

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Eculizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5045869	Soliris	Frasco -1 unidade(s), concentrado para solução para perfusão, doseado a 300 mg	*	*	Alexion Europe SAS

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 04/07/2018

Data de autorização de utilização: 27/jun/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Medicamentos imunomoduladores

Código ATC: L04AA25 - eculizumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Soliris é indicado em adultos e crianças para o tratamento de:

- Hemoglobínúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Soliris é indicado em adultos para o tratamento de Miastenia gravis generalizada refratária (MGg) em doentes positivos para o anticorpo antireceptor da acetilcolina (AChR).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Soliris é indicado em adultos e crianças para o tratamento de:

- Hemoglobínúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Eculizumab apresentou indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao comparador melhores cuidados de suporte na indicação terapêutica hemoglobinúria paroxística noturna.

Eculizumab apresentou indicação de valor terapêutico acrescentado moderado em relação ao comparador melhores cuidados de suporte na indicação terapêutica síndrome hemolítico urémico atípico.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Soliris no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas

O eculizumab é um anticorpo IgG2/4k monoclonal humanizado recombinante que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal.

O eculizumab é um inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento, com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9. O eculizumab preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunitários.

Em doentes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumab. Na maioria dos doentes com HPN, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a aproximadamente 35 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal. Na HPN, a administração crónica de Soliris resultou numa redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.

Em doentes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente microangiopatia trombótica mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumab. Todos os doentes tratados com Soliris, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em todos os doentes com SHUa, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a

	<p>aproximadamente 50-100 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da atividade do complemento terminal. No SHUa, a administração crónica de eculizumab resultou numa redução rápida e sustentada da microangiopatia trombótica mediada pelo complemento.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Melhores cuidados de suporte</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Eculizumab demonstrou indicação de valor terapêutico acrescentado moderado no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um estudo randomizado, em dupla ocultação, mostrou que o tratamento com eculizumab em doentes com hemoglobinúria paroxística noturna, dependentes de transfusões, esteve associado a uma estabilização dos níveis de hemoglobina, a uma diminuição na necessidade de transfusões, e a uma melhoria na qualidade de vida; • Um estudo observacional, sem braço controlo, em doentes com hemoglobinúria paroxística noturna, que tinham necessitado de pelo menos uma transfusão de sangue nos últimos 2 anos, indicou que o eculizumab reduziu o grau de hemólise avaliado pela desidrogenase láctica; • Um estudo observacional, sem braço controlo, em doentes com hemoglobinúria paroxística noturna, sugeriu que o tratamento com eculizumab reduziu o risco de eventos tromboembólicos em 95,8% em relação ao período pré-tratamento. O limite superior do intervalo de confiança a 95% classifica a magnitude do valor terapêutico acrescentado como “moderado”. O NNT foi de 2,868 (IC95% 2,390 a 3,584); • O tratamento com eculizumab foi em geral bem tolerado. <p>Eculizumab demonstrou indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável no tratamento da síndrome hemolítico urémico atípico.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um conjunto de estudos observacionais, sem grupo de controlo, mostrou que, de forma consistente, o tratamento com eculizumab em doentes com SHUa esteve associado a uma diminuição importante da atividade de microangiopatia trombótica e a uma melhoria na função renal.

- A inexistência de uma medida de eficácia relativa em relação ao comparador classifica a amplitude do benefício como “não quantificável”.
- O tratamento com eculizumab foi em geral bem tolerado.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Eculizumab vs. Melhores cuidados de suporte. As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida.
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Soliris
2. Hillmen P et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004; 350: 552-559
3. Hill A et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 2559-2565
4. Hillmen P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355: 1233-1243
5. Brodsky RA et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111: 1840-1847
6. Hillmen P et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110: 4123-4128
7. Reiss UM et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1544-1550
8. Connock M et al. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of eculizumab. DPHE 2008, Report number 69
9. Legendre CM et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2169-2181

10. Fakhouri F et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 84-93
11. Licht C et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies
12. Estudo C10-003. Soliris® Pharmacotherapeutic Report for the indication Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). Alexion. Outubro de 2015
13. Ardissino G et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome; a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 633-637
14. Ardissino G et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66:172-173
15. Fakhouri F et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:50-59
16. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 1746–1748.
17. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1325–1329.
18. Nester C, Stewart Z, Myers D, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome; *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1488–1494.
19. Krid S, Roumenina L, Beury D, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant* 2012; 12: 1938–1944.
20. Roman-Ortiz E, Mendizabal Oteiza S, Pinto S, et al. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 149–153.
21. Blasco Pelicano M, Rodríguez de Córdoba S, Diekmann F, Saiz M, Herrero S, Oppenheimer F, et al. Anti-C5 as prophylactic therapy in atypical hemolytic uremic syndrome in living-related kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 96: e26–e29
22. Zuber J, Quintrec ML, Krid S, et al., Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 3337–3354.
23. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, Saez AO, Vester U, Baba HA, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 542–544.
24. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009; 9: 2644–2645.
25. Legault DJ, Boelkins MR. Successful treatment of aHUS recurrence and arrest of plasma exchange resistant TMA post-renal transplantation with the terminal complement inhibitor eculizumab; *Blood* 2009; 114 (Abstr 2421).
26. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation; *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 708–711.
27. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation; *Transplantation* 2010; 89: 903–904.
28. Al-Akash SI, Almond PS, Savell Jr VH, Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation; *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 613–619.
29. Durán E, Blasco M, Maduell F, et al. Rescue therapy with eculizumab in a transplant recipient with atypical haemolytic uremic syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5: 28–30.
30. Alachkar N, Bagnasco SM, Montgomery RA. Eculizumab for the treatment of two recurrences of atypical hemolytic uremic syndrome in a kidney allograft. *Transpl Int* 2012; 25: e93–e95.