UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Ematologia

ECULIZUMAB: UN FARMACO ORFANO PER UNA MALATTIA RARA, L'EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN)

Anna Paola Iori

FARMACI INNOVATIVI
QUALITA' EFFICACIA APPROPRIATEZZA
RICERCA E SVILUPPO: NUOVE SPERANZE PER I PAZIENTI

ASSOCIAZIONE CULTURALE
Giuseppe DOSSETTI
i Valori
TUTELA E SVILUPPO DEI DIRITTI

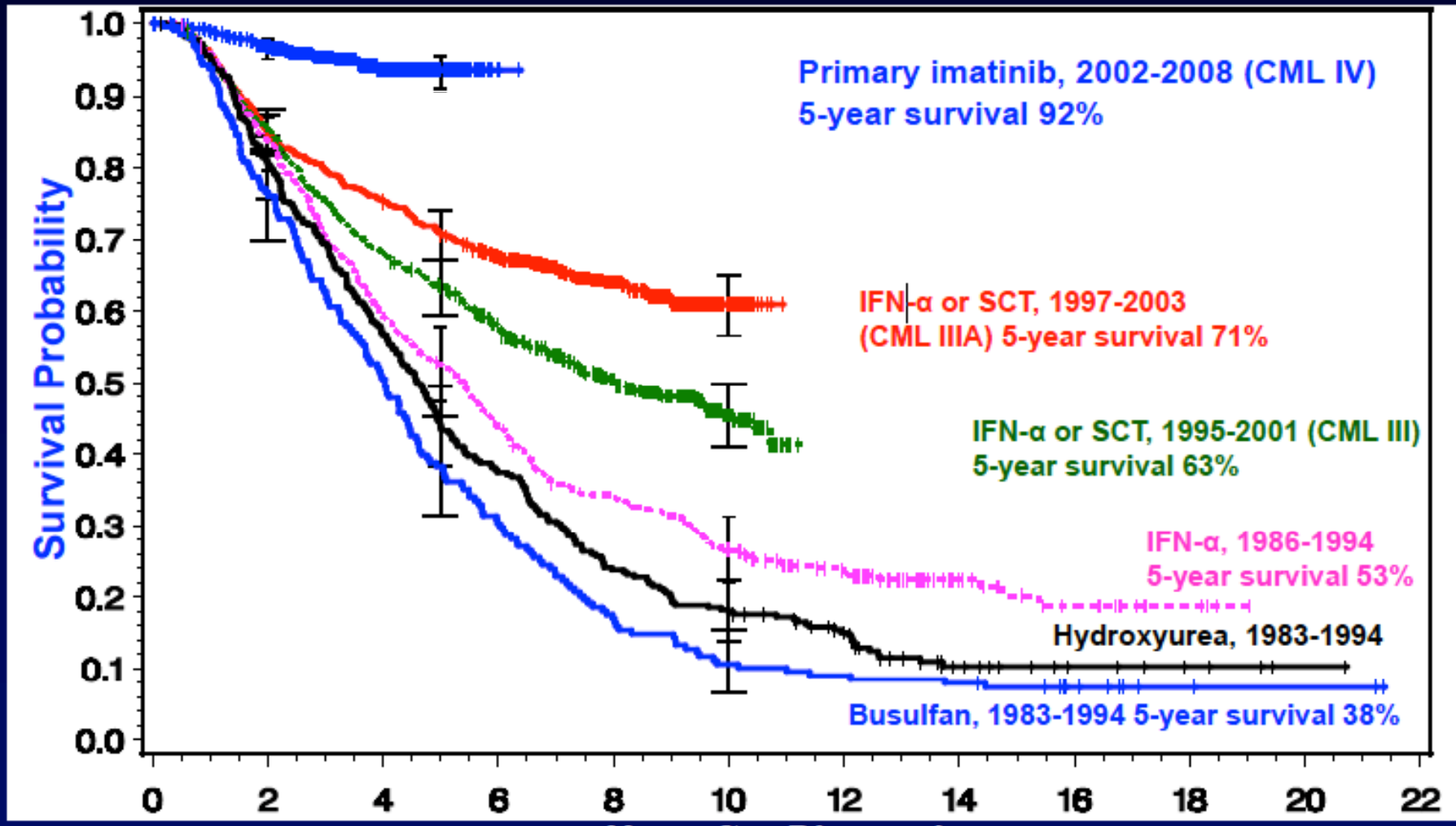
25 Ottobre 2010

RICERCA E SVILUPPO: NUOVE SPERANZE PER I PAZIENTI
Ematologia

- Inibitori delle tirosin chinasi (glivec)
- Anticorpi Monoclonali (anti CD20)
- Farmaci differenzianti (acido retinoico)
- Vecchi farmaci per nuovi usi (arsenico, acido valproico, Talidomide)

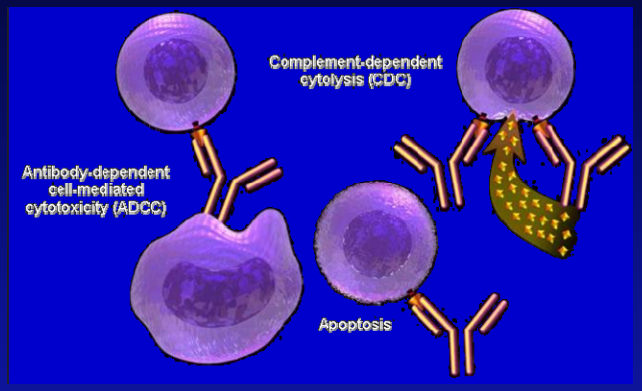


Survival: CML 1983-2008



German CML Study Group, 2008

Rituximab + chemioterapia (CHOP) nei pazienti con Linfoma B a Grandi Cellule



Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2005;23:5027–33

Malattia rara
Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)



Incidenza e Prevalenza



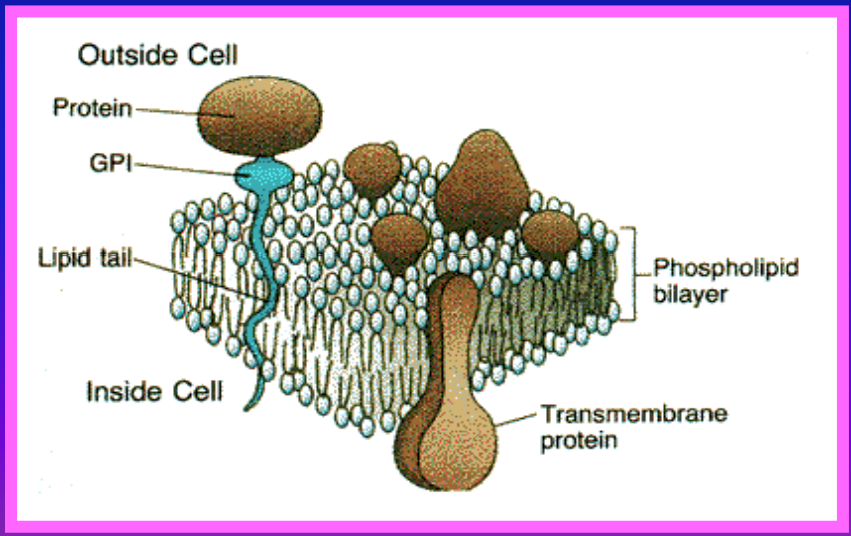
1. **Pochi dati disponibili**
2. **Prevalenza dei pazienti con cloni EPN:**

   15 per milione

   Incidenza: 1 per milione (popolazione totale)

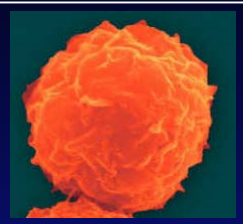
Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

- Patologia clonale della cellula staminale emopoietica anemia, insufficienza midollare, trombofilia
- Mutazione acquisita delgene PIG-A
- Mancata espressione delle proteine “GPI-anchored”sulla membrana della cellula staminale emopoietica

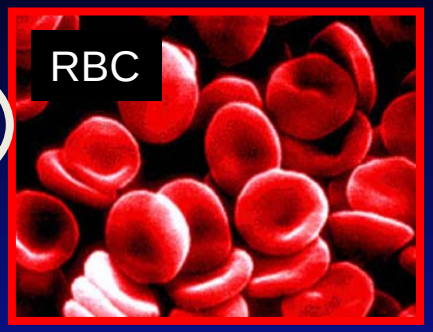


Proteine GPI Linked nelle cellule ematiche

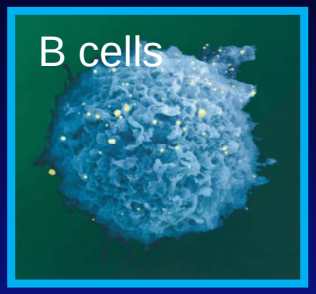
CD59, CD90, CD109



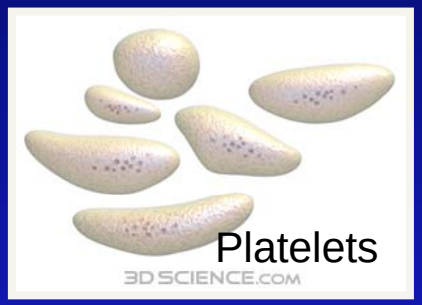
Stem Cell



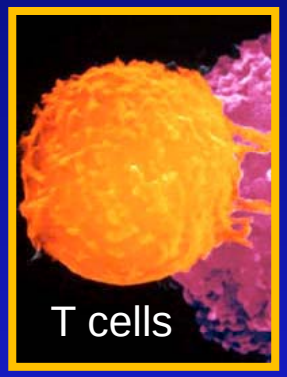
CD59
CD55
CD58



CD48
CD24
CD73
CD55
CD58
CD59
CD108



CD55
CD58
CD59
CD109



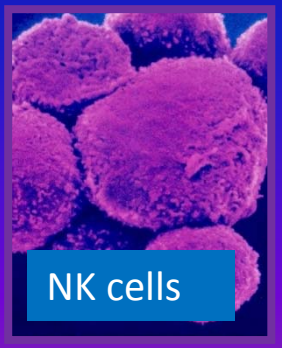
CD48
CD52
CD73
CD55
CD58
CD59
CD87
CD108
CD109



CD24
CD66b
CD16
CD66c
CD87
CD55
CD58
CD59
CD48
CD109
CD157

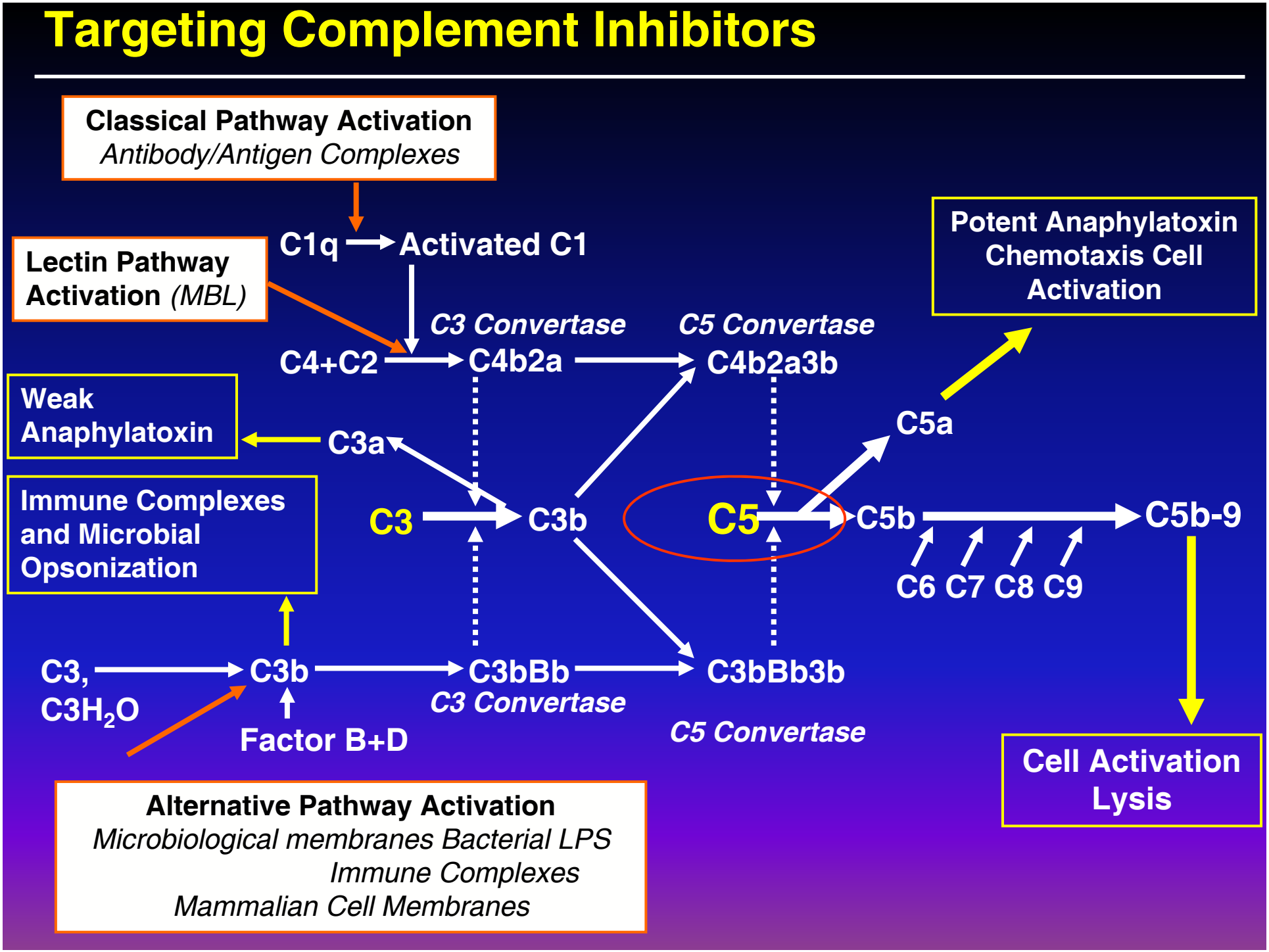


CD14 CD55 CD58 CD59
CD48 CD52 CD87 CD109
CD157 CD16

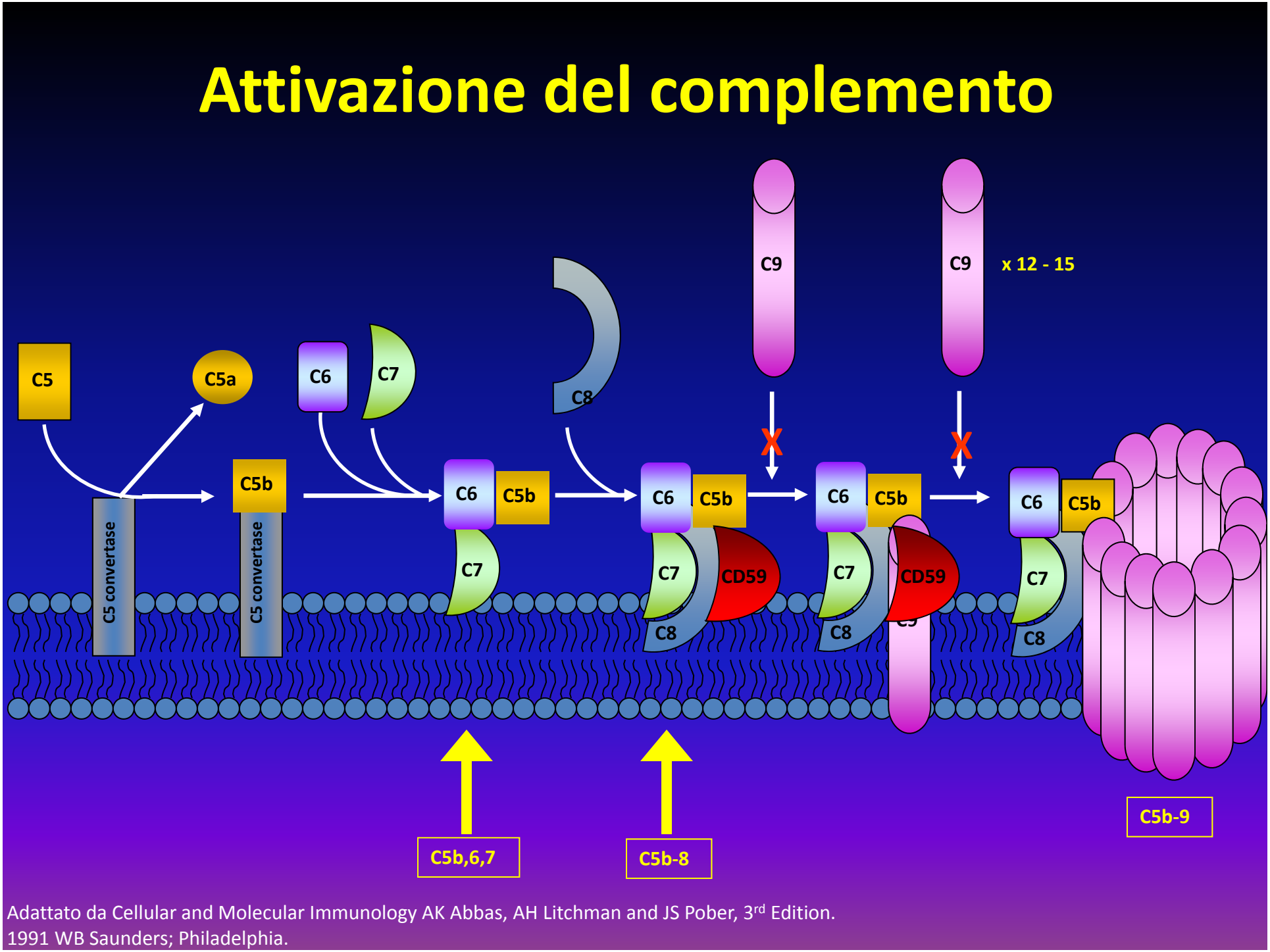


CD48C
D55
CD58
CD59
CD52

Targeting Complement Inhibitors



Attivazione del complemento



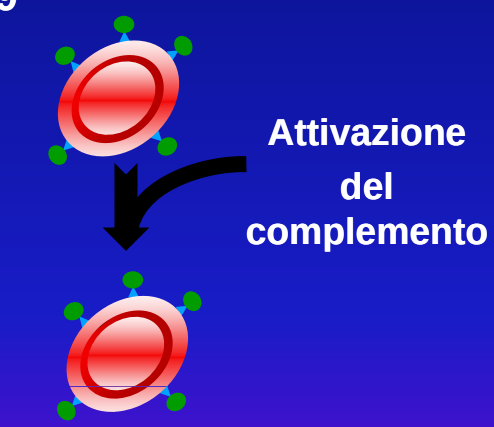
Adattato da Cellular and Molecular Immunology AK Abbas, AH Litchman and JS Pober, 3rd Edition.
1991 WB Saunders; Philadelphia.

Fisiopatologia

L'emolisi nell'EPN

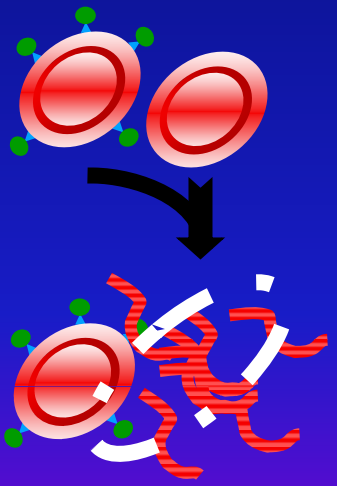
I globuli rossi normali sono protetti dall'attaco del complemento dalle proteine GPI-ancorate CD55 e CD59

I globuli rossi EPN, non essendo protetti, vengono lisati



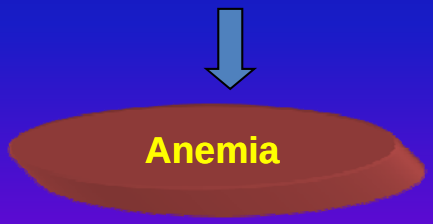
Attivazione del complemento

GR intatti



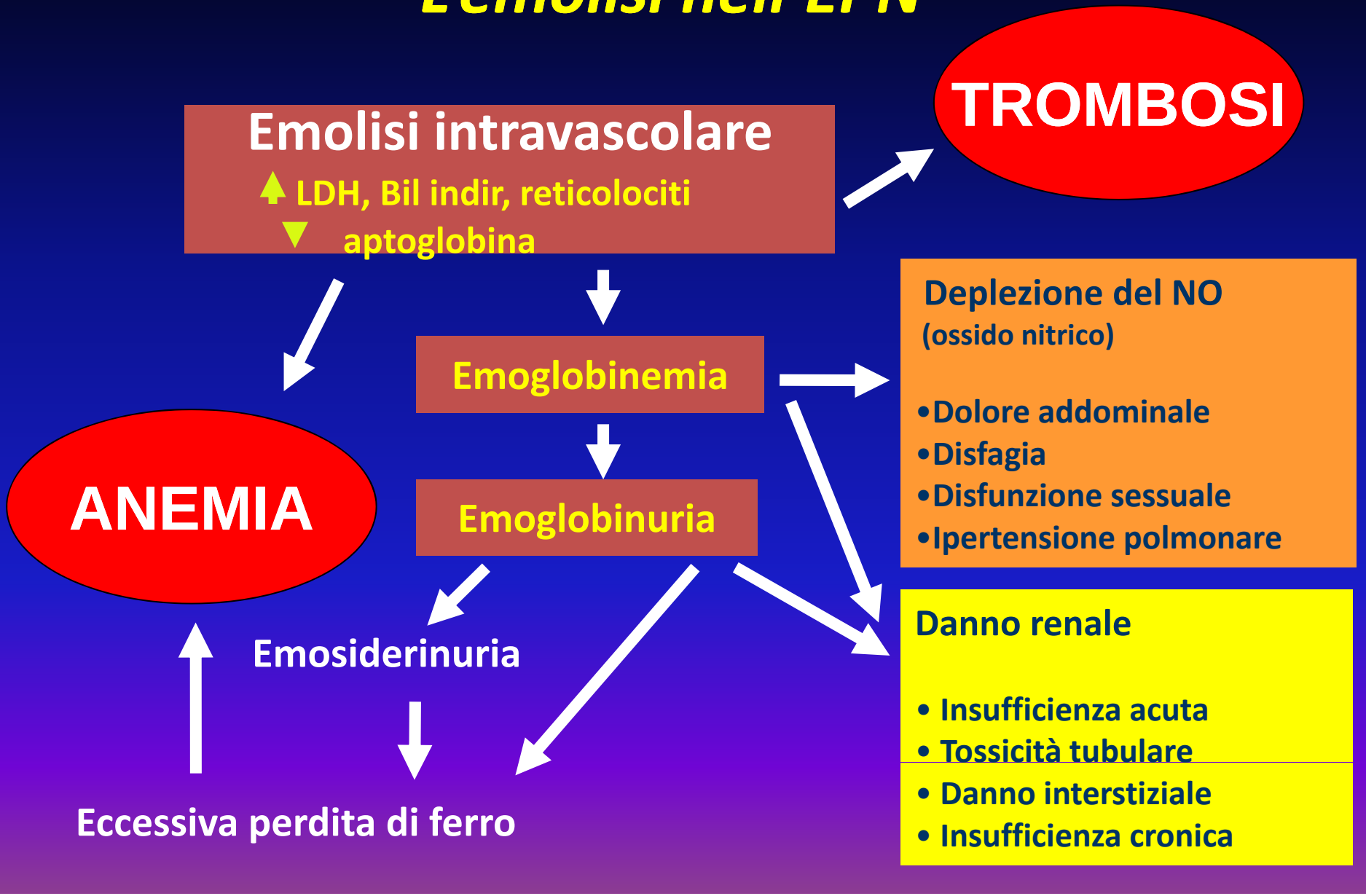
Riduzione dei GR
Emoglobinemia

Emolisi intravascolare



Fisiopatologia

L'emolisi nell'EPN



Alterata qualità di vita 96%



- Stanchezza cronica
- Apatia
- Senso di malessere
- Continuo disagio
- Dolori addominali

Terapia

Trapianto di cellule staminali emopoietiche (aplasia midollare, eventi trombotici)

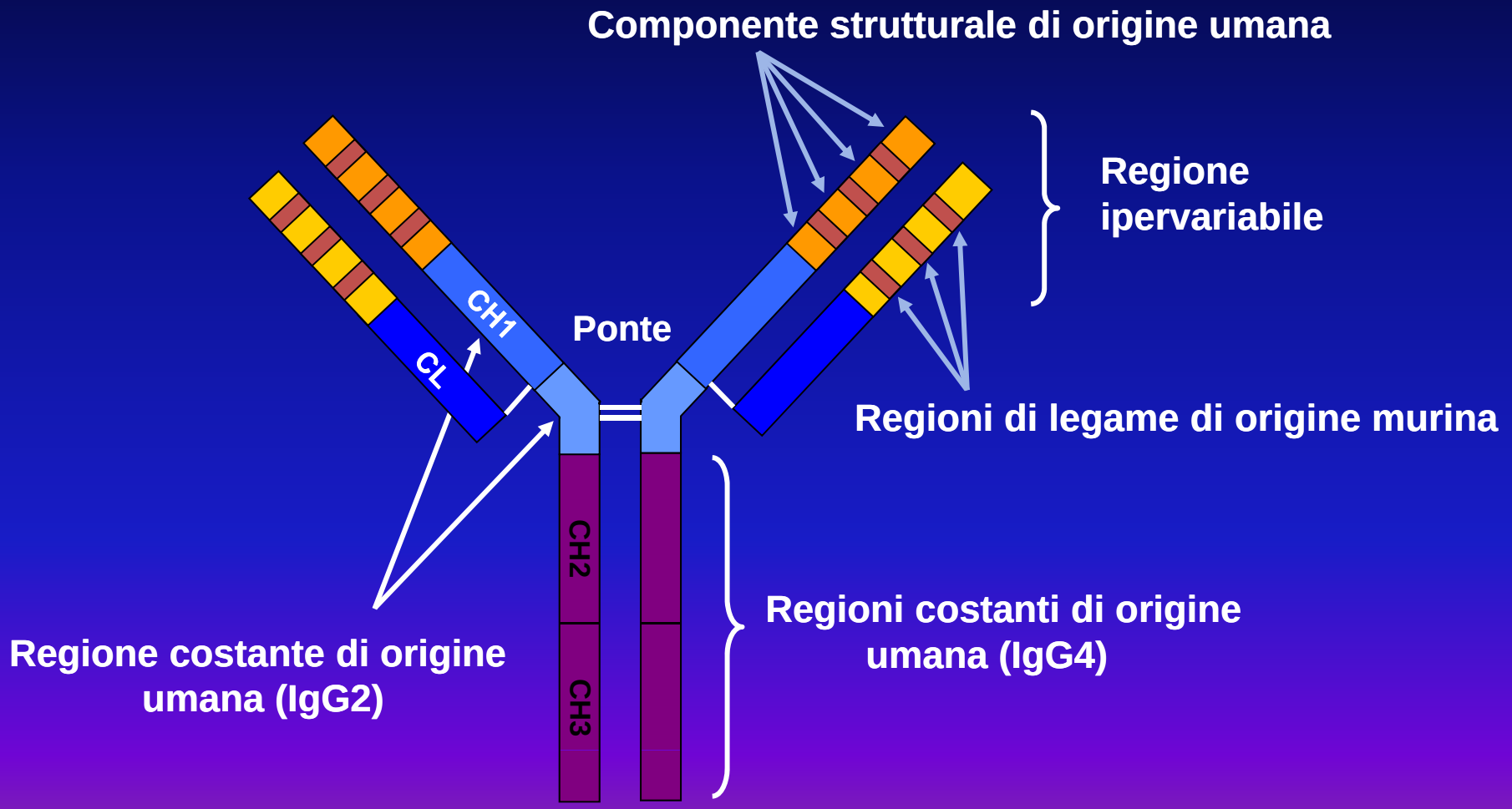
Trattamento curativo

Nessuna terapia target

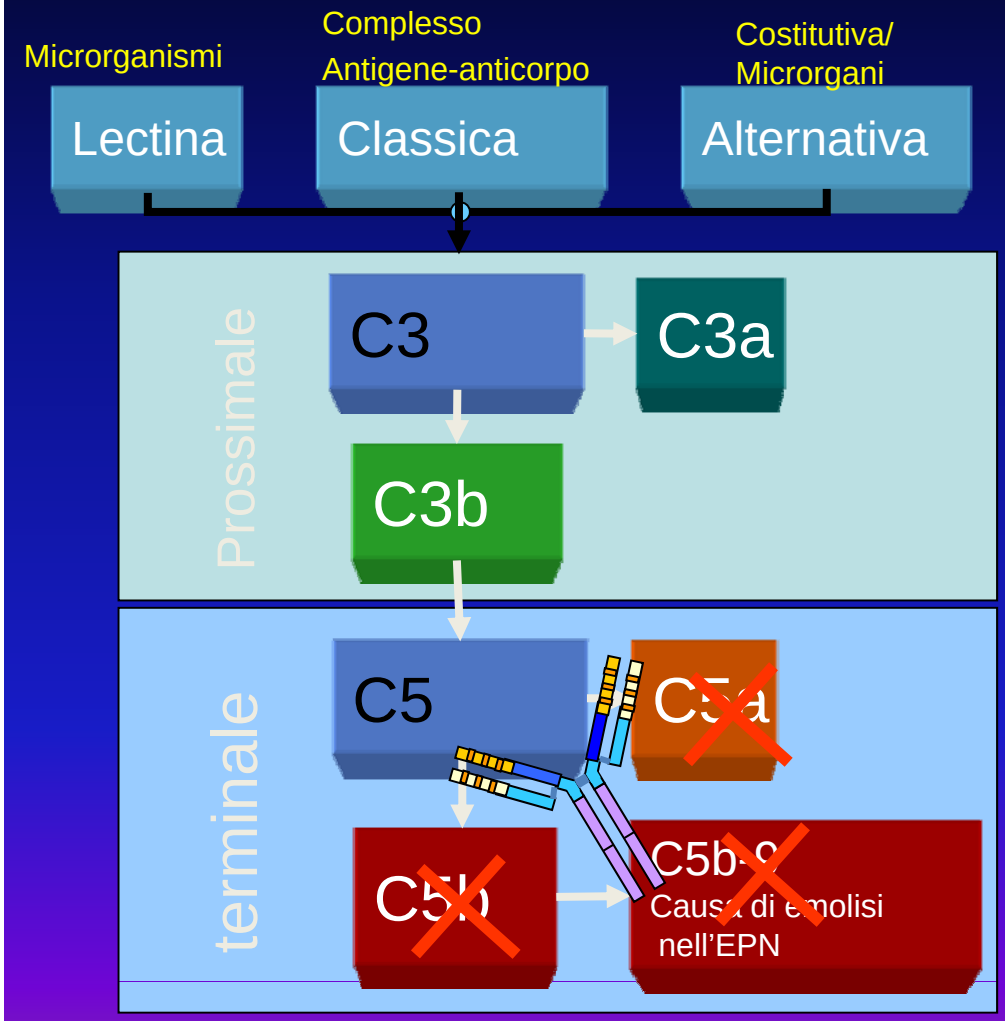
- Corticosteroidi
- Anticoagulanti orali o eparina per le complicanze trombotiche

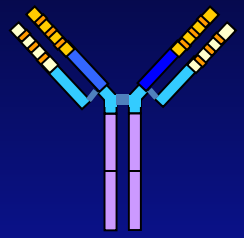
Terapia di supporto

Soliris™ è un anticorpo monoclonale anti-C5 umanizzato:



SOLIRIS® Blocca la parte terminale del complemento





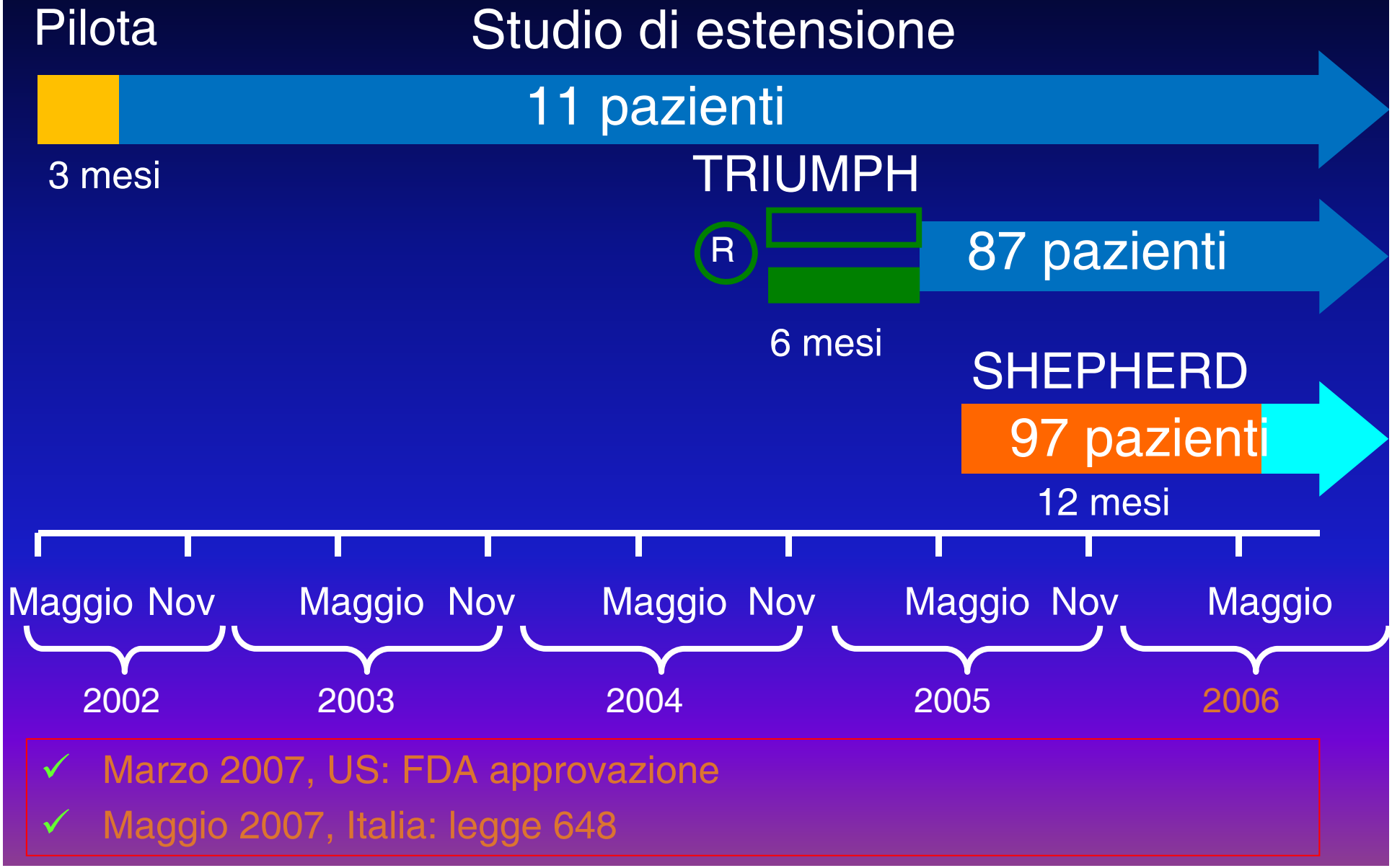
SOLIRIS®

- SOLIRIS® si lega con alta affinità al C5
- L'attività terminale del complemento viene bloccata
- Le funzioni prossimali del complemento rimangono intatte
  - Complesso immune e rimozione dei corpi apoptotici
  - Opsonizzazione microbica

Figueroa, et al. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:359-395.
Walport. *N Engl J Med*. 2001;344:1058.
SOLIRIS® (eculizumab) [package insert]. Alexion Pharmaceuticals; 2007.

ECULIZUMAB PNH CLINICAL PROGRAM

Alexion Pharmaceuticals



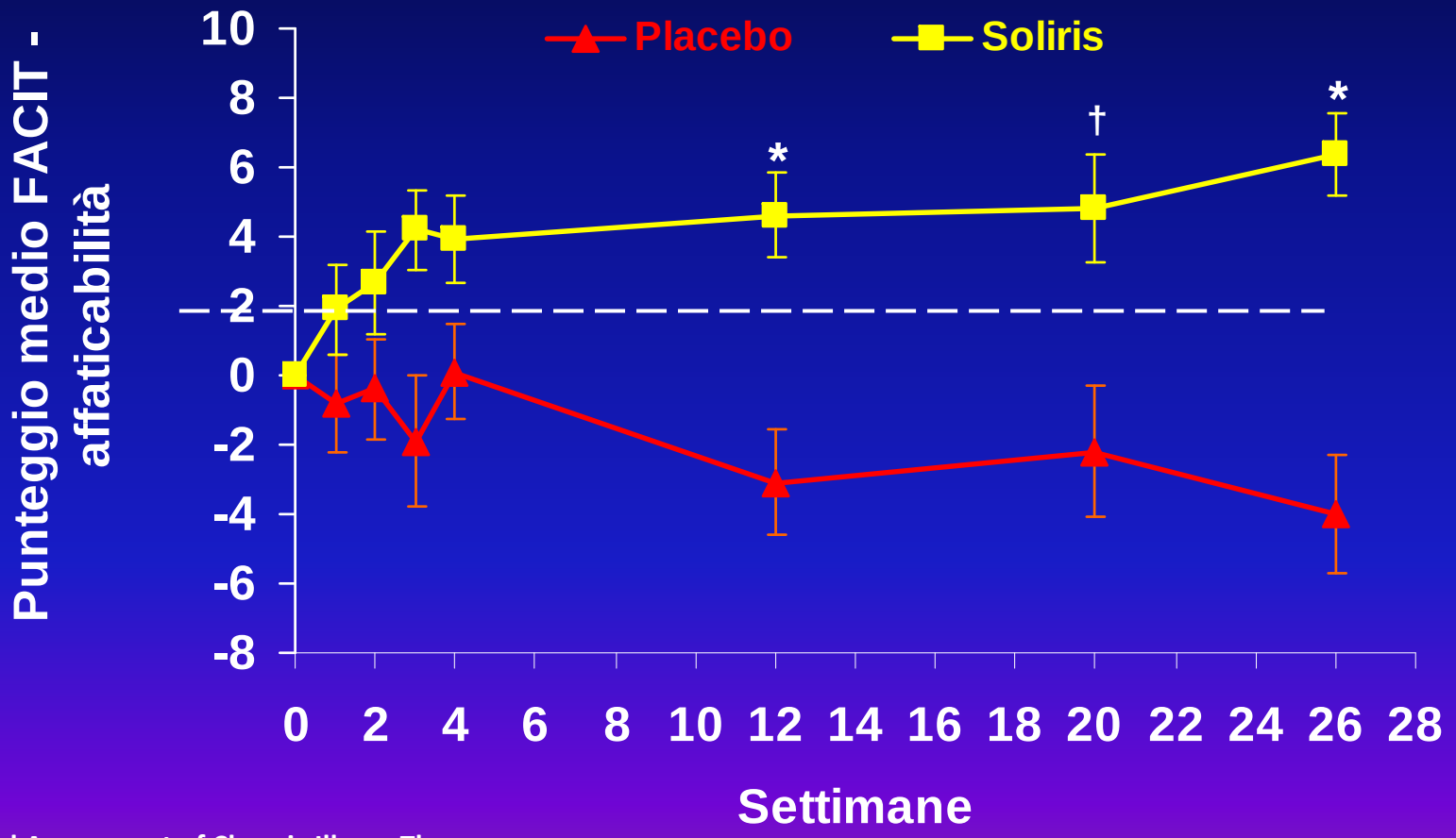
- ✓ Marzo 2007, US: FDA approvazione
- ✓ Maggio 2007, Italia: legge 648

TRIUMPH: Risultati

	Placebo N = 44	Soliris N = 43
Percentuale di pazienti con livelli di emoglobina stabilizzati:	0	49
PRBC transfuse in corso di studio (mediana)	10	0
Pazienti liberi da trasfusione: (%)	0	51
LDH alla conclusione (mediana, U/L)	2167	239
LDH AUC alla conclusione (mediana, U/L al giorno)	411822	58587
Emoglobina libera alla conclusione (mg/dL)	62	5

Soliris (eculizumab) [Summary of Product Characteristics]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2007.

TRIUMPH: miglioramento del punteggio relativo di astenia (FACIT-F)



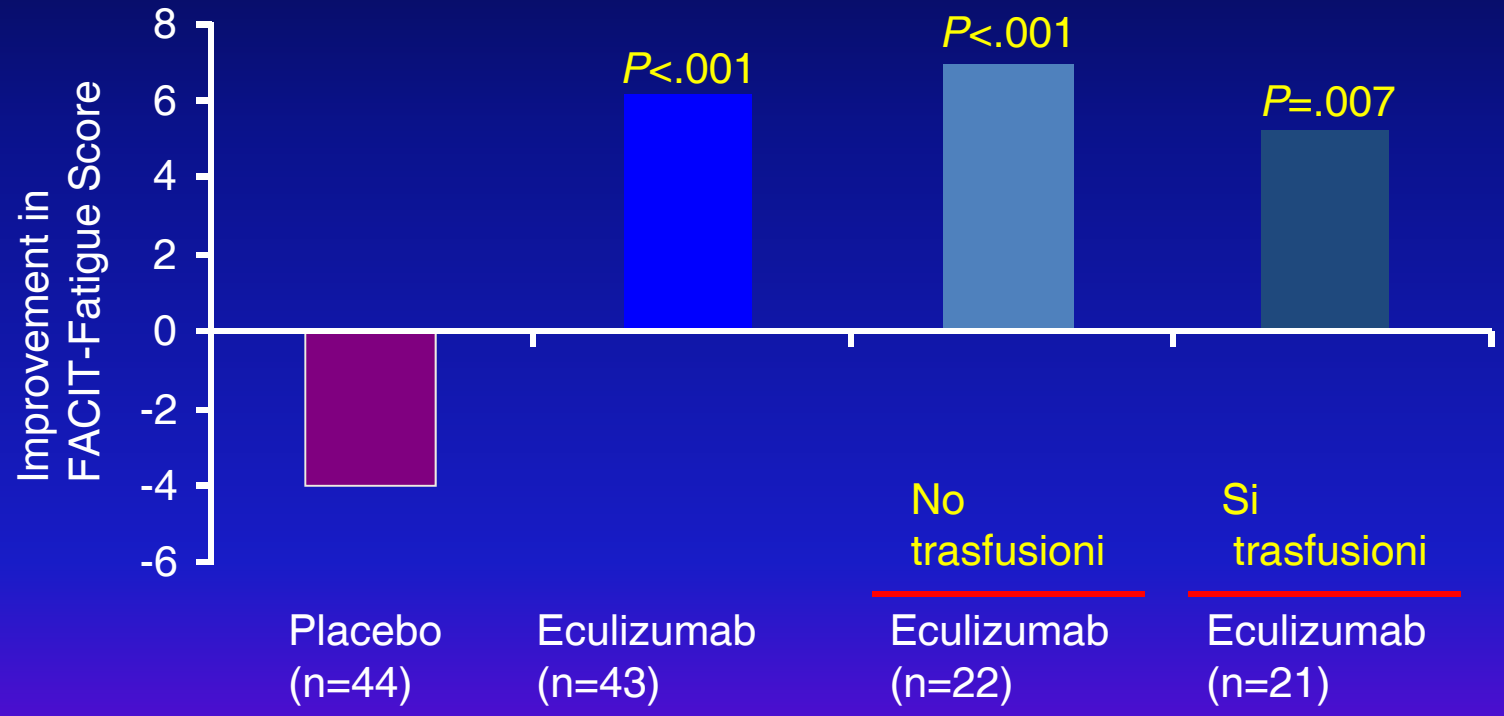
FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

*$P<0.001$; †$P<0.01$;

Hillmen P, et al. *NEJM.* 2006;355:1233-43.

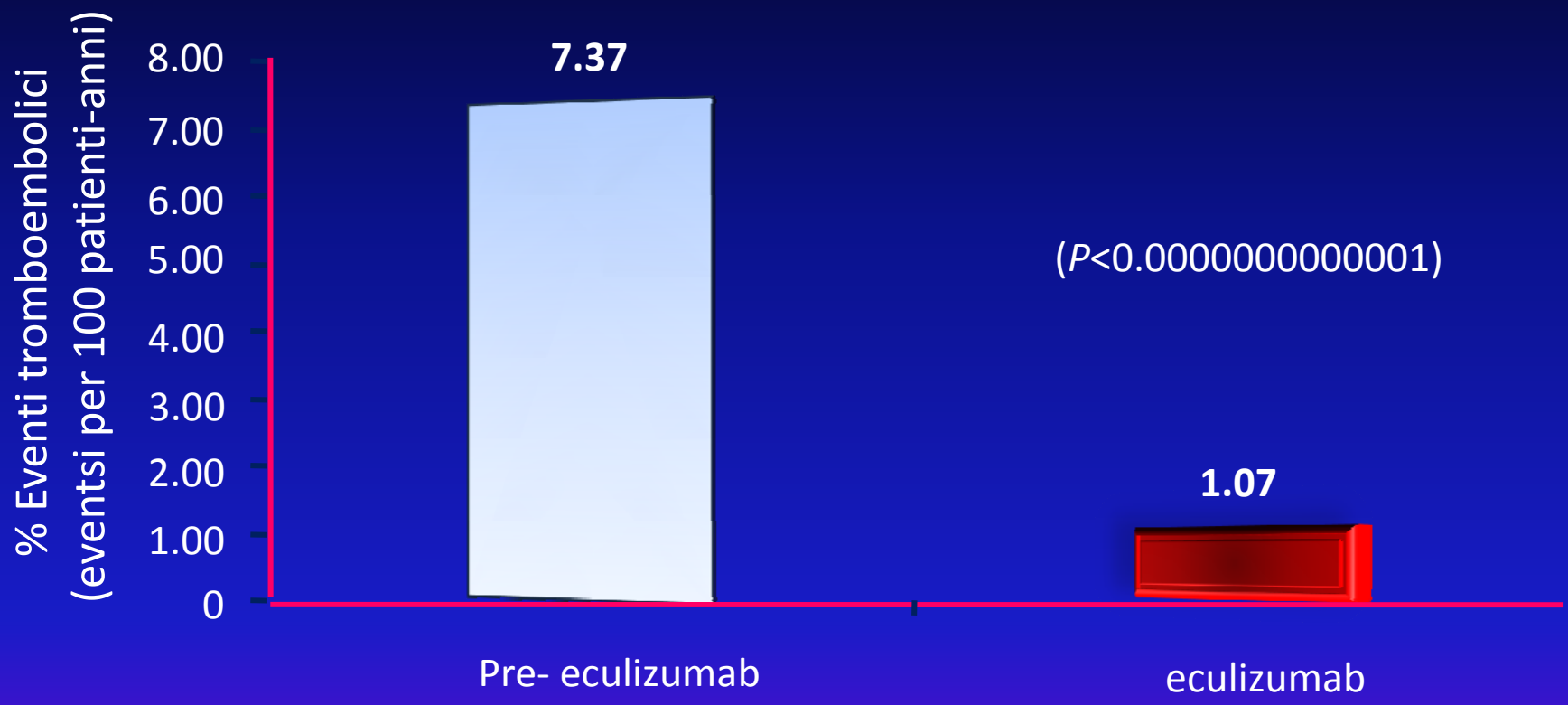
Efficacia sull'astenia nei pazienti trasfusione-indipendenti e non-indipendenti

Un incremento superiore a 3 punti nel sistema FACIT è considerato clinicamente significativo



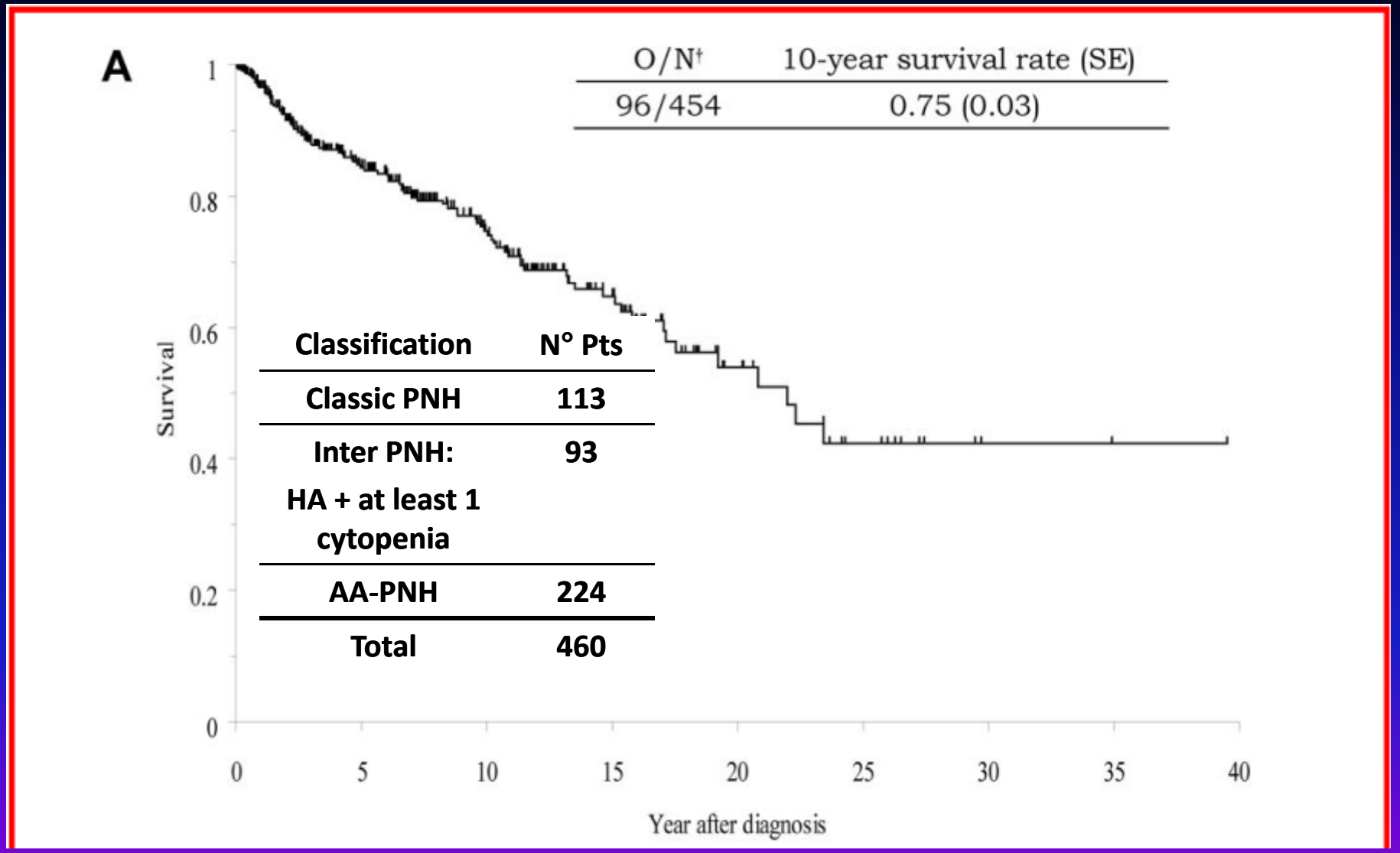
In analisi multivarita la riduzione dell'emolisi è un fattore predittivo del miglioramento dell'astenia rispetto all'incremento dei valori di emoglobina

Eventi tromboembolici nei pazienti con e senza eculizumab



- 85% di riduzione delle trombosi
- La riduzione è stata osservata in tutte le coorti di pazienti

Overall Survival

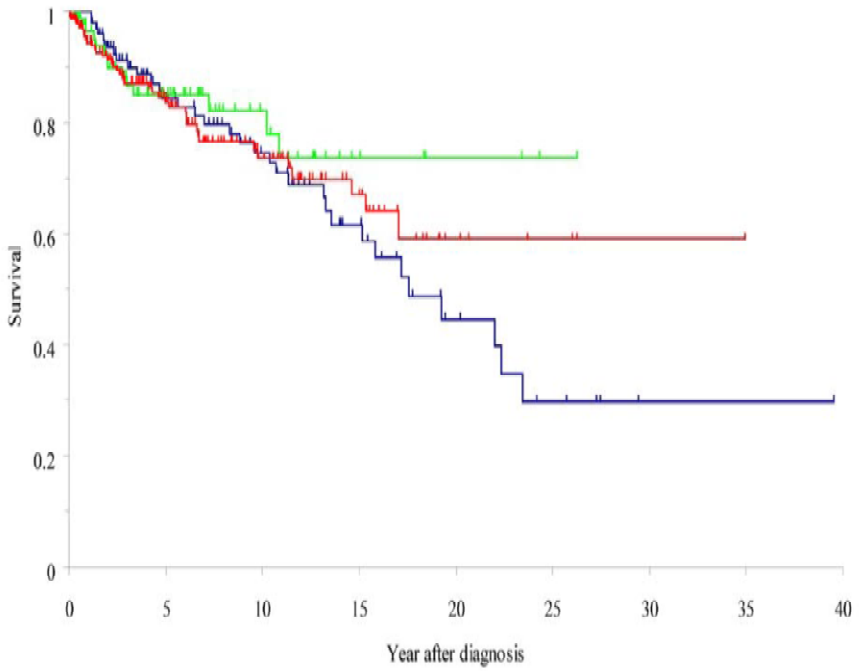


De Latour RP, Blood 2008

Survival by subcategories

B

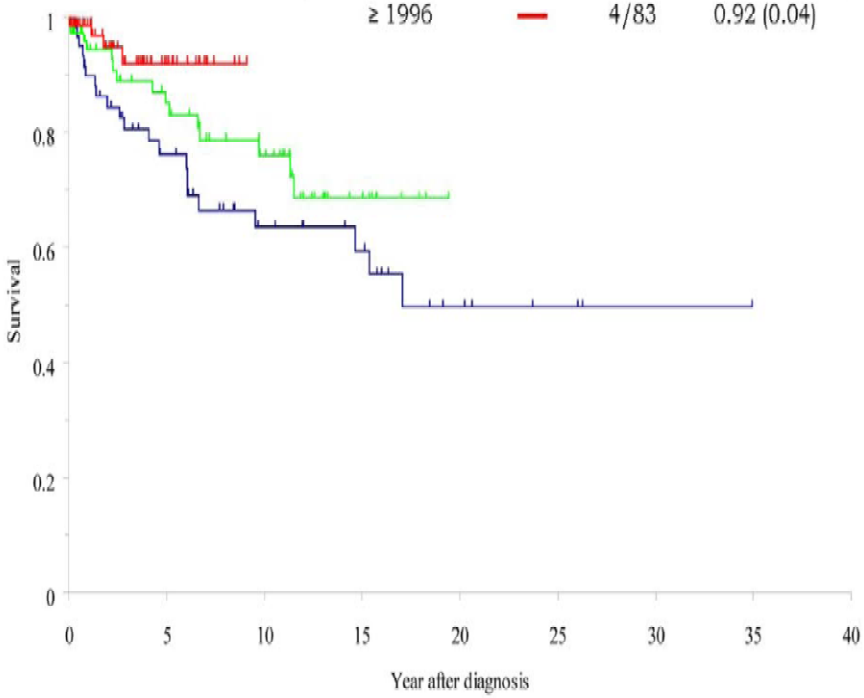
Subcategory	O/N†	10-year survival rate‡ (SE)
Classic PNH†	33/112	0.75 (0.05)
Intermediate PNH†	14/91	0.82 (0.05)
AA-PNH†	40/222	0.74 (0.04)



OS by subcategories

C

Year at diagnosis	O/N†	10-year survival rate‡ (SE)
≤ 1985	21/62	0.63 (0.07)
1986 - 1995	15/77	0.76 (0.06)
≥ 1996	4/83	0.92 (0.04)



OS in AA-PNH according to time period

Independent prognosis factors in 3 subcategories of PNH

Factors	Classic PNH, n = 109	AA-PNH syndrome, n = 221	Intermediate PNH, n = 90
Period, 1985 or after	3.6 (1.3-10.3), .010	0.89 (0.74)†	4.1 (1.0-16.9), .045
Age at diagnosis			
Between 40 and 55 y	5.4 (1.9-15.7), <.001		
More than 40 y		1.7 (0.11)†	
More than 55 y	21.4 (6.6-68.7), <.001		5.7 (1.4-23.3), .020
Thrombocytopenia			0.16 (0.04-0.60), .007
Androgens/danazol	0.17 (0.03-0.88), .013		
Immunosuppressive treatment*		0.33 (0.11-0.99), .026	
Transfusions before 1996		2.7 (1.3-5.6), .007	
Evolution to*			
Bicytopenia or pancytopenia	7.3 (2.5-21.5), <.001	NA‡	2.5 (0.29)†
Thrombosis	7.8 (3.4-17.8), <.001	33.0 (14.3-76.2), <.001	17.6 (4.5-68.5), <.001
Malignant disease (MDS/AML)	2.2 (0.68)†§	48.8 (15.9-149.6), <.001	38.5 (4.5-327.9), .003

Conclusioni degli studi clinici

- Importante e prolungato effetto sull'emolisi e sull'anemia (10-54 mesi);
- Importante riduzione del numero di pazienti dipendenti da trasfusione e della quantità di trasfusioni;
- Miglioramento significativo della qualità della vita.
- Riduzione degli eventi tromboembolici.

Potrà l'Eculizumab cambiare la prognosi dei paz con EPN?

…… attualmente non ci sono risposte ……

comunque:

- *Riduce le trombosi*
- *L'impiego dell'eculizumab nei paz con danni renali da emolisi migliora la funzionalità renale e riduce i danni do'organo*
- *Hillmen P et al, AJH 2010*

- *Somministrazione dell' Eculizumab nei paz con ipertensione polmonare (IP) riduce la deplezione dell'NO, il tono vasomotorioi e la dispneae si associa con miglioreamento clinico*
- *Hill A, BJH 2010*

……è ragionevole supporre di sì

Gravi eventi avversi (SAEs)

- **Studio TRIUMPH: SAEs in 4 pazienti SOLIRIS®** -e 9 pazienti placebo
  - SAEs : infezioni
  - Nessun decesso
  - 1evento trombotico nel gruppo placebo
- **Studio SHEPHERD:**

  - 1 decesso per trombosi
- **Studio di Extension : 16% SAEs**
- Infezioni virali
- Cefalea
- Anemia
- Febbre

Attenzione



- **Il SOLIRIS® aumenta il rischio di infezioni da meningococco**
  - Vaccinazione prima di iniziare il farmaco
  - Rivaccinare periodicamente secondo le linee guida per la vaccinazione meningococcica
  - Monitoraggio del paziente per segni precoci di infezione (terapia antibiotica)
  - **Somministrare con cautela nei pazienti con infezioni in atto**
- **I pazienti che sospendono il SOLIRIS® devono essere strettamente controllati per valutare l'insorgenza di emolisi grave** (16/196 pazienti in studio: no problemi)

Problemi emergenti

- **Emolisi extravascolare**

Splenectomia

Risitano A, Blood 2008
Risitano A, Blood 2009

Corticosteroidi

Berzuini A, NEJH 2010

Sovraccarico di ferro

chelazione

- **Paz Non rispondenti**

Dosi più elevate di farmaco

Intervalli di somministrazione più brevi

EPO



Indicazioni all'uso del Soliris

- D
A
E
D
T

Pazienti asintomatici: Watchful waiting

Aplasia Midollare grave: Trapianto allogenico

AA/PNH: Eculizumab +

Terapia Immunosoppressiva?

«trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano effettuato precedenti trasfusioni».



C

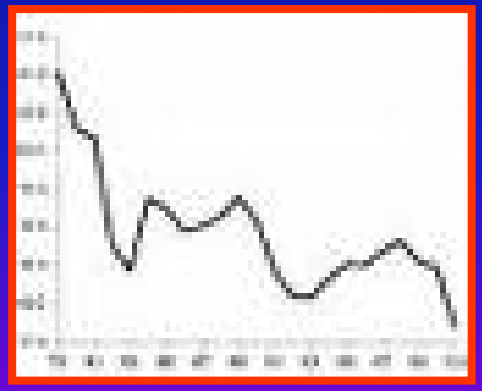
…….e i costi?

Elevati!!!!!

330.000 € /anno/paziente

Problematica reale per una singola azienda





2010: sviluppi

- Associazione dei pazienti con EPN
- Sito: www.hematoslife.com
- Registro citofluorimetrico
- Registro nazionale (ISS)

Grazie



Gravidanza ed EPN

- Mortalità materna 12-20.8% (tromboembolismo ed infezioni)
- Aumento della mortalità fetale 7.2-8.8% (nati prematuri)

Fieni S et al. Obstetrical and Gynecological Survey. 2006;61:593-601.
Spencer JAD. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 1980;87:246-8.
Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Haemostasis. 2000;30:103-117.
Tichelli A, Socie G, Marsh J et al Annals of Internal Medicine. 2002;137:164-172.

Table I. Summary of patient characteristics.

Patient	Age (years)	Granulocyte clone size (%)	LDH At Baseline (i/u per l)	Eculizumab use in pregnancy	Last LDH During Pregnancy (i/u per l)	Maternal eculizumab levels (ug/ml)	Cord eculizumab levels (ug/ml)	Complications in pregnancy	Outcome	Anticoagulation	
										Before pregnancy	During pregnancy
1	24	69·6								Not known	No
2	25	92·9							ion aby	Warfarin	Theraputic LMWH
3	22	95·8							aby	Not known	Not known
4	26	87·5		gestation					aby	Not known	Therapeutic LMWH
5	27	99·7	10 300	All pregnancy & postpartum	703	116·1	Undetected	Breakthrough haemolysis	Healthy term baby	No	Prophylactic LMWH
6	35	97·6	1616	From week 27 & postpartum	387	80·5	Twin 1 19·2 Twin 2 14·4	Postpartum haemorrhage	Healthy twins at 35 weeks	No	Theraputic LMWH
7	28	98·1	2642	All pregnancy & postpartum	414	63·2	Undetected	Pre-eclampsia	Healthy baby at 28 weeks	Warfarin	Theraputic LMWH

LDH, Lactate dehydrogenase; PUO, pyrexia of unknown origin; NM, not measured.

*These LDH values were taken at the beginning of the pregnancy before eculizumab treatment was stopped.

+ donna di 29 anni:

Nessuna complicanza, parto naturale a 38 settimane

Bambino sano;

Marasca R et al. BJH 2010

Kelly R et al, BJH 2010

SOLIRIS (Eculizumab)
iter registrativo nell'EPN

17 ottobre 2003
designato Farmaco Orfano in Europa

28 maggio 2007
Inserimento nella lista 648 in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da EPN

20 giugno 2007
Autorizzazione all'immissione in commercio in Europa

7 agosto 2008
Pubbicazione del Decreto con il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita in Italia (Registro AIFA)

12 dicembre 2008
Inserimento nella lista 648 per il trattamento dell'emolisi intravascolare nei pazienti con EPN che non abbiano effettuato precedenti trasfusioni

Eculizumab: Esperienza italiana

Risposta clinica

Risposta Completa	Normalizzazione Hb	13 (39%)
Risposta Maggiore	No trasfusioni Persistenza dell'anemia	13 (39%)
Risposta parziale	Riduzione > 50%delle trasfusioni	5 (15%)
No risposta	Segni e sintomi invariati	2(6%)*

Aplasia Midollare

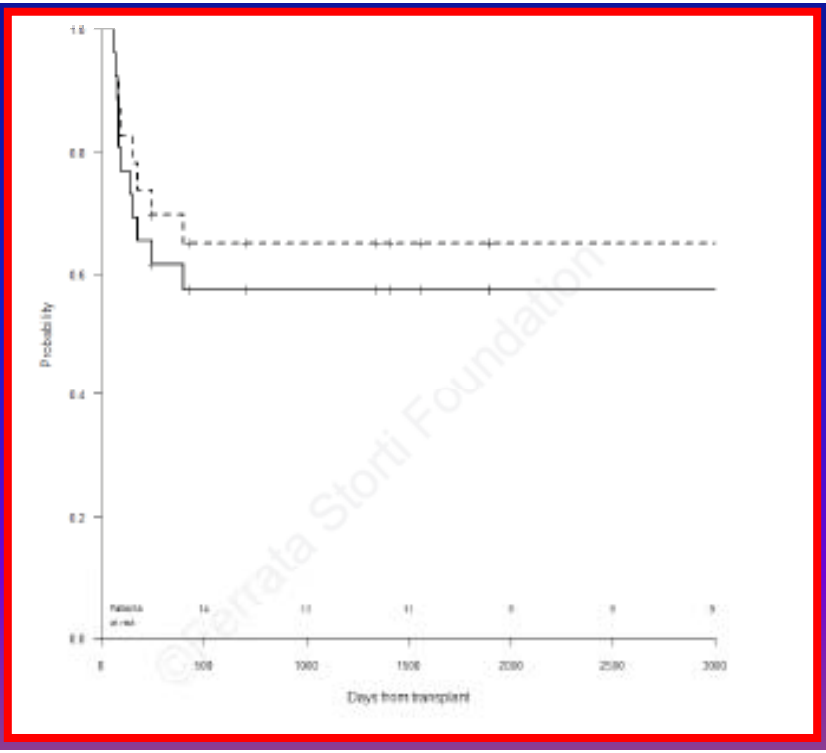
Totale pts 33

Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)

by Stella Santarone, Andrea Bacigalupo, Antonio M. Risitano, Elena Tagliaferri, Erminia Di Bartolomeo, Anna Paola Iori, Alessandro Rambaldi, Emanuele Angelucci, Alessandra Spagnoli, Federico Papineschi, Stefania Tamiazzo, Marta Di Nicola, Paolo Di Bartolomeo

Haematologica 2010,95(6)

Figure 1. Kaplan-Meier probabilitiy of disease-free survival for 23 patients transplanted from HLA-identical sibling donor (65%, dotted line) and for all 26 patients (57%, continuous line).



MA 15 pts/RIC 11 pts
Graft failure 8%
TRM 42% (26% Ma vs 63% RIC)
DFS : 73% MA vs 47% RIC
15 pts alive (11 MA; 4RIC),
no evidence of PNH clone
Median FU 131 mon(30-240)

SOLIRIS® :EFFETTI COLLATERALI

Comuni

(≥5 ≤10 /100pts)

1. Cefalea
2. Gastroenterite
3. Dolori muscolari
4. Nausea
5. Piressia
6. Prurito
7. Arrossamento della cute
8. Crampi muscolari
9. Dolori arti
10. Affaticamento
11. Herpes simplex

Molto Comuni

(≥1 /10pts)

- Nasofaringiti
- Infezioni urinarie
- Infezioni vie aeree sup.
- Capogiro
- Cefalea
- Nausea
- Diarrea
- Mal di schiena
- Febbre
- Brividi
- Dolori articolari

blood

2008 112: 3099-3106
Prepublished online Jun 5, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-01-133918

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories

Régis Peffault de Latour, Jean Yves Mary, Célia Salanoubat, Louis Terriou, Gabriel Etienne, Mohamad Mohty, Sophie Roth, Sophie de Guibert, Sebastien Maury, Jean Yves Cahn, Gerard Socié and on behalf of the French Society of Hematology and of the French Association of Young Hematologists

Classification	N° Pts
Classic PNH	113
Intermediate PNH: Hemolitic anemia + at least one cytopenia	93
AA-PNH	224
Total	460

CLASSIFICATION OF PNH

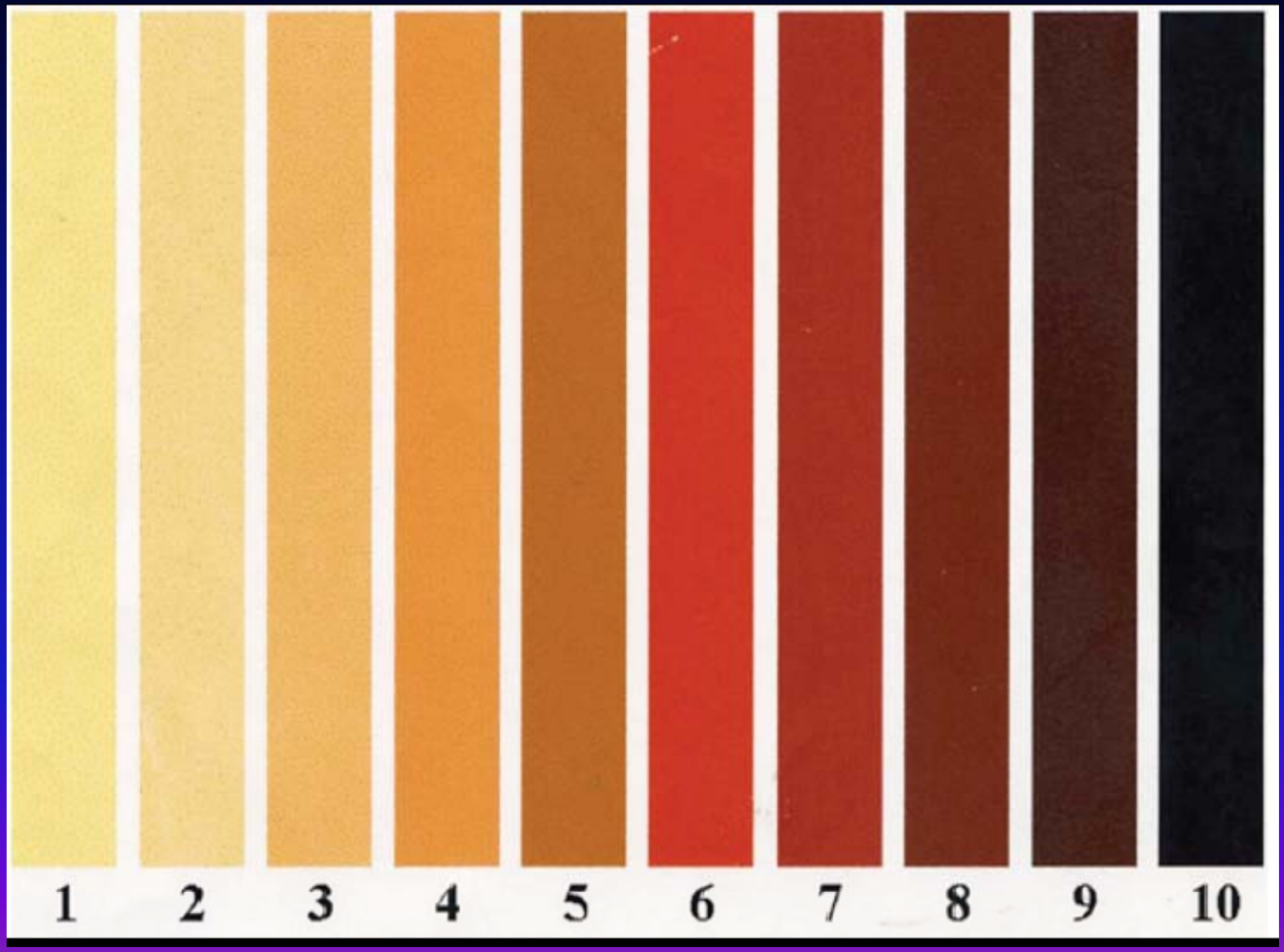
Parker et al, Blood 2005

- **Classic PNH**
  - Clinically evident intravascular hemolysis (increased LDH and indirect bilirubin, hemoglobinuria, reticulocytosis, anemia)
  - No evidence of any underlying bone marrow abnormality (including karyotype)
- **PNH in the setting of another specified bone marrow disorder (e.g., AA, MDS)**
  - Clinically evident intravascular hemolysis (as in classic PNH)
  - Concomitant or past bone marrow abnormality
    - Aplastic anemia
    - Myelodysplastic syndrome
    - Myelofibrosis
- **Subclinical PNH in the setting of another specified bone marrow disorder (e.g., AA, MDS)**
  - No evidence of hemolysis
  - Minor RBC and/or WBC PNH clone

Supporto della regione……



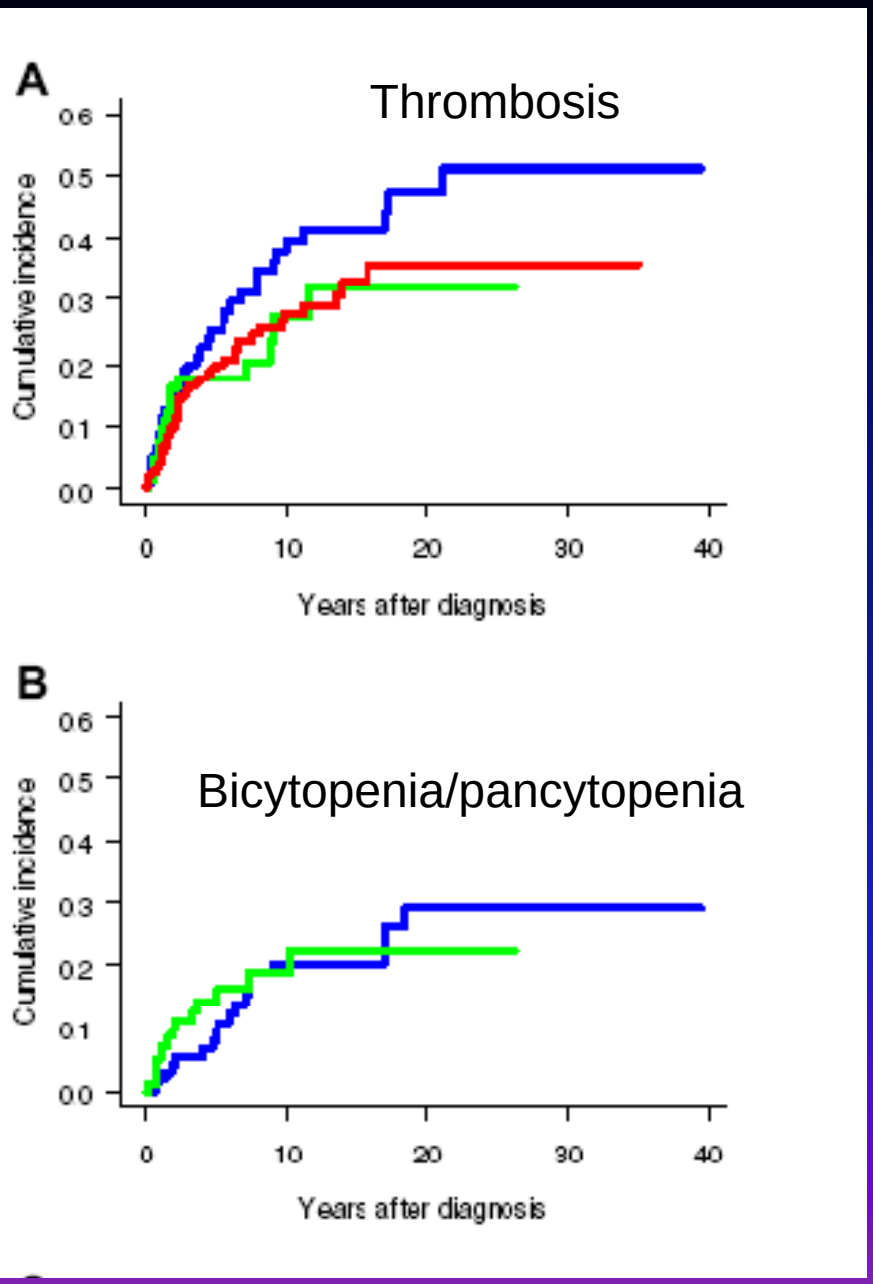



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Segni e sintomi clinici

	(%)
Anemia	**89%[7]**
Insufficienza midollare	**10-45%[2-5]**
Trombosi	**40%[1]**
Emoglobinuria	**26%[7]**
Dolore addominale	**57%[6]**
Disfagia	**41%[6]**
Disfunzione erettile	**47%[6]**
Insufficienza renale (GFR<60/ml/min)	**30%[8]**

1. Hillmen, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 2. Johnson & Hillmen. *J Clin Path: Mol Pathol*. 2002;55:145-152. 3. Wang, et al. *Blood*. 2002;100:3897-3902. 4. Iwanga, et al. *Brit J Haem*. 1998;102:465-474. 5. Maciejewski, et al. *Brit J Haem*. 2001;115:1015-1022. 6. Meyers G et al. Abstract submitted to ASH 2007 for fatigue. 7. Rosse. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria In: R Hoffman; EJ Benz; SJ Shattil et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone; 2000:331-342. 8. Clark DA, et al. Blood. 1981;57:83-89.



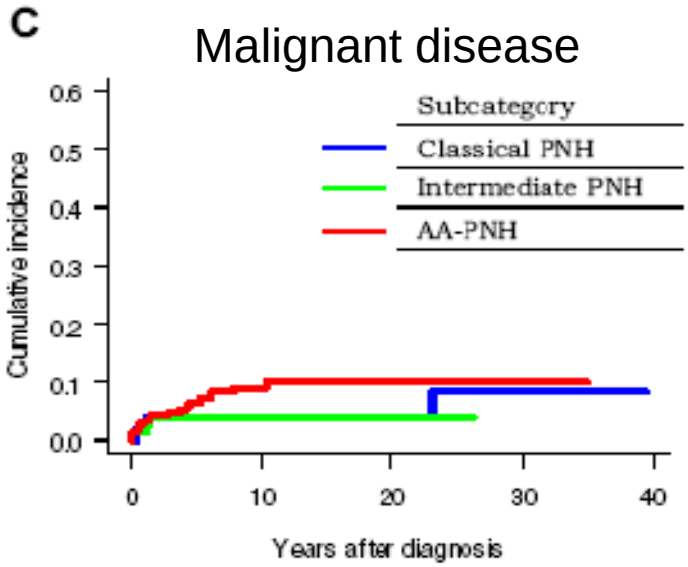
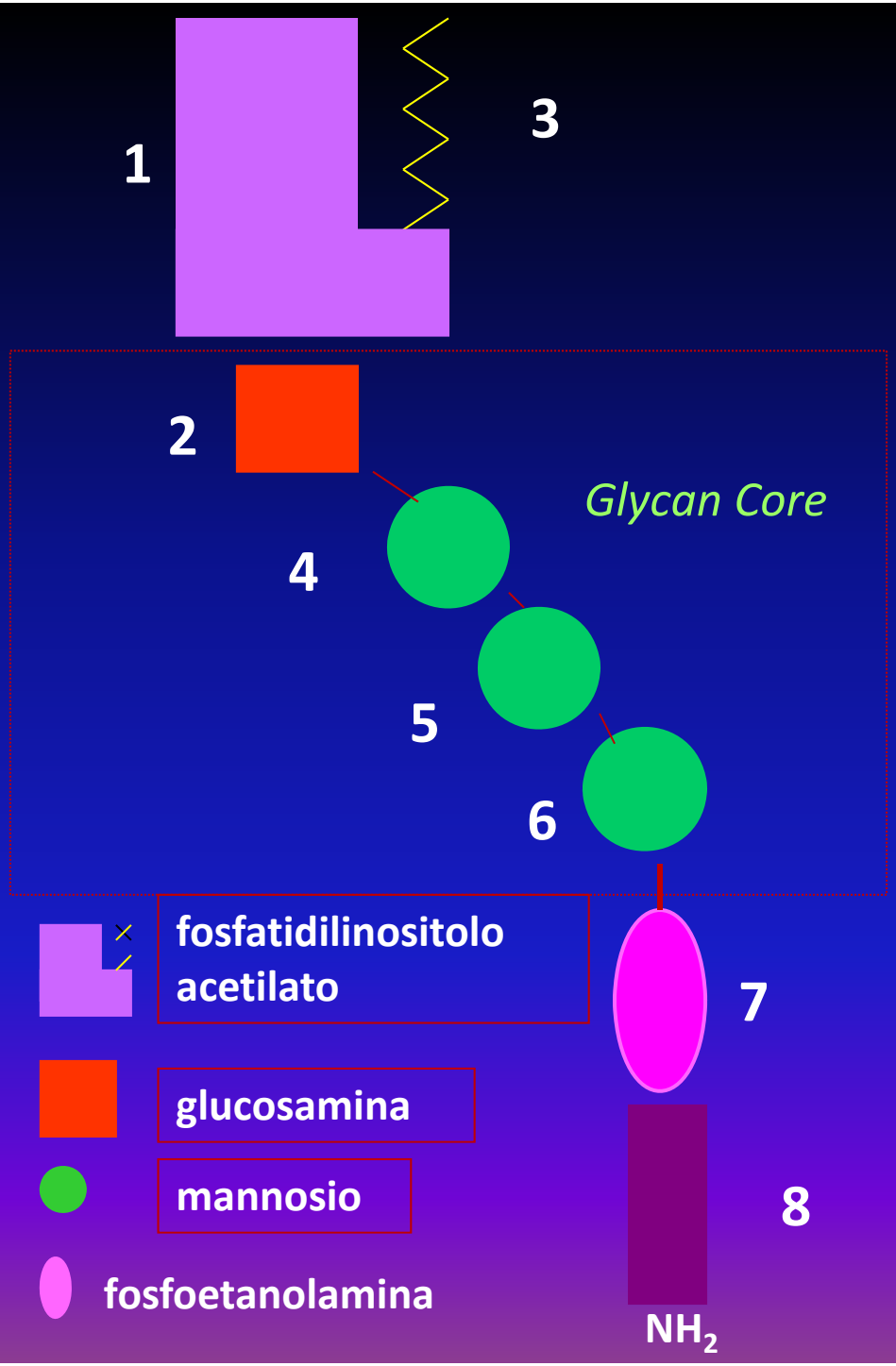


Figure 2. Cumulative incidence of complications in the 3 subcategories of patients. Cumulative incidence of thrombosis (A), bicytopenia or pancytopenia (B), and malignant disease (C) in the 3 subcategories of patients; * indicates except for AA-PNH subcategory.

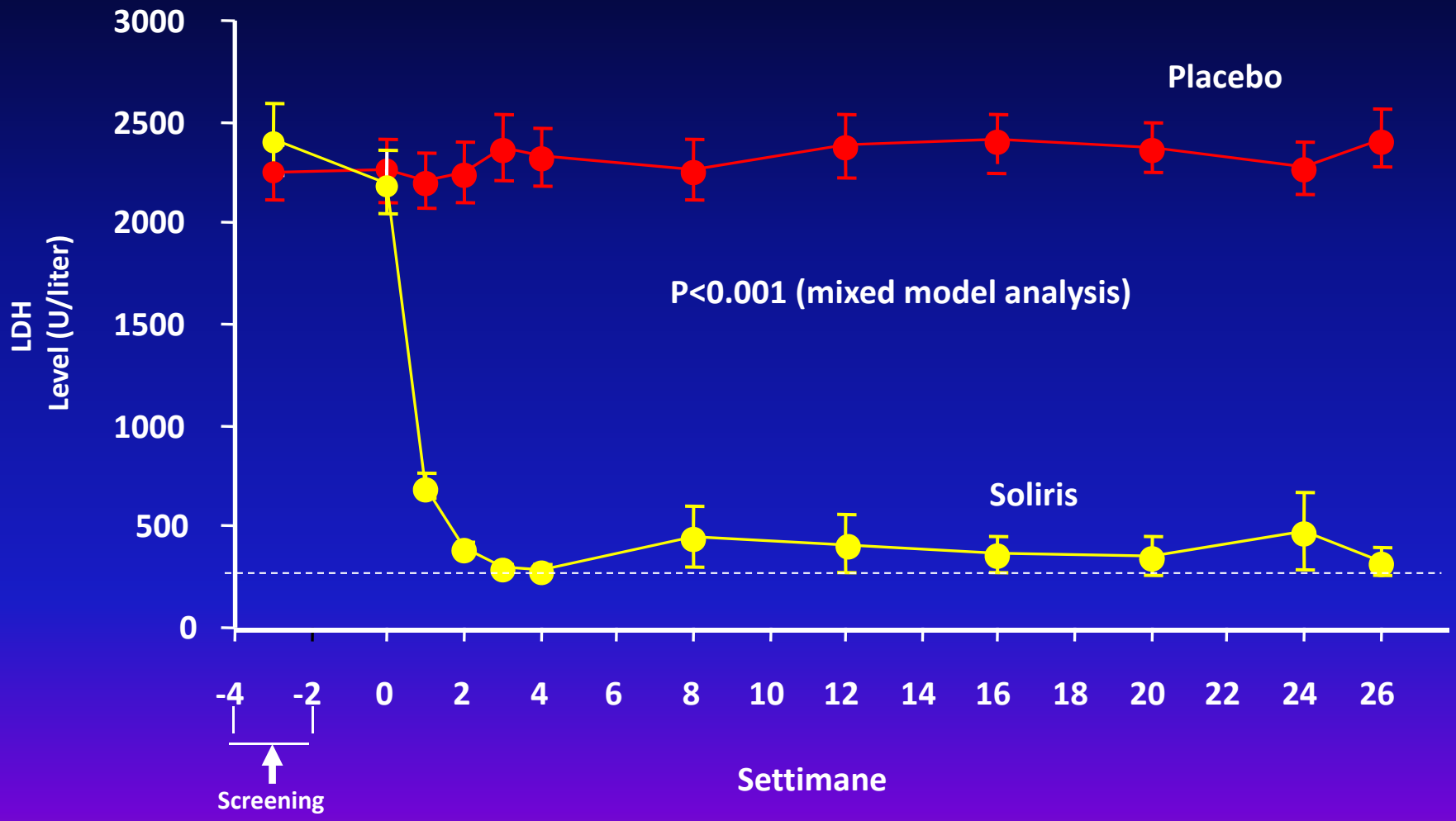


Biosynthetic pathway

1. Molecola di fosfatidilinositolo.
2. N-acetilglucosamina è trasferita all'inositolo da una acetilglucosaminiltransferasi.*
3. Acetilazione dell'inositolo.
4. Un primo mannosio viene aggiunto.
5. Secondo mannosio.
6. Terzo mannosio.
7. Fosfoetanolamina viene aggiunta.
8. Il gruppo carbissilico -COOH di una proteina viene aggiunto all'etanolamina.

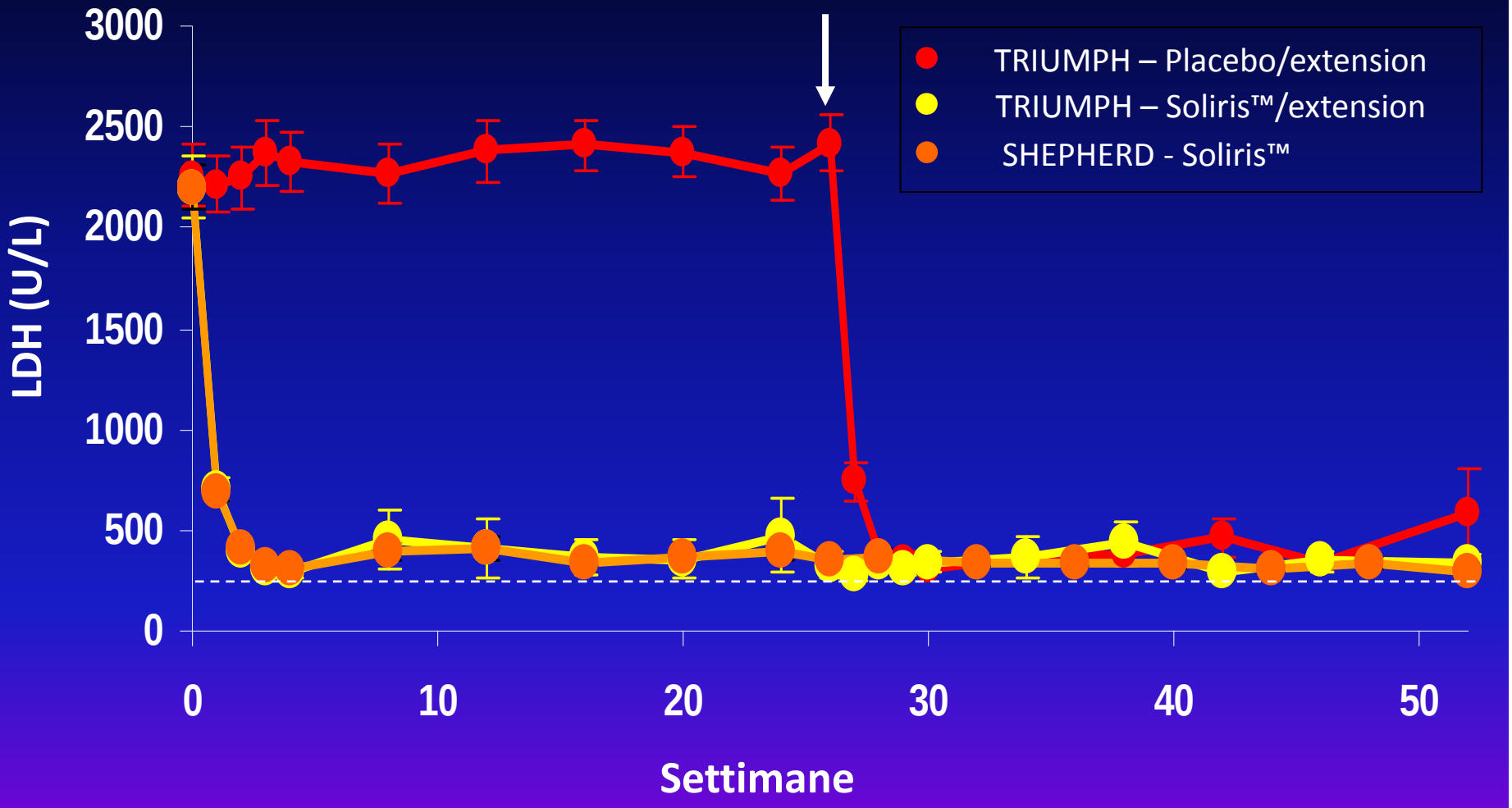
*Questo step richiede la presenza del prodotto enzimatico del gene PIG-A.

TRIUMPH: Riduzione dell' LDH



Hillmen P, et al. *NEJM.* 2006;355:1233-43.

Livelli di LDH nei pazienti TRIUMPH, SHEPHERD ed Extension



I pazienti dello studio TRIUMPH sono transitati nell'extension dopo le 25 settimane.

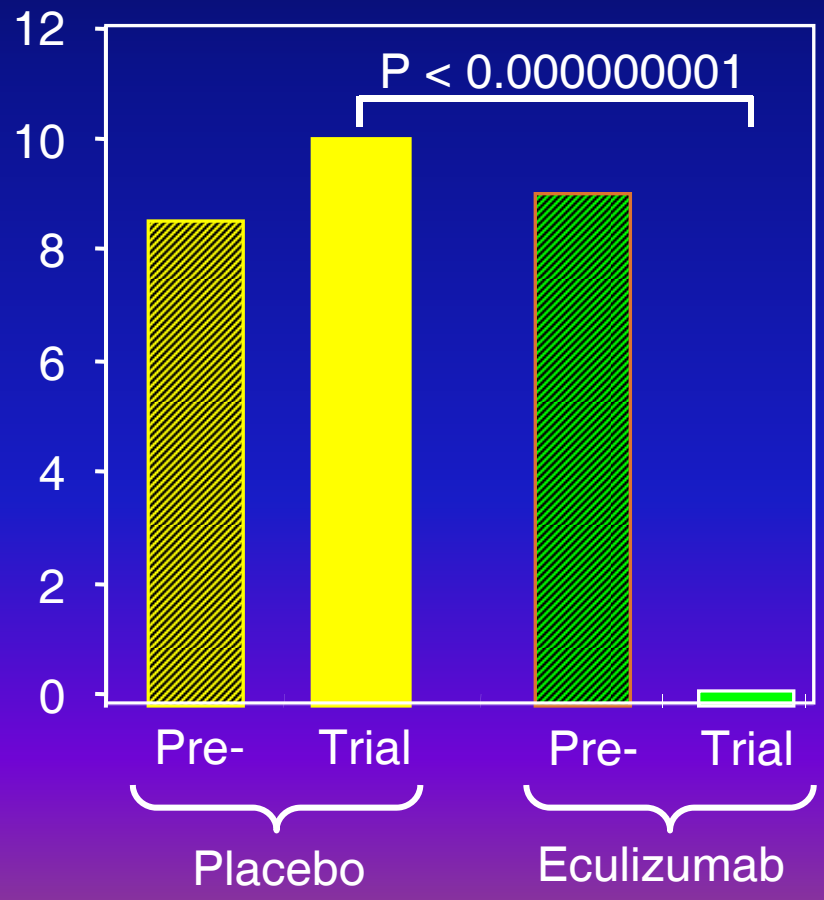
Data on file. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2007.

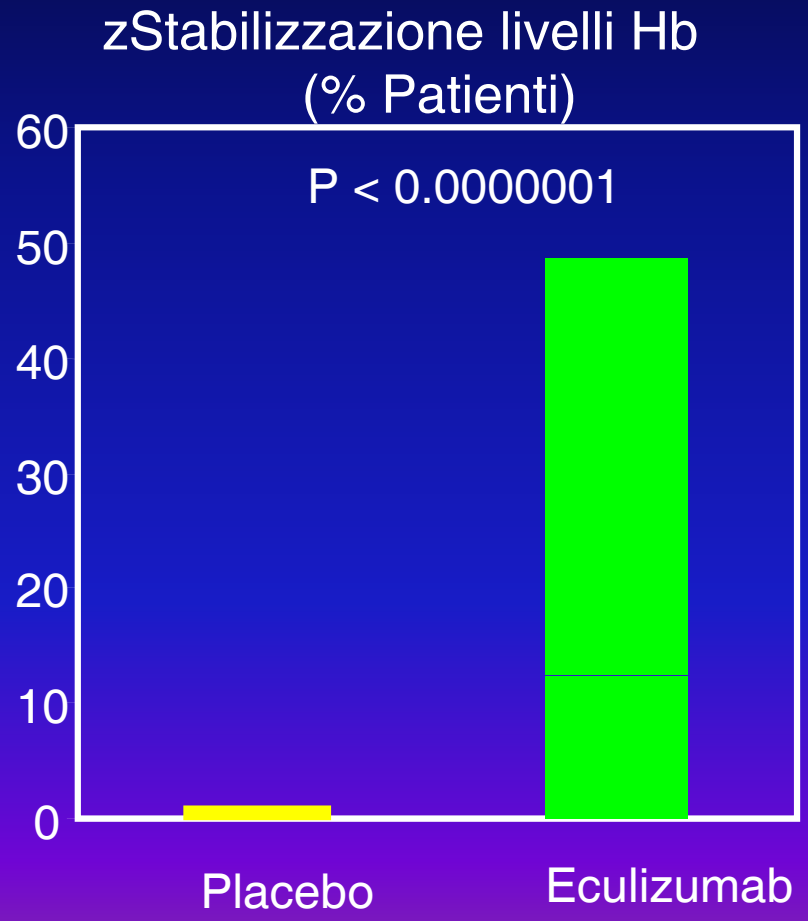
Effetto dell'Eculizumab sull'anemia

Fabbisogno trasfusionale e stabilizzazione dell'emoglobina

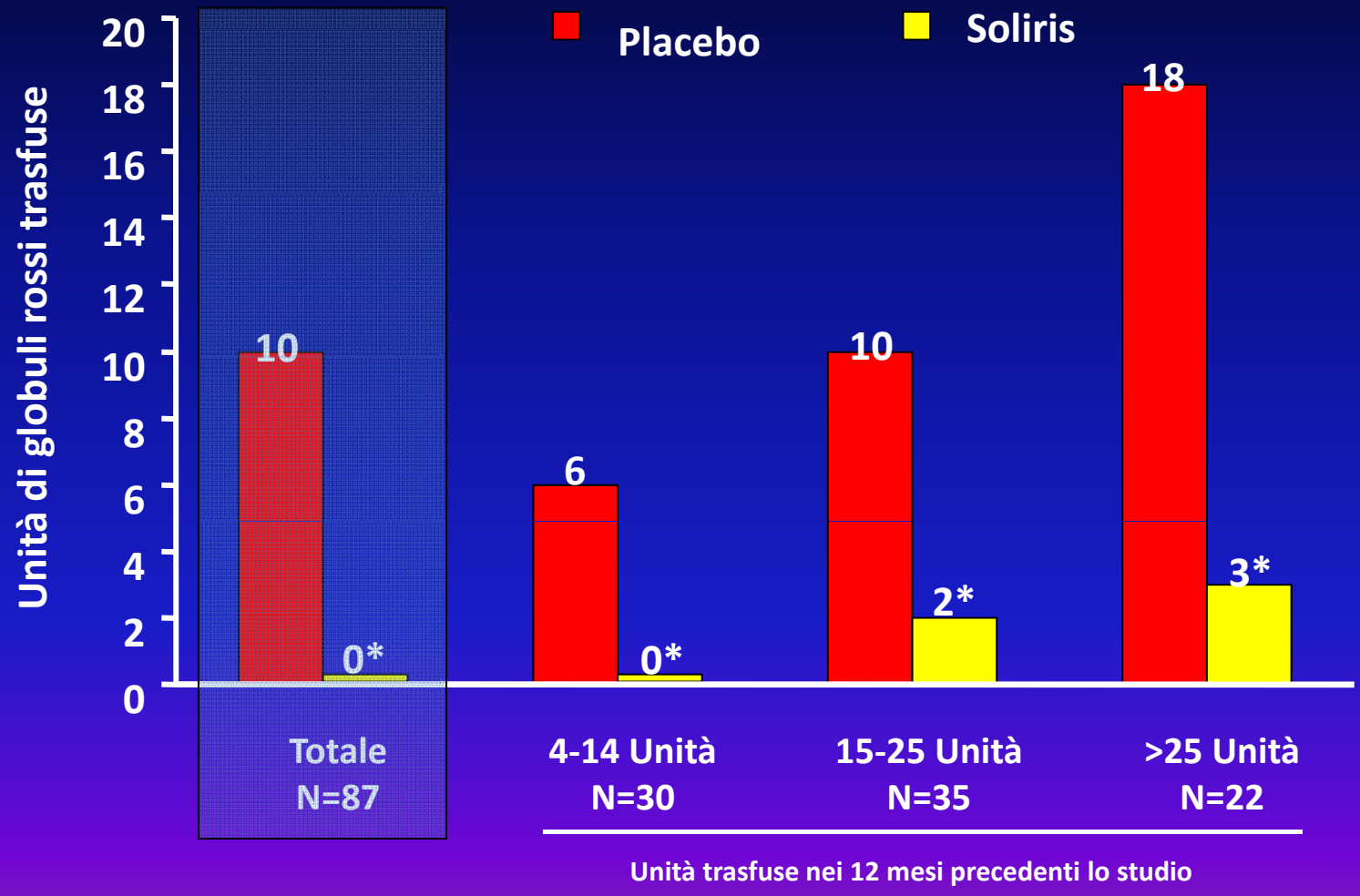
stabilization

End-points primari





TRIUMPH: Soliris™ riduce la necessità di trasfusioni indipendentemente dal fabbisogno al basale:



Endpoint primario

***P* < 0.001 Wilcoxon's rank sum test.**

Data on file. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2007.