidencia de baja calidad.

Todos los pacientes incluidos en los estudios habían requerido al menos una transfusión anual; en el estudio principal, TRIUMPH (Hillmen et al., 2006), al menos cuatro.

Se efectuó el análisis en cinco artículos (Hillmen et al., 2004; Hill et al., 2005; Hillmen et al., 2006; Brodsky et al., 2008; Kanakura et al., 2011), cuatro de ellos de baja calidad. Se cuantificó con escalas validadas (FACITfatigue e instrumento EORTC QLQ-C30). El tratamiento con eculizumab mejoraría ambas puntuaciones en salud global y una en varios subcomponentes. El Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECCA) duró 26 semanas, tiempo que parece inadecuado para evaluar el impacto en la calidad de vida de pacientes con enfermedad crónica.

- Efectos en pacientes sin transfusiones previas: GRADE ⊕ (evidencia de muy baja calidad).

Evidencia de efecto desconocido.

En conclusión, el efecto benéfico del eculizumab muestra una evidencia moderada en los requerimientos de transfusión y una débil evidencia en el riesgo de complicaciones tromboembólicas, insuficiencia renal y muerte.

El eculizumab podría mejorar la calidad de vida y reducir la fatiga, pero la magnitud de este efecto no puede determinarse con precisión a partir de la literatura estudiada. En la actualidad, el grupo sueco recomienda el uso restringido en su país, bajo una selección y supervisión estrictas.

Es necesario investigar más a fondo para identificar los grupos de pacientes donde el beneficio del tratamiento motiva un costo excesivamente alto.

2- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), Sevilla, Abdel-Kader Martín, 2011.

TABLA 1. Resultados de la búsqueda, seleccionados según los criterios de inclusión.

1	Sallerfors B, et al. Eculizumab Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Eculizumab behandling av paroxysmal nokturn hemoglobinuri]. Göteborg: Region Västra Götaland, Sahlgrenska University Hospital, HTA-centre. HTA-rapport 2012:43.
2	Abdel-Kader Martín L, et al. Eculizumab (Soliris®) Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2011.
3	Pichon Riviere A, et al. Efectividad del eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Effectiveness of Eculizumab in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Informe de Respuesta Rápida N° 219 / Política de cobertura de eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna; 2011.
4	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review on Eculizumab; 2010.
5	Scottish Medicine Consortium Advise on Eculizumab, 300 mg Concentrate for Solution for Infusion (Soliris®); 2010.

El uso de eculizumab en pacientes con HPN debe ser considerado como experimental en las siguientes situaciones, para las cuales no existe evidencia disponible de efectividad:

- pacientes sin antecedentes de transfusiones, menores de 18 años, embarazadas;
- pacientes con HPN que reinician el tratamiento después de la retirada.

Dado que sólo hay evidencia de eficacia de eculizumab en los puntos finales subrogados o intermedios, estos resultados deben guiar los criterios que definen a los pacientes aptos para el tratamiento.

Sólo los pacientes con una historia de más transfusiones en el año previo y con niveles de referencia más altos de lactato deshidrogenasa (LDH) muestran un beneficio clínico y mejor relación costo-eficacia.

3- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires, Pichon Riviere, 2011.

La evidencia disponible indica que eculizumab es eficaz en la reducción de la hemólisis mediada por el complemento, aunque no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados en la prevención de eventos trombóticos. No se ha determinado aún si la terapia con eculizumab aumenta la supervivencia de los pacientes con HPN.

Aunque algunas compañías de seguros privadas en los Estados Unidos dan cobertura a ciertos pacientes, la mayoría de los sistemas de salud en los diferentes países no la otorgan, debido a sus altos costos y a los beneficios marginales en comparación con la atención estándar.

Dentro de los sistemas de salud que ofrecen cobertura, existen pautas estrictas. El gobierno australiano, la aseguradora AETNA y el gobierno del estado de Massachusetts han adoptado los siguientes criterios de elegibilidad para iniciar el tratamiento con eculizumab:

Debe haber un diagnóstico por citometría de flujo, con porcentaje de células tipo III igual o mayor a 10% y niveles de LDH al menos 1,5 veces superior al normal.

A esto se suman los criterios de severidad, que exigen uno o más de los siguientes puntos: al menos cuatro transfusiones en el último año; episodio de trombosis o tromboembolismo; anemia con valores de hemoglobina ≤ 7 mg/dl o ≤ 9 mg/dl con síntomas; disnea con capacidad funcional III o más, o diagnóstico de hipertensión pulmonar; insuficiencia renal con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73m²; espasmos de músculo liso con necesidad de internación o analgesia con opioides.

Para continuar el tratamiento con eculizumab, la elegibilidad de los pacientes debe ser revisada a los seis meses del inicio y luego también con periodicidad semestral (AETNA).

Los pacientes deben demostrar y mantener sus criterios de elegibilidad, proveyendo información de manera semestral (LDH, hemograma –con reticulocitos–, historia de transfusiones de los últimos seis meses, niveles de ferritina, función renal) y anual (vacunación meningocócica, informes de la mejora de los síntomas, recuento de clones de células anormales por citometría de flujo).⁶

4- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010

Esta agencia no ha aceptado incorporar eculizumab al formulario terapéutico con el precio propuesto por el fabricante. Un análisis efectuado en el sistema de salud canadiense determinó que no era costo-efectivo, con un costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de \$2,4 millones de dólares canadienses, equivalente a 2,3 millones de dólares estadounidenses, comparado con la terapia de soporte sola.

En lo que respecta a la seguridad, no se registraron muertes en el estudio TRIUMPH, y los eventos adversos graves y las suspensiones de tratamiento por eventos adversos fueron similares entre eculizumab y placebo.⁷

5- Scottish Medicine Consortium, 2010

Eculizumab (Soliris®) no está recomendado por el sistema nacional de salud escocés. La evidencia de beneficio clínico indica una reducción de la tasa de transfusiones. Dentro de este contexto, se estima que un 35-50% de los pacientes con diagnóstico de HPN serían elegibles para el tratamiento con eculizumab.⁸

Argentina

La Superintendencia de Servicios de Salud incluyó eculizumab en el listado de tecnologías aprobadas dentro del procedimiento para la autorización de reintegros del Sistema de Tutelaje de Tecnologías Sanitarias Emergentes, que requiere datos específicos de diagnóstico y seguimiento de los pacientes antes de decidir el reintegro.⁹

RECOMENDACIONES

La intervención se recomienda de manera moderada y con reservas. La evidencia encontrada sugiere beneficios (disminución de los requerimientos de transfusiones) en la población seleccionada conforme a los criterios de inclusión (tales como antecedentes de transfusiones múltiples). Sin embargo, para poder recomendar este tratamiento, es necesario realizar más estudios: sobre todo un ensayo clínico controlado aleatorizado, que mida los beneficios en materia de mortalidad y calidad de vida de estos pacientes, junto con un estudio de costo-utilidad del tratamiento en Argentina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Registro Argentino de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. [Disponible en: <http://pellicciaro.com.ar>]. [Último acceso: 1 de julio de 2013].
- ² Sallerfors B, et al. Eculizumab Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Göteborg: Region Västra Götaland, Sahlgrenska University Hospital, HTA-centre. HTA-rapport 2012:43. [Disponible en: <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Soliris%20%20incl%20app,%20statement%20%202012-01-23%20publicerad.pdf>]. [Último acceso: 1 de julio de 2013].
- ³ Pichon Riviere A, et al. Efectividad del eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Informe de Respuesta Rápida N° 219 / Política de cobertura de eculizumab para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna; 2011. [Disponible en: http://www.iecs.org.ar/administracion/files/20110204120306_1242.pdf y http://www.iecs.org.ar/administracion/files/20110923052936_.pdf]. [Último acceso: 1 de junio de 2013].
- ⁴ El fármaco más caro del mundo es Soliris, de Alexion Pharmaceuticals. PMFARMA, 2010. [Disponible en: <http://www.pmfarma.es/noticias/11309-el-farmaco-mas-carro-del-mundo-es-soliris-de-alexion-pharmaceuticals.html>]. [Último acceso: 1 de julio de 2013].
- ⁵ Balshem H, et al. GRADE guidelines: 3 Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 64; 2011: 401-406.
- ⁶ Abdel-Kader Martín L, et al. Eculizumab (Soliris®) Evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento y análisis económico de su uso para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2011. [Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_5-2011_Eculizumab_01.pdf]. [Último acceso: 2 de julio de 2013].
- ⁷ Common Drug Review on Eculizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010. [Disponible en: www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf]. [Último acceso: 2 de julio de 2013].
- ⁸ Scottish Medicine Consortium Advise on Eculizumab, 300 mg Concentrate for Solution for Infusion (Soliris®), 2010. [Disponible en: www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Soliris_FINAL_October_2010.doc_for_website.pdf]. [Último acceso: 2 de julio de 2013].
- ⁹ Resolución 1561/2012. Superintendencia de Servicios de Salud. [Disponible en: <http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/2012120501N.pdf>]. [Último acceso: 2 de julio de 2013].