

ERITROPOYETINA 40.000 UI

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Francesc Puigventós, Fernando Barturen, Andrés Novo

16-04-2002

1.- Identificación del fármaco :

Eritropoyetina alfa 40.000 UI inyectable (epoetinum alfa).

2.- Solicitud:

Dr Garrido. Servicio de Anestesia. 05-10-01.

3.- Area descriptiva del medicamento

Eritropoyetina alfa 40.000 UI/ml vial (Epprex-40.000, lab Janssen-Cilag). PVL de un vial 59.200 ptas (356 euros). PV Ib-salut (PVL-2%+4%)= 60.337pts (363,6 euros). De uso Hospitalario. En el hospital se dispone de otras presentaciones de 2.000 ui a 10.000 ui/vial.

Grupo terapeutico ATC: B03XA01

4.- Area de acción farmacológica.

Indicación clínica formalmente aprobada en España: . Tiene dos indicaciones, cirugía mayor electiva ortopédica y programas de predonación de sangre autóloga. En este informe se evalúa sólo la primera indicación, es decir:

-Cirugía mayor electiva ortopédica: Ficha técnica. Disminuye la exposición a transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (Hgb: 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml). La FDA lo tiene aprobado de una forma algo más amplia: "en cirugía electiva no cardiaca, no vascular" en pacientes de alto riesgo de transfusiones perioperatorias debido a que se prevee pérdidas de sangre. (PDR 2002)

Mecanismo de acción. La eritropoyetina actúa como factor hormonal de estimulación mitótica y diferenciación. la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimiento de células progenitoras.

Posología en cirugía mayor ortopédica electiva: 600 ui/Kg administrado semanalmente durante tres semanas (los días -21, -14, -7 antes de la intervención quirúrgica) y una dosis el día de la cirugía, es decir un total de 4 dosis, y para un paciente medio de 70 Kg son 40.000 ui por dosis. La administración es subcutánea.

Alternativamente, si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 ui/Kg diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los 4 días inmediatamente posteriores.

Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el periodo preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15g/dl o superior, se interrumpirá la administración.

Se recomienda asegurarse de que los pacientes no presenten deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (ej 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral,

Duración tratamiento: Curso único. (de 4 dosis previa a la cirugía o bien de la alternativa establecida, tal como se describe en el apartado posología).

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Ensayos clínicos comparativos.

Hay publicados cuatro ensayos clínicos comparativos con placebo. En tres de los mismos se emplea la dosis de 300 ui/kg/día durante 10 días antes de la cirugía + 3 ó 4 días después. En el cuarto ensayo se

estudia la pauta de 40.000 ui/ semana en 4 semanas. En todos los ensayos .los resultados muestran una menor proporción de pacientes que necesitan transfusión peri o postoperatoria, y menos unidades de sangre transfundida cuando se emplea Eritropoyetina.

La Hgb base de la que parten los pacientes es diferente, lo que dificulta resumir los resultados, sin embargo todos van en un mismo sentido, la respuesta es dosis dependiente y los NNT oscilan entre 2,7 y 4,8. Un estudio compara ambas pautas recomendadas y no encuentra diferencias entre ambas.

A continuación se resumen los resultados de eficacia de los ensayos clínicos comparativos con placebo:

a) Pauta de 10 días consecutivos preintervención + 4 días postintervención.

Resumen de resultados. Pauta de Eritropoyetina administrada diariamente 10 días pre intervención y 3-4 días post-intervención						
Ref	HgB base de los pacientes:	Eritropoyetina 300 ui/KG/día	Eritropoyetina 100 ui/Kg/día	Placebo	p*	NNT*
DeAndrade 1996	- Hgb 10-13 g/dl	16% (5/31)	23 % (6/26)	45% (13/29)	0,024*	3,4 (IC:2,0-14,8)
Faris 1996	- Hgb <15 g/dl	17 %	27 %	54 %	0,01	2,7
Canadian 1993	- Hgb 11-16 g/dl	23 %**	30 %**	44 %	0,007	4,8

*: 300 ui/kg de eritropoyetina respecto a placebo. ** El tratamiento son 10 días + 3 días, ambos con 300 ui/Kg/día, uno de los grupos con 5 días de placebo IC: Intervalo confianza 95 %

-De Andrade Am J Orthoped 1996, (PDR 2002). Un ensayo controlado, doble ciego de 316 pacientes de cirugía mayor electiva (cadera, rodilla) y que se esperaba podrían requerir 2 o mas unidades de sangre. Se clasificaron en grupos: Hgb 10 a <=13 g/dl (n=96) y Hgb 13 a <=15 g/dl (n=218). Cada grupo se le asignó de forma aleatorizada Eritropoyetina 100 ui/Kg/día; 300 ui/Kg/día o placebo. Se administra 10 días antes + 4 despues de la cirugía .

-Faris PM; Adamson J 1996 (Descritos en Prescrire 2000). 200 pacientes. 10 días antes hasta 4 días despues a dosis diaria establecida. Resultados no son por intención de tratar, sobre 185 pacientes. Nivel de hHgb base <15 g/dl

-Canadian 1993, Laupacis 1996 (Descritos en Prescrire 2000). 208 pacientes. 10 días antes hasta 3 días despues a dosis diaria establecida (en el grupo eritropoyetina uno de los subgrupos recibe 5 días de placebo, antes de iniciar tratamiento activo). Nivel base de Hgb 11-15 g/dl

b) Pauta de 4 dosis (1 dosis por semana)

-Feagan 2000. Comparativo con placebo. Aleatorizado, doble ciego. Se estudian 201 pacientes asignados a tres grupos: placebo, EPO 40.000ui y EPO 20000ui . Todos los pacientes recibieron además 450 mg/día de hierro. Ver resultados en tabla:

Feagan 2000. Resumen de resultados. Pauta de 40.000 ui en 4 dosis, 1 a la semaa (días -21, -14,-7, -1).						
Ref	HgB base en los pacientes:	Eritropoyetina 40000 ui 4 dosis	Eritropoyetina 20000 ui 4 dosis	Placebo	p*	NNT*
Feagan 2000	-Hgb 98-137 g/dl	11,4% (5/44)	22,8 % (18/79)	44,9%(35/78)	0,001*	3,0 (IC: 2,1-5,3)

*: 300 ui/kg de eritropoyetina respecto a placebo.

c) Resultados de Unidades de sangre transfundidas, en los diferentes estudios

Resumen de resultados. Unidades de sangre transfundidas en cada grupo				
Ref	Eritropoyetina 300 ui/KG/día	Eritropoyetina 100 ui/Kg/día	Placebo	p*
DeAndrade 1996	0,45	0,42	1,14	0,028*
Faris 1996	0,37	0,58	1,42	0,007*
Canadian 1993	0,52 (EPO 13 días)	0,7 (EPO 300ui/Kg 13 días-5 días)	1,14	0,015**
Feagan 2000*	0,3 (EPO 40000 ui 4 dosis)	0,4 (EPO 20000 ui 4 dosis)	1,0	?

*: 300 ui/kg de eritropoyetina respecto a placebo** grupo placebo respecto a los otros dos grupos globalmente

5.2 Otros estudios y evaluación de fuentes secundarias :

-Goldberg Ma Am J of Orthoped 1996 (PDR 2002). Compara dos pautas la de 14 días vs la de 1 dosis por semana 4 semanas. Estudio abierto aleatorizado con 145 pacientes, con Hgb 10-13 g/dl candidatos a cirugía ortopédica de rodilla, cadera. Los pacientes recibieron o bien pauta de 14 días (Eritropoyetina 300 ui/kg /día 10 días previos y 4 posteriores a la cirugía) o bien 600 ui/Kg/ semana , tres semanas antes

y una dosis antes de la cirugía. No se presentaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a proporción de pacientes que precisaron transfusión y media de unidades transfundidas.

	EPO 300 ui/KG/día 10 días+4 días	EPO 600 ui/Kg/semana 4 dosis	p	NNT
-Necesidades de transfusión en pacientes	16 % (11/69)	20 % (14/71)	ns	--
-Media de unidades de sangre transfundidas	0,33	0,30	ns	--

-Prescrire 2000. La rev Prescrire 2000 señala que las pautas posológicas no están definidas con precisión, que ha demostrado eficacia, que no ha aumentado el riesgo trombogénico en pacientes anémicos, pero no se puede descartar en pacientes no anémicos y se necesita de vigilancia en este sentido

6. Evaluación de la seguridad

-Efectos adversos. Efectos trombóticos en el postoperatorio. En pacientes con hemoglobian basal 10-13 g/dl la incidencia es similar al grupo placebo en ensayos clínicos, pero la experiencia clínica es limitada. Si hemoglobina basal > 13 g/dl no se puede excluir un mayor riesgo (ver precauciones).

-Precauciones: Hipertensión, epilepsia, insuficiencia hepática. Predisposición a desarrollar TEP. Hacer profilaxis antitrombótica. Asegurarse que hay reservas adecuadas de hierro, ácido fólico y vitamina B12. Tratar la causa de la anemia antes de iniciar tratamiento, si es posible. No usar en pacientes con hemoglobian basal > 13 g/dl, ya que el tratamiento se ha asociado a un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el postoperatorio. Debe asegurarse la administración concomitante de hierro oral.

-Contraindicaciones: Hipertensión no controlada, coronariopatías, arteriopatías periféricas, antecedentes de infarto miocardio, accidente cerebrovascular. Pacientes que no puedan recibir profilaxis antitrombótica.

7.- Area económica

7.1 Coste tratamiento

Pauta	Precio una dosis	Precio un tratamiento (4 dosis)
40.000 ui días -21, -14,-7y 0	60.337 ptas (363,6 euros)	241.348 ptas (1450,3 euros)

7.2 Coste-eficacia:

Para los cálculos hemos empleado los resultados del ensayo clínico de Feagan 2000, en primer lugar porque se ha realizado con la pauta más habitual en clínica (40.000 ui/semana, 4 semanas) y en segundo lugar porque su NNT y los intervalos de confianza al 95 % incluye el rango de los demás resultados de los ensayos clínicos. En base a ello el coste para evitar que un paciente más sea transfundido será :

Eritropoyetina 40.000 ui 4 dosis	NNT	Coste por 1 paciente más que no necesita ser transfundido
241.348 ptas (1450,3 euros)	3,0 (IC :2,1-5,3)	724.044 ptas (IC 95%: 506.831 ptas-1.279.144 ptas) 4.352 euros (IC 95 %: 3.046 euros-7.688 euros)

Habrá que descontar el coste de las unidades de sangre transfundida que son del orden de 0,7 unidades por paciente.

7.3 Estimación del número de pacientes año en HUSD.

Según estimación del servicio de anestesia el número de tratamientos anuales puede ser de 50 pacientes con cirugía de prótesis de cadera, rodilla y columna , y 10 pacientes testigos de Jehova en total unos 60 pacientes.

7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital.

Nº de pacientes año	Coste paciente	Total/ año
60 pacientes	241.348 ptas	14.480.880 ptas (87.032 euros)

Habría que descontar las unidades de sangre.

7.5 Coste y beneficio esperado en el hospital

Según los datos anteriores el hospital gastará 12.067.400 ptas y se realizarán 15 transfusiones menos (IC 95%: 9-24 transfusiones menos).

Nº de pacientes año	NNT	Nº de pacientes menos que precisaran transfusion y ahora la precisan	Total/ año
50 pacientes	3,0 (IC:2,1-5,3)	15 pacientes (IC: 9 pacientes -24 pacientes)	12.067.400 ptas (72.526 euros)
10 pacientes Testigos Jehova	--		2.413.480 ptas (14.505 euros)

8.- Area de conclusiones

Aspectos más significativos.

- A. Eficacia.** La eritropoyetina ha mostrado disminuir las necesidades de transfusión en cirugía ortopédica programada de alto riesgo hemorrágico. Los pacientes transfundidos han pasado a ser de un 40-50 % a un 10-20 %, según los resultados de los ensayos clínicos
- B. Seguridad:** Atendiendo a control y precauciones recomendadas (Pacientes sin contraindicaciones, Hgb base \leq 13 g/dl, con profilaxis heparina) el riesgo trombótico no ha mostrado ser superior a placebo. En caso de Hgb > 13 g/dl no puede descartarse este riesgo. Hay que considerar también los riesgos inherentes a la transfusión de sangre alogénica, que se evitan con esta terapéutica.
- C. Coste:** El impacto económico es alto (241.000 ptas por paciente). En función del número de pacientes anuales, se estima unos 14.480.000 ptas /año. Habría que estimar el ahorro en unidades de sangre, pero su coste directo no compensa el de la medicación.
- D. Condiciones de administración.** La eritropoyetina se dispensa en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia del hospital y se administra por el propio paciente o centro de salud.

8.3 Conclusiones

- Se propone incluir Eritropoyetina 40000 ui en el hospital para la indicación de cirugía mayor ortopédica electiva .
- Se propone establecer un circuito de prescripción y dispensación que permita asegurar el control adecuado del paciente, el suministro de la medicación y la programación idónea de la cirugía.
- En los testigos de jehova, que no cumplan alguno de los requisitos de indicación (ejemplo con Hgb base > 13 g/dl), seguir el procedimiento de uso compasivo y consentimiento informado.

9.- Bibliografía

- Micromedex drug-dex, 2002
- Informe técnico lab Janssen-Cilag
- Feagan BG et al. Ann Intern Med 2000; 133:845-854
- de Andrade JR et al Am J Orthoped 1996; 25: 533-542
- Goldberg MA et al Am J Orthoped 1996; 29: 544-552
- Faris PM et al: J Bone Joint Surg 1996; 78A (1): 62-76
- Farris P. Am J Med 1996; 101 (sup 2A): 28-32
- Adamson J Semin Hematol 1996; 33 (suppl 2): 55-59
- PDR 56 ed 2002
- Prescrire, 2000, 20, 205:262-5
- Canadian OPESG: Lancet 1993; 341:1227-32
- Laupacis A. Semin Hematol 1996; 33 (suppl 2) : 51-54