

DARBEPOETINA ALFA
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Francesc Puigventós, Pere Ventayol
23-01-2002

SOLICITUD: Dr Marco. Servicio de Nefrología. 28-10-01.

PRESENTACIONES: Darbepoetina alfa 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 y 300 µg (Aranesp® 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 y 150 µg solución inyectable con 4 jeringas precargadas y Aranesp® 300 µg 1 jeringa precargada (Lab. Amgen)

Aranesp® 10 µg PVL: 76,1 euros.	PV Sistema nacional de salud = 77,54 euros *
Aranesp® 15 µg PVL: 109,32 euros.	PV Sistema nacional de salud = 111,39 euros
Aranesp® 20 µg PVL: 144,93 euros.	PV Sistema nacional de salud = 147,68 euros
Aranesp® 30 µg PVL: 215,31 euros.	PV Sistema nacional de salud = 219,40 euros
Aranesp® 40 µg PVL: 286,3 euros.	PV Sistema nacional de salud = 291,73 euros
Aranesp® 50 µg PVL: 356,91 euros.	PV Sistema nacional de salud = 363,69 euros
Aranesp® 60 µg PVL: 428,11 euros.	PV Sistema nacional de salud = 436,24 euros
Aranesp® 80 µg PVL: 570,05 euros.	PV Sistema nacional de salud = 580,88 euros
Aranesp® 100 µg PVL: 711,6 euros.	PV Sistema nacional de salud = 725,12 euros
Aranesp® 150 µg PVL: 1063,79 euros.	PV Sistema nacional de salud = 1084,00 euros
Aranesp® 300 µg 1 jeringa precargada PVL: 534,3 euros.	PV Sistema nacional de salud = 544,45 euros.

* El laboratorio ha presentado varias ofertas de descuento sobre los precios oficiales (ver más adelante)

GRUPO TERAPEUTICO: B03XA. Otros antianémicos

DESCRIPCIÓN: La darbepoetina alfa (NESP) es una molécula análoga de la eritropoyetina humana recombinante (EPO) de la que se diferencia estructuralmente por la modificación en la secuencia de cinco aminoácidos, un mayor número de centros N-glicosilados, y un mayor contenido en ácido siálico. Se obtiene mediante técnicas de DNA recombinante producida en células de ovario de hamster chino (línea CHO-K1). Respecto a la EPO humana presenta una mayor vida media en suero y una mayor actividad biológica. Actúa como regulador primario de la eritropoyesis estimulando la proliferación y diferenciación de las células precursoras de eritrocitos a nivel de médula ósea.

AREA DE ACCIÓN FARMACOLOGICA

Indicaciones clínicas: -Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos y niños ≥ 11 años.

Posología: -La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal, y según el informe técnico del producto, algunos pacientes se han tratado de manera satisfactoria administrándose cada 2 semanas.

-En fase de mantenimiento el objetivo es mantener la hemoglobina > 11 g/dl (max 14 g/dl) con ajuste individual para cada paciente.

-La conversión de EPO convencional a NESP puede calcularse dividiendo la dosis total de EPO (UI/semana) por 200. Los pacientes tratados con EPO convencional pueden pasar a NESP.

Frecuencia de administración. (Ver en anexo 1, al final del informe tabla completa de dosis equivalentes)
Si EPO 2-3 inyecciones /semana, NESP 1 inyección semana
Si EPO 1 inyección/semana; NESP 1 inyección cada 2 semanas.

Farmacocinética. La semivida plasmática es más prolongada con NESP.

	EPO	NESP
Semivida plasmática (h)	8.5 h +/- 7.6(IV) 24.4+/- 27.0 (SC)	25.3 +/- 7.3h (IV) 48.8 +/- 12.7 h (SC)
Aclaramiento.(ml/h/Kg)	4.0 +/- 0.9 (IV)	1.6 +/- 1.0 ml/h/kg (IV)
Biodisponibilidad	22.8% +/- 14.0 (SC)	36.9% +/- 7.5 (SC)

EVALUACION DE LA EFICACIA

Las recomendaciones para la utilización de la NESP en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica están basadas en el resultado de tres ensayos clínicos en fase III, aleatorizados y multicéntricos, cuyo objetivo era comparar la eficacia y seguridad de la NESP versus EPO en pacientes con diálisis (*Nissenson AR 2000, Coyne D 2000, Locatelli F 2001*). Dos estudios adicionales comparan distintas pautas de administración de la NESP una vez por semana vs una vez cada dos semanas (*Vanrenterghem Y 1999*), o estudian el paso de EPO a NESP. (*Graf H 2000*).

Nota: Sólo uno de los ensayos clínicos está publicado (*Locatelli F 2001*), de los demás estudios se dispone sólo de abstracts de congresos, del resumen expuesto en la monografía del laboratorio y de información dada por revisores. No hay estudios comparativos que comparen la administración 1 dosis /semanal de NESP versus 1 dosis/semanal de EPO.

a. Ensayos clínicos comparativos de NESP vs EPO

Estudio	Tratamiento	Objetivo final	Respuesta (pendiente comprobar con Pere)	significación
-Locatelli-F J Am Soc Nephrol 2000 (166 pacientes con IR crónica, Hb Base < 11 g/dl, 24 semanas)	Randomización: 3 NESP/ 1 EPO -0.45 mcg/kg NESP SC semanal -50 UI/kg EPO SC 2 veces x semana	Hb > 11.0g/dl e incremento de Hb > 1.0g/dl respecto a base	-Niveles medios de Hb:+1.38 (NESP) vs +1.40 g/dl (EPO)	*
			-Proporción de pacientes con NESP alcanzando objetivo final: 93% vs 92%	*
			-Tiempo medio para alcanzar objetivo: 7 semanas en ambos grupos	*
			-Dosis media semanal para alcanzar respuesta: 0.46 mcg/kg vs 100 ui/kg)	---
-Nissenson J Am Soc Nephrol 2000 (507 pacientes en hemodiálisis; 20 semanas)	Randomización: 2 NESP: 1/ EPO: -Adm NESP 0,45 mcg/kg 1 vez/semana. - Adm EPO 50 UI/kg 3 veces/semana	Hb entre 9 y 13 g/dl y dentro de - 1.0 a +1.5g/dl del nivel base	-Niveles medios de Hb: +0.16 (NESP) vs +0.0 g/dl (EPO)	*
			-Proporción de pacientes inestables con rango de Hb: 76% (NESP) vs 72% (EPO)	*
-Coyne D J Am Soc Nephrol 2000 (122 pacientes en diálisis con niveles de Hb < 10g/dl, 20 semanas)	Randomización 3:1 (NESP: EPO) -Adm NESP 1 vez/semana -Adm EPO 3 veces/semana	Hb > 11.0g/dl	-Niveles medios de Hb:+1.10 (NESP) vs +1.33 g/dl (EPO)	*
			-Proporción de pacientes alcanzando objetivo final: 72% (NESP) vs 84% (EPO)	*
			-Tiempo medio para alcanzar objetivo: 10 semanas (NESP) vs 8 semanas (EPO)	*
			- Dosis media semanal para alcanzar respuesta: 0.56 mcg/kg vs 156 UI/kg)	---

*Los resultados muestran que no hay diferencias estadísticas significativas entre NESP y EPO

-Locatelli F 2000: Evaluó a 166 pacientes no dependientes de diálisis (ej: pacientes con IR crónica) con niveles base de Hb < 11g/dl tratándose con dosis equivalentes de EPO convencional (dos veces por semana) versus NESP (1 vez por semana) durante 24 semanas vía subcutánea. La eficacia entre ambas terapias es similar (NESP vs EPO: niveles de Hb, porcentaje de pacientes que alcanzaron objetivo final de 93% vs 92%, tiempo medio para alcanzar el objetivo final de 7 semanas en ambos brazos y (rango de 3 a 25 semanas) dosis media/semanal para alcanzar el objetivo final de 0.46 µg/Kg vs 100 UI/Kg).

-Nissenson AR 2000: Se evalúan 507 pacientes que o bien recibían EPO convencional 3 veces por semana o una inyección semanal de NESP. Duración 28 semanas en el que la variable clínica principal consistió en el mantenimiento de los niveles de Hb estables (entre 9 y 13 g/dl) se demostró equivalencia en ambos brazos, aunque no se proporcionó información sobre los ajustes de dosis tras la aleatorización .

-Coyne DW 2000: Ensayo no ciego en 122 pacientes en diálisis y con valores basales por debajo de 10g/dl recibieron 0,45 µg/kg de NESP 1 vez por semana o bien 50 UI/kg de EPO 3 veces por semana durante 20 semanas. El incremento en la Hb durante las 4 semanas iniciales fue de 1,10 g/dl en el grupo que recibió NESP y de 1,33 g/dl en el grupo que recibió EPO convencional . El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo final (Hb mayor o igual a 11.0 g/dl) fue de 72% (95% IC: 62, 81) con NESP vs

84% (95% IC: 66, 95) con EPO convencional. El tiempo requerido para alcanzar un nivel de Hb de más de 11g/dl fue de 10 semanas (rango 1-20) para el grupo de NESP y de 8 semanas (rango 3-20) en el grupo de EPO

b. Ensayos clínicos no comparativos directos.

Otros ensayos clínicos, no comparativos directos.			
Estudio	Tratamiento	Objetivo final	Respuesta
Graf H Am Soc Nephrol 2000 (703 pac. en hemodiálisis o diálisis perit.)	Cambio de EPO 2-3 veces/semana a NESP 1 vez/semana y EPO 1 vez/semana a NESP 2 veces/semana	Hb entre 9 y 13 g/dl y dentro de -1.0 a +1.5g/dl del nivel base	-Cambio de nivel medio de Hb: -0.08 -Proporción de pacientes controlados 96% con dosis 1 vez /semana vs 89% con dosis 1 vez / 2 semanas
Vanrenterghem-Y Jam Soc Nephrol 1999 (532 pac., 52 semanas)	-Dosis de NESP equivalente a EPO administrada 1 vez/semana o 1 vez/2 semanas -Continuación régimen EPO	Hb entre 9 y 13 g/dl y dentro de -1.0 a +1.5g/dl del nivel base	-Niveles medios de Hb: -0.03 (NESP) vs -0.06 g/dl (EPO) -Proporción de pacientes con NESP alcanzando objetivo final: 97% (1 vez/semana) y 95% (1vez/2 semanas)

-*Graf H 2000*: Realizado en 703 pacientes con hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se cambia el tratamiento de EPO convencional a NESP (de 2-3 veces por semana de EPO a una vez por semana de NESP y de una vez por semana de EPO a una vez cada dos semanas de NESP). Los niveles base de Hb eran de 9.5-12.5 g/dl. El objetivo final consistía en mantener los niveles de Hb entre 9 y 13 g/dl y dentro de un margen de -1.0 a +1.5 g/dl de los niveles base. Los resultados produjeron un cambio de Hb de -0.08 g/dl con una dosis semanal media equivalente a la dosis inicial de EPO. El 98% de los pacientes presentaban niveles de Hb controlados con una frecuencia de administración semanal y hasta un 89% de los pacientes pueden controlarse con una frecuencia bisemanal.

-*Vanrenterghem Y 1999*: Estudio de 522 pacientes en diálisis que se aleatorizaron para recibir NESP y comparar pauta de 1 vez por semana versus pauta de 2 veces por semana. La dosis total semanal permaneció invariable durante un periodo de 32 semanas. La variable clínica principal fue el mantenimiento de los niveles de Hb estables (entre 9 y 13 g/dl), medida en suero a las 32 semanas del final de un periodo de tratamiento. La pauta de administración de NESP de 1 vez por semana tuvo una respuesta del 97% y la pauta de administración de NESP de 2 veces por semana tuvo una respuesta del 95%.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Los efectos secundarios más frecuentes de NESP son dolor de cabeza, hipertensión, trombosis de accesos vasculares y dolor en el lugar de la inyección (incidencia entre el 1 y el 10 % de los pacientes) (*informe técnico Aranesp*).

Según el informe de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) que resume los resultados de estudios comparativos, los efectos considerados severos fueron similares para NESP y EPO. La proporción de muertes durante el tratamiento también fue similar 7 % vs 6 %. Otras revisiones consideran que NESP y EPO tienen un patrón de seguridad similar (*Med Letter 2001, Drugs 2001*)

Sin embargo, la proporción global de pacientes con efectos secundarios atribuidos al tratamiento fue superior con NESP: 25 % que con EPO: 14 %. El informe de la EMA atribuye esta diferencia a un posible sesgo en la evaluación de los efectos adversos debido a que algunos de los estudios eran no ciegos. La incidencia de hipertensión fue similar entre NESP y EPO. La hipertensión es el efecto adverso más común y debe controlarse. La trombosis en acceso vascular fue más frecuente con EPO y el dolor en lugar inyección más frecuente con NESP. (*Emea 2001, scientific discussion*).

Los datos de los ensayos clínicos individuales aportan la siguiente información:

-*Coyne D et al (2000)* determina un mayor porcentaje de reacciones adversas en NESP respectoa Eritroyetina: náuseas (32% vs 23%) trombosis vasculares (22% vs 13%), disnea (21% vs 6%) y vómitos (20% vs 13%) (*Joy MS, 2001*). Según el informe la EMA al ser un estudio abierto (no ciego) estos datos podrían estar sesgados en contra de NESP (*Emea 2001, scientific discussion*)

-Locatelli F 2001: La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con NESP/EPO convencional son similares, excepto hipertensión que presenta mayor incidencia con NESP (32 % vs 22 %).

-Mc Dougall I 2001: NESP vía subcutánea, se comunicó dolor en el lugar de la inyección con más frecuencia que con EPO. El dolor era generalmente leve y transitorio y ocurría predominantemente después de la primera inyección.

-Otros efectos. Es una molécula con potencial inmunógeno para el hombre, sin embargo en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se han detectado la presencia de anticuerpos contra la NESP en 1532 pacientes con hasta 2 años de tratamiento (Mc Dougall I 2001).

EVALUACION ECONOMICA:

Coste tratamiento

Según la estimación pacientes tratados con EPO actualmente, aproximadamente un 25 % recibe 1 dosis semanal, un 45 % dos dosis semanales y un 30 % tres dosis semanales. En base a ello se ha construido la tabla comparativa anexa:

Coste por paciente y semana: NESP vs EPO convencional				
1 Dosis EPO humana/semana (Aprox 25% pac)	1 Dosis NESP/ 2 semanas	Coste EPO humana (semana)	Coste NESP (semana)	Diferencia
2000 UI 3000 UI	10µg 15 µg	15,02 euros 22,28 euros	7,65 euros 10,99 euros	-49% -50,6%
2 Dosis EPO humana/semana (Aprox 45% pac)	1 Dosis NESP/semana	Coste EPO humana (semana)	Coste NESP (semana)	Diferencia
2000 UI 3000 UI 4000 UI	20 µg 30 µg 40 µg	30,04 euros 44,56 euros 59,08 euros	29,14 euros 43,29 euros 57,57 euros	-3% -3% -2,5%
3 Dosis EPO humana/semana (Aprox. 30% pac)	1 Dosis NESP/semana	Coste EPO humana (semana)	Coste NESP (semana)	Diferencia
3000 UI 4000 UI	40/50 µg 60 µg	66,84 euros 88,62 euros	57,57/78,94 euros 86,08 euros	-13%/18% -3%

Diferencia coste medio anual por paciente entre ambas alternativas (NESP vs EPO) en 1 año de tratamiento.*		
EPO dosis ponderada x semana x 52 sem	NESP dosis ponderada x semana x 52 sem	Diferencia (%)
2545 euros	2346 euros	-7,8%
EPO 3000 UI x 2 a la sem x 52 sem	NESP 30 mcg x 1 a la sem x 52 sem	Diferencia (%)
2317 euros	2251 euros	-2,8 %

*Nota: El precio de compra de los productos es variable, la tabla se ha calculado en base a costes reales para el hospital y a las ofertas negociadas hasta el momento (descuento 12 % más bonificación 10 % para NESP). En base a ello la diferencia de coste medio anual por paciente entre EPO y NESP se estima del orden de 2,8 % a 7,8 %. Dado que la EPO se dosifica de 1000 en 1000 unidades y NESP de 10 en 10 mcg, se considera que la diferencia económica real en la práctica es poco relevante.

Estimación del número de pacientes año (coste estimado anual).

El coste de EPO renal para el hospital durante el año 2001 fue de aprox 145 millones de ptas/año o 875.000 euros. Estimando unos 350 pacientes anuales, teniendo en cuenta el coste medio por paciente el gasto sería similar, quizás algo menor si aplicamos la diferencia del 2,8-7,8 %. (ver tabla anexa). Debe tenerse en cuenta que con la apertura del Hospital Son Llätzer disminuirá el número de pacientes controlados desde HUSD.

	Nº de pacientes estimado	Coste medio/paciente	Coste total anual
HUSD Dialisis	70	2346,14 euros	164.230 euros
HUSD Disp. Ambulatoria	140	2346,14 euros	328.460 euros
Policlínica Miramar	70	2346,14 euros	164.230 euros

Nefdial	70	2346,14 euros	164.230 euros
Total	350	2346,14 euros	821.149 euros

RESUMEN:

-Eficacia: Tres ensayos clínicos muestran una eficacia similar de NESP y EPO. Se pueden considerar equivalentes terapéuticos en cuanto a eficacia. Sin embargo la documentación científica es escasa y solo ha sido publicado uno de los ensayos clínicos comparativos. Poca experiencia en uso en clínica respecto a EPO.

-Comodidad de administración: *Ventajas:* Una administración de NESP una vez a la semana, más cómodo que dos/tres veces a la semana de la EPO convencional y una administración de NESP cada 2 semanas más cómodo que una vez a la semana de la EPO convencional.

Inconvenientes: La EPO convencional permite incrementar la dosis en 10000 UI/semanales (gama de jeringas precargadas de 1000 UI a 10000 UI). NESP no ofrece concentraciones equivalentes a 5000, 7000 y 9000 UI (Factor de conversión 200 UI EPO = 1 µg NESP) puesto que la gama de jeringas precargadas de NESP en éste tramo son de 10 µg en 10 µg.

-Seguridad: Tasas de mortalidad y abandonos similares en tratamientos con NESP vs EPO convencional. Los pacientes han presentado mayor proporción de reacciones locales en el lugar de la inyección con NESP. Algunos estudios muestran mayor proporción de efectos secundarios con NESP (Hipertensión, trombosis vascular, disnea) pero las evidencias no son definitivas ya que pueden haber sesgos en estos resultados al tratarse de estudios no ciegos.

-Coste: El coste para el hospital de la NESP se estima semejante al gasto de la EPO convencional. De dosificarse de forma estricta y negociación adicional de precios se podría producir un ahorro, a considerar dado el importante número de pacientes y coste global.

CONCLUSIONES

-Eficacia similar, seguridad similar aunque algunos estudios indican más efectos adversos, coste similar, escasa documentación publicada.

-Mantener de elección la EPO convencional, en los pacientes con insuficiencia renal crónica/hemodiálisis en base a datos de eficacia, seguridad y en pacientes que puedan cumplir las pautas de 2/3 veces por semana.

-Valorar Incluir NESP en la guía farmacoterapéutica del hospital, para su uso puntual en pacientes que no puedan cumplir las pautas de EPO 2/3 veces por semana. Uso controlado con protocolo de condiciones de indicación

-Reevaluar cuando se disponga de los estudios publicados y de más datos de seguridad, para determinar si se puede considerar un equivalente terapéutico de la EPO, a todos los efectos.

BIBLIOGRAFIA:

- Coyne DW. J Am Soc Nephrol 2000; 11: A1380;
 Graf H. J Am Soc Nephrol 2000; 11: A1317;
 Joy MS. Formulary 2001; 36: 19-25; I
 bbotson T. Drugs 2001; 61(14): 2097-2104.;
 Locatelli F. Kidney International 2001; 60: 741-747;
 Macdougall-IC Nephrol Dial Transplant 2001, 16 (Suppl 3): 14-21.;
 Melanie S.J. Formulary 2001; 36: 19-35.;
 Monografía de NESP;
 Monografía de EPO;
 Nissenon AR. J AM Soc Nephrol 2000; 11: A1326;
 Vanrenterghem Y. J Am Soc Nephrol 1999; 10: A1365.;
 EMEA , scientific discussion Aranesp CPMP/1299/01;
 Anonimo. Med Lett Drug Ther, 2001; 43, 1120: 109-110.

Anexo 1

Anexo 1. Tabla 1	
Dosis EPO humana	Dosis NESP
Factor de conversión: 200 UI EPO = 1 µg NESP	
1000-2000 UI	10µg
3000 UI	15 µg
4000 UI	20 µg
5000 UI	20/30 µg
6000 UI	30 µg
7000 UI	30/40 µg
8000 UI	40 µg
9000 UI	40/50 µg
10000 UI	50 µg
11000 UI	50/60 µg
12000 UI	60 µg
13-15000 UI	60/80 µg
16000 UI	80 µg
17-19000 UI	80/100 µg
20000 UI	100 µg
21-29000 UI	100/150 µg
30000 UI	150 µg