

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mercaptamina (Procysbi®) en el tratamiento de la cistinosis nefropática

IPT, 15/2019. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019[†]

La cistinosis es una enfermedad genético-metabólica autosómica recesiva que se produce por una alteración en el transporte lisosómico de cistina debida a la alteración de la síntesis de cistinosisina, transportador de la membrana lisosomal que permite la salida de la cistina del lisosoma.

Es una enfermedad de baja prevalencia que afecta (tanto en España como en la Unión Europea) aproximadamente a 0,1 de cada 10.000 personas, y que conlleva un acúmulo de cistina intralisosomal en forma de cristales en diferentes órganos, causa de afectaciones oftalmológicas, endocrinas, neuromusculares, y cardiovasculares entre otros, con especial afectación tras la evolución a enfermedad renal crónica severa, siendo una de sus complicaciones, el Síndrome de Fanconi. Se considera una enfermedad grave en la que la evolución natural en el paciente no tratado con cisteamina, lleva hacia el fallo renal terminal al final de la primera década de la vida.

En la actualidad la supervivencia de los pacientes afectados ha aumentado considerablemente, alcanzando más allá de la 5ª década de la vida. De ahí la importancia de disponer un tratamiento eficaz que conlleve una reducción de la morbilidad del paciente. Sin tratamiento específico con cisteamina, la esperanza de vida de los pacientes afectados de cistinosis nefropática es de unos 20 años aproximadamente.

El único medicamento disponible actualmente para el manejo de la cistinosis es la cisteamina o mercaptamina, que se encuentra ya disponible como cápsulas de liberación inmediata (Cystagon®), administrándose cuatro veces al día.

El objetivo del tratamiento es disminuir el contenido intracelular de cistina en todas las células del organismo, ya que se ha demostrado que el inicio eficaz de un tratamiento precoz se asocia con el aumento de la supervivencia del paciente, y de una menor morbilidad. En concreto, los niveles de cistina leucocitarios deben intentar mantenerse por debajo de 1 nmol hemicistina/mg de proteína.

MERCAPTAMINA (PROCYSBI®)

Procysbi® está indicado para el tratamiento de la cistinosis nefropática (2).

Se encuentra disponible en forma de cápsulas duras gastroresistentes de 25 y 75 mg.

La dosis de mantenimiento es de 1,3 gramos/m²/día, dividida en dos dosis administradas cada 12 horas (régimen posológico de dos veces al día frente a cuatro veces al día con la mercaptamina de liberación inmediata). La dosis puede aumentarse hasta 1,95 gramos/m²/día en función de la tolerabilidad y de los niveles de cistina leucocitarios.

Debido a la interacción de la mercaptamina con los alimentos, de manera general se recomienda no ingerir comida ni productos lácteos una hora antes y después de la administración de la dosis de Procysbi®.

Para aquellas personas con riesgo de aspiración o para los niños menores de 6 años, existe la posibilidad de abrir las cápsulas de Procysbi® y dispersar su contenido en determinados alimentos seguidos de zumos ácidos tal y como se indica en la Ficha Técnica del medicamento (3).

Farmacología

La mercaptamina reacciona con la cistina dando lugar a cisteína y a una mezcla de disulfuro de cisteamina y cisteína, lo que permite la salida de ambos compuestos, y por tanto de la cistina, a través de las membranas lisosomales celulares, utilizando otros transportadores distintos a la cistinosisina.

Los datos farmacocinéticos de esta nueva formulación se obtuvieron del estudio en fase II RP103-01, que comparó Procysbi® con la mercaptamina de liberación inmediata, así como de 4 estudios en fase I de bioequivalencia (RP103-02,-05, -06 y -09).

Los resultados de estos estudios indican que la formulación retardada presenta un tiempo hasta la concentración máxima más tardía (a las 3 horas frente a 1 hora) y un mayor tiempo de semivida plasmática (4,23 horas frente a 1,5 horas) de Procysbi® en relación con la mercaptamina de liberación inmediata.

El objetivo fundamental de los estudios -02,-05 y -06 fue el de establecer la bioequivalencia entre la administración del contenido de las cápsulas de cisteamina dispersado en determinados alimentos y la administración de las cápsulas intactas en diferentes condiciones de alimentación. Los resultados obtenidos confirmaron la bioequivalencia entre ambas formas de administración. En estos estudios se observó que la ingesta de alimentos disminuye la biodisponibilidad de mercaptamina, por lo que deben seguirse las indicaciones establecidas en la Ficha Técnica para la administración de Procysbi®.

Por otra parte, ante la posibilidad de que con medicamentos antiácidos que aumentaran el pH gástrico hasta 6 pudiera verse afectada la liberación de mercaptamina al tratarse de cápsulas gastroresistentes, el estudio -09 evaluó el uso concomitante de Procysbi® con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). El estudio demostró que dicho uso concomitante no afecta las características de liberación del fármaco.

En base a estos estudios de farmacocinética se establecieron las dosis a emplear en el estudio pivotal, con el fin de obtener concentraciones plasmáticas similares de principio activo.

Eficacia

El estudio pivotal RP103-03 fue un estudio fase III, randomizado, abierto y cruzado en el que se comparó Procysbi® con mercaptamina de liberación inmediata (Cystagon®).

El estudio incluyó a 43 pacientes, en su mayoría niños de entre 6 y 12 años de edad (n=27), un menor grupo de pacientes de 12 a 21 años de edad (n=15) y un adulto.

Los principales criterios de inclusión fueron el diagnóstico documentado de cistinosis nefropática, el que los pacientes se encontraran en una dosis estable de mercaptamina de liberación inmediata que mantuviera unos niveles de cistina leucocitaria por debajo de 2 nmol hemicistina/mg de proteína, con capacidad para tragar las cápsulas enteras, y que en los últimos 6 meses no hubieran tenido cambios clínicamente significativos a criterio del investigador en los tests hepáticos y en la función renal. La tasa de filtración glomerular (ajustada por el área de superficie corporal) debía ser mayor a 30ml/minuto/1,73m².

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2013.

Los principales criterios de exclusión fueron niveles de hemoglobina menores a 10g/dl, la situación en diálisis crónica, ser receptores de un trasplante renal (es decir, en todos los pacientes la enfermedad se expresaba en sus riñones nativos), o que hubieran expectativas de recibir un trasplante renal en los 3 meses siguientes al inicio del ensayo.

Procysbi® se administró como cápsulas de 25 y 75mg cada doce horas y la comparación se estableció con las cápsulas de mercaptamina de liberación inmediata de 50 y 150mg administradas cada 6 horas. La estimación de la dosis inicial de Procysbi® fue calculada en base a la dosis estable previa de mercaptamina que recibía el paciente, la relación farmacocinética entre la mercaptamina de liberación inmediata y la de liberación prolongada y en función de los parámetros de biodisponibilidad de las dos formulaciones.

La variable principal de eficacia fue la determinación de los niveles de cistina leucocitarios en diferentes momentos del estudio. La no- inferioridad para esta variable se consideraría establecida si el límite superior del intervalo de confianza al 95,8% de la diferencia entre Procysbi® y el comparador fuera menos de 0,3. Las variables exploratorias fueron la escala genérica del PedsQL versión 4,0, y la escala visual analógica de dificultad al tragar.

Los resultados de eficacia para la población por protocolo en cuanto a la variable principal, cumplieron el criterio establecido de no-inferioridad, siendo el intervalo de confianza al 95,8% de la diferencia entre Procysbi® y la mercaptamina de liberación inmediata de 0,01 a 0,15, lo que correspondió a unos niveles de cistina leucocitarios de $0,51 \pm 0,05$ para Procysbi® y de $0,44 \pm 0,05$ para el comparador. Los datos de la población por intención de tratar también cumplieron dichos criterios. En consecuencia, se demostró la no inferioridad de Procysbi® en comparación con la formulación de mercaptamina de liberación inmediata.

Respecto a la escala PedsQL, no se apreciaron diferencias significativas entre ambas formulaciones, si bien el número de pacientes incluidos en el estudio puede haber afectado a la sensibilidad del mismo para detectar posibles diferencias. En general, y respecto a los resultados de la escala visual analógica, tampoco se apreciaron dificultades al tragar en ninguno de los dos grupos.

Los 40 pacientes que completaron el estudio pivotal pudieron entrar en el estudio RP103-04, estudio a largo plazo y abierto en el que los pacientes continuaron tomando Procysbi®. Los niveles de cistina leucocitarios se mantuvieron por debajo de 1 nmol hemicistina/mg de proteína al año para la mayoría de los sujetos. Este estudio fue seguidamente abierto al reclutamiento de pacientes menores de 6 años y trasplantados, pero los datos no se encuentran aún disponibles y serán presentados post-comercialización.

Seguridad

El perfil de seguridad de ambas formulaciones fue similar, destacando las reacciones adversas gastrointestinales y las de sistema nervioso central en ambas formulaciones.

Las reacciones adversas más comunes fueron trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, siendo más frecuentes en Procysbi® que en la mercaptamina de liberación inmediata (27% vs 21% respectivamente). Un efecto grave gastrointestinal que se ha observado con la mercaptamina de liberación inmediata es la ulceración gastrointestinal. Como medida de precaución, se deben vigilar también posibles signos de ulceración gastrointestinal en los pacientes que reciban Procysbi®.

También se observaron trastornos del sistema nervioso central (12%) como convulsiones, somnolencia, letargia, depresión y encefalopatía y alteraciones generales y en el lugar de administración (12%), así como alteraciones del metabolismo y nutricionales (8%).

Al igual que otros medicamentos que emplean un copolímero de ácido metacrílico-acrilato etílico para la fabricación de la cápsula, se ha incluido una advertencia en la Ficha Técnica de Procysbi® sobre el riesgo potencial de colonopatía fibrosante.

Respecto a la toxicidad cutánea, dosis altas de mercaptamina producen lesiones cutáneas graves como pseudo tumores moluscoides clasificados previamente como síndrome tipo Ehlers-Danlos, por lo que también se debe monitorizar la piel en los pacientes que reciben Procysbi®.

El olor cutáneo desagradable es una reacción adversa frecuente con ambas formulaciones.

No se consideró necesaria la presentación de estudios en lactantes ni embarazadas. El uso de mercaptamina, tanto de liberación prolongada como inmediata, se encuentra contraindicado en madres lactantes. En ambos casos, el uso en embarazadas se recomienda con precaución.

Los datos disponibles a 15 meses del estudio de extensión -04 no revelan hallazgos de seguridad inesperados.

DISCUSIÓN

La mercaptamina es el único tratamiento disponible para pacientes con cistinosis. Este tratamiento está autorizado desde el año 1997 en la Unión Europea en forma de cápsulas de liberación inmediata.

Procysbi® se presenta como cápsulas de mercaptamina de liberación prolongada, lo que permite una administración cada 12 horas, frente a la administración cada 6 horas de las cápsulas de liberación inmediata, lo que podría conllevar la principal ventaja de un mejor cumplimiento y calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, no se dispone de datos que demuestren una mejora en la adherencia de los pacientes y en su calidad de vida con la nueva formulación de mercaptamina de liberación sostenida. Los resultados obtenidos en el estudio pivotal sobre calidad de vida no permiten establecer conclusiones al respecto. Adicionalmente, problemas como la persistencia del mal olor corporal posteriormente a la administración de mercaptamina así como el posible elevado número de cápsulas a ingerir con la nueva posología no permiten descartar problemas de adherencia de los pacientes al tratamiento con mercaptamina de liberación sostenida.

Los datos de seguridad disponibles son también limitados para Procysbi®, pero se dispone de documentación de apoyo de los datos de seguridad ya conocidos de la mercaptamina de liberación inmediata.

El perfil de seguridad parece similar al de la mercaptamina de liberación inmediata (fundamentalmente alteraciones gastrointestinales y de sistema nervioso central), al que se le añade el riesgo potencial de colonopatía fibrosante atribuible al material de las cápsulas.

Procysbi® ha demostrado ser no-inferior a la mercaptamina de liberación inmediata y poseer un perfil de seguridad similar. A pesar de no disponer de datos de mejora en el cumplimiento y calidad de vida de los pacientes, podría esperarse una mejora de ambos parámetros con una posología de administración de dos veces al día respecto la administración de 4 veces al día actualmente utilizada.

CONCLUSIÓN

La nueva formulación de mercaptamina de liberación modificada presenta un perfil de eficacia y seguridad similar al de la mercaptamina de liberación inmediata, siendo su principal ventaja la administración dos veces al día en lugar de las cuatro veces al día necesarias con la formulación de liberación inmediata, sin que se puedan extraer conclusiones respecto a una mejora de la adherencia al tratamiento con la nueva formulación.



Para el establecimiento de la posología es importante monitorizar los niveles de cistina leucocitarios en los tiempos establecidos en la Ficha Técnica, así como la aparición de reacciones adversas (especialmente las gastrointestinales o rash cutáneos transitorios). A pesar de que de manera general Procysbi® debe administrarse sin comida, al igual que la mercaptamina de liberación inmediata, el contenido de las cápsulas puede dispersarse en determinados alimentos para facilitar la administración en pacientes con dificultades al tragar.

En el caso de tener que considerarse un grupo de pacientes en el que la formulación de liberación modificada pudiera ser especialmente relevante, deberán tenerse en cuenta los niños, aquellos pacientes en quienes la pauta de administración cada 6 horas se hace de muy difícil seguimiento por interrumpir horario de sueño y adicionalmente, en adolescentes y adultos que, a juicio clínico, puedan tener riesgo de no cumplimiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Procysbi® (mercaptamina).

REFERENCIAS

1. Designación de huérfano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2010/10/human_orphan_000821.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
2. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002465/WC500151314.pdf
3. Ficha Técnica de Procysbi disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Guillem Pintos

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Nefrología, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica y la Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (España) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.