

CARBOXIMALTOSA DE HIERRO

en la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales
son ineficaces o no pueden utilizarse

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
junio de 2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Carboximaltosa de hierro

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse.

Autores / Revisores: Beatriz García Robredo, Ana García Rueda, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

Como aspectos a destacar:

- Mayor estabilidad de la molécula que permite la administración de dosis más elevadas (1000 mg ó 15 mg/kg).
- No necesita dosis de prueba y permite una rápida administración (hasta 200 mg en bolo ó 1000 mg en perfusión de 15 min).
- Acorta el tiempo de administración de la dosis y disminuye el número de visitas al hospital, lo que mejora la eficiencia del hospital de día.
- Menor número de punciones venosas, lo que implica una mejor conservación de venas, reduce tiempos de espera y listas de espera de los pacientes para acceder a diálisis.

Estas ventajas suponen una mayor comodidad y mejor calidad de vida para aquellos pacientes que requieren altas dosis de hierro y tiene dificultades para el traslado al hospital y en aquellos que tienen venas en malas condiciones y es importante su preservación.

Su incorporación dota al centro de una mejor calidad asistencial.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Carboximaltosa de hierro

Nombre comercial: Ferinject®

Laboratorio: Uriach

Grupo terapéutico. Denominación: Preparado parenteral de hierro trivalente

Código ATC: B03A C01

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Reconocimiento mutuo.

Forma farmacéutica y dosis	Envase de 5 unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA
FERINJECT 50mg/ml solución inyectable y para perfusión viales de 10ml.	5 viales de 10 ml	660904	567,75 €
FERINJECT 50mg/ml solución inyectable y para perfusión viales de 2ml.	5 viales de 2 ml	660903	125 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA ¹.

4.1 Mecanismo de acción.

Ferinject® contiene hierro en estado férrico estable como un complejo con un polímero de hidrato de carbono diseñado para liberar hierro utilizable a las proteínas de transporte y almacenamiento de hierro en el organismo (ferritina y transferrina).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS: Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio.

EMA: No se dispone de informe EPAR.

FDA: No aprobado.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Debe calcularse individualmente la dosis acumulativa adecuada de Ferinject® para cada paciente y no debe superarse. La dosis de Ferinject® se expresa en mg de hierro elemental. La dosis acumulativa necesaria para la restauración de hemoglobina y reposición de los depósitos de hierro se calcula mediante la fórmula de Ganzoni siguiente:

Deficiencia de hierro acumulativa [mg] = peso corporal [kg] x (Hb* objetivo - Hb real) [g/dl] x 2,4 + depósito de hierro [mg]******

* Hb objetivo para un peso corporal inferior a 35 kg = 13 g/dl (8,1 mmol/l).

Hb objetivo para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 15 g/dl (9,3 mmol/l).

** Para convertir Hb [mM] a Hb [g/dl]: se multiplica Hb [mM] por el factor 1,61145.

**** Hierro almacenado para un peso corporal inferior a 35 kg = 15 mg/kg de peso corporal.

Hierro almacenado para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 500 mg.

- No administrar 1000 mg de hierro (20 ml) en forma de perfusión más de una vez a la semana
- Su uso no se ha estudiado en niños, y por lo tanto no está recomendado uso en menores de 14 años.
- No debe utilizarse en los casos de anemia no atribuibles a un déficit de hierro o en las anemias de trastorno crónico sin ferropenia asociada.

Forma de administración:

Ferinject® debe administrarse únicamente por vía intravenosa.

- Inyección rápida, hasta una dosis única máxima de 4 ml (200 mg de hierro) al día, pero no más de 3 veces a la semana.
- Durante una sesión de hemodiálisis, sin diluir, directamente en el brazo venoso del dializador.
- Perfusión en un sistema de venoclisis, hasta una dosis única máxima de 20 ml (1000 mg de hierro) pero sin superar 0,3 ml (15 mg de hierro) por kg de peso corporal o la dosis acumulativa calculada, y no más de 1 vez a la semana. En este caso debe diluirse en SSF de la siguiente manera:

Ferinject®	Hierro	Cantidad máxima de SSF	Tiempo de administración mínimo
2 a <4 mL	100 a < 200 mg	50 mL	-
4 a <10 mL	200 a < 500 mg	100 mL	6 minutos
10 a <20 mL	500 a < 1000 mg	250 mL	15 minutos

4.4 Farmacocinética.

Utilizando la tomografía de emisión de positrones (TEP) se demostró que el ⁵⁹Fe y el ⁵²Fe de Ferinject® se eliminan rápidamente de la sangre, pasan a la médula ósea y se depositan en el hígado y bazo. Después de la administración de una sola dosis de 100 a 1000 mg de hierro en

pacientes con deficiencia de hierro, se obtienen niveles máximos de hierro de 37 µg/ml y 333 µg/ml después de 15 minutos y 1,21 horas, respectivamente. Se elimina rápidamente del plasma, la semivida terminal es de 7 a 12 horas, el tiempo de residencia medio de 11 a 18 horas. La eliminación renal es insignificante.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Nombre	Hierro sacarosa	Carboximaltosa de hierro
Presentación	VENOFER 20mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión, ampollas de 5ml. Envases de 5 ampollas.	FERINJECT 50 mg/ml solución inyectable y para perfusión, viales de 10ml. Envases de 5 viales. FERINJECT 50 mg/ml solución inyectable y para perfusión, viales de 2ml. Envases de 5 viales.
Posología	Puede administrarse en bolo de cinco minutos administrando 100 mg cada vez y un máximo de dos veces al día (200 mg) o en infusión hasta 200 mg durante un mínimo de treinta minutos tres veces a la semana (máximo 600 mg a la semana). Dosis de prueba para evitar reacciones de alergia: administrando los primeros 25 mg durante 15 min.	IV: Máximo 200 mg (4ml)/ día, no más de tres veces por semana. PERFIV: Máximo 1000 mg (20 ml) /semana durante 15 min
Características diferenciales	-Estabilidad del complejo media. -No se puede sobrepasar dosis de 200 mg /día no más de tres veces por semana. -PERFIV de 200mg en 30 minutos -Precisa dosis de prueba. -No reacciones alérgicas inducidas por dextrano. -Baja toxicidad	- Estabilidad del complejo alta. - Administración de dosis elevadas de 1000 mg ó 15mg/kg/peso. -Rápida administración de 200 mg en bolo ó 1000 mg en PERFIV de 15 min. -No requiere dosis de prueba. -No reacciones alérgicas inducidas por dextrano. -Toxicidad media

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA. El CADIME realizó una búsqueda bibliográfica con fecha 20 de enero de 2010. Sólo existe un ensayo clínico (publicado en formato abstract) que utiliza como comparador un preparado de hierro intravenoso; el resto de ensayos utilizan como comparador hierro oral.

Se han seleccionado los ensayos más representativos en distintas poblaciones de estudio:

- Anemia secundaria a insuficiencia renal en paciente dializado
- Anemia secundaria a insuficiencia renal en paciente no dializado
- Anemia secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal
- Anemia secundaria a sangrado uterino grave
- Anemia ferropénica en el postparto

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ESTUDIO EN PATOLOGÍA RENAL

Ensayo VIT-IV-CL-015 (No publicado, disponible en el informe MHRA ⁴)

Estudio abierto, con 240 pacientes incluidos y 234 evaluables (ITT), con anemia ferropénica secundaria a insuficiencia renal crónica definida por una Hb \leq 11,5 g / dL, saturación de transferrina (TfS) $<$ 20% y ferritina sérica $<$ 200 mg / L, con edades comprendidas entre 18 y 80 años, sometidos a hemodiálisis / hemofiltración. Se permitió la inclusión de pacientes tratados con EPO siempre y cuando el tratamiento se hubiera iniciado al menos 8 semanas antes de la inclusión ensayo y que no se incrementara la dosis de EPO durante el ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a una de las siguientes Intervenciones:

- Carboximaltosa de hierro: 200 mg dos o tres veces a la semana administrados por bolo IV directamente en el brazo venoso del dializador 1 h después del comienzo de la sesión durante 2 ó 3 semanas hasta la dosis acumulativa calculada para cada paciente.
- Hierro sacarosa: 200 mg dos o tres veces a la semana administrados por inyección IV lenta (10 minutos) a la línea venosa del dializador 1 h después del comienzo de la sesión durante 2 ó 3 semanas hasta la dosis acumulativa calculada para cada paciente.

Resultados

Variable	Carboximaltosa de hierro n=118	Hierro sacarosa n=116	RAR (IC95%)	p	NNT
V.Principal % pacientes que conseguían alcanzar la Hb \geq 10 g/L tras 4 semanas del comienzo del tratamiento	44,1% (52/118)	35,3% (41/116)	8.7% (-3.8, 21.2)	-	-
V.Secundarias Incremento medio de la Hb respecto al valor basal a las 4 semanas del comienzo del tratamiento.	0,9 \pm 1,07 Hb basal media: 9,48 \pm 1,3	0,61 \pm 1,05 Hb basal media: 9,54 \pm 1,25	-	-	-
Incremento medio de la ferritina sérica respecto al valor basal a las 4 semanas del comienzo del tratamiento.	548,4 \pm 334,9 Ferritina basal media: 114,5 \pm 207,6	402,3 \pm 240,2 Ferritina basal media: 116 \pm 178,2	-	-	-
Cambio medio de la saturación de transferrina (Tfs) respecto al valor basal tras 4 semanas del comienzo	17,8 \pm 19,8 Tfs basal media: 21,7 \pm 14,5	13,9 \pm 15,6 Tfs basal media: 25,1 \pm 25,9	-	-	-

Anemia secundaria a insuficiencia renal en paciente dializado:

Referencia: Schaefer³ RM et al. Publicado como abstract: European Renal Association, Estocolmo 2008

-Nº de pacientes: 183 pacientes (población PP)
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado abierto controlado
-Tratamiento grupo activo: hierro carboximaltosa 200 mg IV 2-3 veces/semana hasta dosis acumulativa calculada
-Tratamiento grupo control: hierro sacarosa 200 mg IV 2-3 veces/semana hasta dosis acumulativa calculada
-Criterios de inclusión: Pacientes de 18 a 80 años en hemodiálisis con anemia por déficit de hierro (Hb $<$ 11,5 g/dl, saturación de transferrina $<$ 20% o ferritina sérica $<$ 200 mcg/ml). Se permitió la inclusión de pacientes tratados con EPO, pero no se dejó aumentar la dosis
-Criterios de exclusión: transfusión o administración de hierro en el mes previo al estudio

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Hierro carboximaltosa (n= 97)	Hierro sacarosa (n=86)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
% pacientes con incremento de Hb $>$ 1g/dl en 4 semanas	46.4%	37.2%	9.2% (-5.1 - 23.4%)	-	-

Anemia secundaria a insuficiencia renal en paciente no dializado:

Referencia: Qunibi⁴ W et al. Publicado como abstract: American Society of Nephrology, San Francisco 2007

-Nº de pacientes: 250 pacientes
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado abierto controlado con hierro oral
-Tratamiento grupo activo: hierro carboximaltosa 1000 mg IV en 15 min + 2 dosis adicionales de 500 mg si precisa
-Tratamiento grupo control: sulfato ferroso 325 mg 3 veces al día 2 meses
-Criterios de inclusión: pacientes con Hb $<$ 11 g/dl con insuficiencia renal crónica en prediálisis en tratamiento con EPO a dosis estables durante las 8 semanas previas al estudio si lo precisa
-Criterios de exclusión: antecedentes de abandono de terapia con hierro oral o uso de hierro intravenoso en las 12 semanas previas al estudio

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Hierro carboximaltosa (n= 144)	Sulfato ferroso oral (n=101)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
% pacientes con incremento de Hb $>$ 1g/dl	60.4%	34.7%	25.7% (13.5-38%)	p $<$ 0.001	4 (3-8)

En relación a esta indicación, disponemos de un estudio publicado que compara Hierro sacarosa frente a hierro oral, con similares resultados:

Charitan⁵ et al. Comparison of intravenous iron sucrose to oral Fe in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not in dialysis. Nephron Clin Pract 2005; 100:55-62

Ensayo clínico en fase tres con distribución aleatoria, abierto, paralelo, controlado con hierro oral.

- Se incluyeron 96 pacientes con anemia por deficiencia de hierro y hemoglobina menor de 10,5 g/dL, saturación de transferrina < 25% y ferritina < 300 ng/mL. Los pacientes presentaban insuficiencia renal crónica en pre diálisis con un filtrado glomerular menor de 40 ml minuto.
- 4 pacientes en el grupo de hierro IV y 9 en el de Fe oral no completaron el ensayo.

Tratamientos

- Hierro sacarosa IV: 200 mg/sem x 5 dosis.
- Sulfato ferroso oral, 325 mg tres veces al día durante 30 días

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Hierro sacarosa (n= 48)	Sulfato ferroso oral (n=48)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Cambio medio en la Hb (día 43)	1.0 g/dL	0.7 g/dL	-	Ns	-
% pacientes con Hb > 11g/dL el día 43	54,2 %	31,3%	22.9 (3.7-42.2)	p< 0.028	5 (3-28)

El resultado es similar al que consigue el hierro carboximaltosa, pero en este caso los pacientes no estaban tratados con EPO, por lo que la comparación indirecta no es tan válida.

ESTUDIOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Ensayo VIT-IV-CL-008 (Informe MHRA)
Referencia: Kulnigg⁶ S et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1-11.**

-Nº de pacientes: 200 pacientes
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado 2:1 abierto controlado con hierro oral
-Criterios de inclusión: pacientes con anemia ferropénica secundaria a EII definida por una Hb ≤ 11g/ dL, saturación de transferrina (TFS) <20% y ferritina sérica <100 mg / L, con edades comprendidas entre 18 y 80 años.
-Criterios de exclusión: pacientes tratados con EPO en las 8 semanas previas al estudio, hierro o transfusión en los 30 días previos
Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a una de las siguientes Intervenciones:
a) Carboximaltosa de hierro: Máximo 1g/semana o 15mg/kg si <66kg
b) Sulfato ferroso (Hierro 100mg): 2 veces al día durante 12 semanas.

Variables:
V. principal: Cambio en los valores basales de Hb hasta la semana 12
V. secundarias:
-Valor de Hb alcanzado. Objetivo: 13,5-18g/dL en hombres y 12-16 en mujeres. % de respondedores
-Ferritina sérica. Objetivo: 100-800µg/L. % de respondedores
-Índice de saturación de transferrina (TfS). Objetivo 20-50%. % de respondedores
-Calidad de vida (SF-36)
-Índice de actividad de la enfermedad (CDAI para Crohn, CAI para CU)

Resultados

Variable	Carboximaltosa de hierro n=136 Valor (IC95%)		Sulfato ferroso n=60 Valor (IC95%)		p
Variable principal: Cambio mediano en los valores basales de Hb (PP) 12 sem	3.7g/dL (-1.8, 9.3)		2.8g/dL (-1.2, 9.3)		ns
Variables secundarias: Valor de Hb 12 sem(ITT)	12.3 g/dL (6.0-15.9)		12.1 g/dL (6.5-17.4)		ns
% respondedores (Hb 13.5-18)	47.1% (38.9-55.4)		40.0% (28.6-52.6)		ns
Valor mediano FS 12 sem (PP)	43.0 µg/L (2-586)		29.0 µg/L (7-255)		<0.05
% respondedores FS	26.5% (19.8-34.5)		3.3% (0.9-11.4)		<0.001
Mediana %TFS 12 sem (PP)	20.0% (2-98)		26.2% (5-112)		ns
% respondedores TFS 12 sem	40.4 (32.6-48.8)		43.3 (31.6-55.9)		ns
Calidad de vida. Puntuación SF-36 12 sem (IC95%)	110.4 (48-143)		109.2 (465-135)		ns
Prot C reactiva (mg/L) 12 sem	5 (0.0-123)		3.0 (0.1-59.2)		ns
CAI (índice actividad CU)	Basal: 8 (0-14)	Sem 12: 2 (0-10)	Basal: 7 (0-15)	Sem12: 2 (0-17)	ns
CDAI (índice actividad E. Crohn)	Basal: 217 (72-424)	Sem 12: 150 (2-436)	Basal: 238 (63-363)	Sem12: 143 (45-347)	ns

Según estos resultados, a las 12 semanas el fármaco a evaluar fue no inferior a sulfato ferroso en la variable principal de evaluación, el cambio en los valores de Hb, al igual que en el % de respondedores y en los parámetros de saturación de transferrina. Consigue mejores resultados en los valores de incremento de ferritina sérica, y en general en las primeras semanas, 2 y 4 el incremento es más rápido en el grupo de hierro carboximaltosa, fundamentalmente debido a la vía de administración intravenosa.

No hay diferencias entre este fármaco y el hierro oral a las 12 semanas en las variables finales relacionadas con la enfermedad, como el cuestionario de calidad de vida, la proteína C reactiva y los índices de actividad de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. No obstante hay que señalar que los pacientes incluidos son de muy diverso tipo (asintomáticos, activos) y en los pacientes con actividad de la enfermedad alta no está recomendado el uso de hierro oral. Respecto a seguridad, se produce un mayor porcentaje de efectos adversos en general en el grupo de carboximaltosa frente a hierro oral (56.9% vs 42.9). También es mayor el porcentaje de efectos adversos relacionados con el tratamiento (28.5% vs 22.2%). Un mayor porcentaje de pacientes abandonaron el tratamiento en el grupo de hierro oral (7.9 vs 1.5%).

PATOLOGÍA GINECOLÓGICA

Anemia secundaria a sangrado uterino grave:					
Referencia: Van Wyck⁷ D et al. Transfusion 2009; 49: 2719-28.					
-Nº de pacientes: 477 pacientes					
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado abierto controlado con hierro oral					
-Tratamiento grupo activo: hierro carboximaltosa 1000 mg IV en 15 min semanalmente hasta total de dosis acumulativa					
-Tratamiento grupo control: sulfato ferrosos 325 mg 3 veces al día, 6 semanas					
-Criterios de inclusión: pacientes con Hb<11 g/dl y sangrado uterino grave					
-Criterios de exclusión: transfusión o administración de hierro parenteral en las 8 semanas previas al estudio					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Hierro carboximaltosa (n= 246)	Sulfato ferroso oral (n=231)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
% pacientes con incremento de Hb>2 g/dl en la semana 6	82%	61.8%	20.2% (12.2-28.3%)	p<0.001	5 (4-8)

Anemia ferropénica en el postparto:					
Referencia: Seid⁸ MH et al. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 435e1-7.					
-Nº de pacientes: 291 pacientes					
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado abierto controlado con hierro oral					
-Tratamiento grupo activo: hierro carboximaltosa 1000 mg IV en 15 min semanalmente hasta total de dosis acumulativa					
-Tratamiento grupo control: sulfato ferrosos 325 mg 3 veces al día 6 semanas					
-Criterios de inclusión: pacientes con Hb<10 g/dl postparto					
-Criterios de exclusión: sangrado vaginal, historia de anemia, tratamiento mielosupresor o EPO en los 3 meses previos, transfusión reciente					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Hierro carboximaltosa (n= 143)	Sulfato ferroso oral (n=148)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
% pacientes con Hb>12 g/dl en cualquier momento del estudio	91.4%	66.7%	24.7% (15.9-36.6%)	p<0.001	5 (3-7)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Todos los estudios tiene la limitación de ser abiertos. Sólo uno de ellos utiliza como comparador un preparado intravenoso, sin embargo, este ensayo no está publicado y sólo se dispone de la información extraída del informe MHRA. El resto de ensayos no utilizan el control apropiado, ya que lo que se pretende es evaluar la eficacia de una alternativa a los preparados orales, y ya existe un tratamiento con hierro intravenoso. En los ensayos con pacientes con insuficiencia renal crónica se permitió el uso de EPO, pero no se analiza el resultado por subgrupos en función de administración o no de EPO.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

La ventaja de poder administrar dosis elevadas de carboximaltosa de hierro (1.000 mg) semanalmente no tiene utilidad en pacientes hemodializados ya que éstos acuden al hospital 2-3 veces en semana. En el resto de poblaciones estudiadas donde podría utilizarse carboximaltosa de hierro, no existen ensayos comparativos apropiados.

-Relevancia clínica de los resultados:

Carboximaltosa de hierro no ha demostrado ser superior a hierro sacarosa en pacientes dializados en cuanto al incremento de los niveles de hemoglobina; sólo ha demostrado superioridad, o al menos no inferioridad, a preparados de hierro oral en el incremento de los niveles de hemoglobina.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Existe una revisión publicada en Drugs⁹ 2009 que concluye que carboximaltosa de hierro es efectivo en el tratamiento de la anemia ferropénica, mejorando rápidamente los niveles de hemoglobina y los depósitos de hierro en distintas poblaciones de pacientes. Es bien tolerado en los ensayos clínicos, por lo que puede ser una opción alternativa en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes en quienes los preparados orales son inefectivos o no pueden ser utilizados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Guías de práctica clínica:

No se ha incluido en GPC.

Evaluaciones previas por organismos independientes:

- **Scottish Medicines Consortium¹⁰ - NHS Scotland:** No recomienda el uso de hierro carboximaltosa; la proporción de pacientes dializados que consiguen un incremento en los niveles de hemoglobina es muy similar a la conseguida con los preparados estándar de hierro intravenoso. No consideran además que exista un análisis farmacoeconómico robusto.
- **Informe del Hospital San Pablo de Barcelona¹¹** en su informe no se incluye la decisión definitiva, y expone que consigue similar eficacia con mayor rapidez de resultados en las primeras semanas y menor número de visitas, teniendo como desventajas la incertidumbre sobre seguridad y el mayor coste.
- **Informe del Hospital Virgen del Rocío¹².** En las conclusiones aparece como el poder administrar grandes dosis en poco tiempo no es aplicable a los pacientes en diálisis, que tienen acceso venoso y acuden al hospital varias veces en semana. Esta ventaja sí puede ser relevante en pacientes en prediálisis con déficits importantes de hierro, pero sería necesario cuantificar los ahorros producidos en los desplazamientos de los pacientes para valorar si compensan la enorme diferencia de coste en la adquisición del medicamento. En pacientes en diálisis no ofrece ninguna ventaja
- **Informe del Hospital Reina Sofía¹³.** La administración de hierro por vía parenteral, presenta la ventaja sobre la vía oral de una mejor tolerabilidad, si bien su administración no está exenta de efectos adversos, que pueden ser importantes. La formulación del preparado Ferinject® (hierro carboximaltosa) parece tener un bajo riesgo de producir reacciones tóxicas agudas o de hipersensibilidad. Sin embargo, existen dudas sobre la seguridad de administrar

dosis tan altas de hierro en tan poco tiempo. La FDA¹⁴ no lo ha aprobado por el momento, por un posible riesgo de aumento de la mortalidad y eventos cardíacos graves en los grupos tratados con este fármaco. La introducción de este nuevo preparado de hierro en el hospital supone un mayor coste frente a la alternativa de hierro sacarosa intravenoso, aunque podría verse compensado porque permite reducir el número de ingresos en hospital de día, así como el tiempo de enfermería por su rápida administración. Esta ventaja puede ser importante en pacientes seleccionados como aquellos que están en prediálisis con venas dañadas y dificultad para desplazarse al hospital.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos¹ (por su frecuencia o gravedad)

En general, la administración de sales de hierro por vía parenteral se asocia a reacciones alérgicas o reacciones anafilácticas que pueden ser mortales. La ficha técnica del hierro carboximaltosa también recoge la posibilidad de producir reacciones anafilácticas.

La reacción adversa comunicada con más frecuencia es el dolor de cabeza (3,3%).

EA \	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos	parestesia	
Trastornos vasculares			Hipotensión, sofoco	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Disgeusia, vómitos, dispepsias, flatulencia	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneo		exantema	Prurito, urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo		Reacciones en el lugar de inyección	Mialgias, dolor de espalda, artralgia	
Alteraciones del lugar de administración			Pirexia, fatiga, dolor de pecho, malestar, edema periférico	
Exploraciones complementarias		Disminución transitoria de los niveles de fosfato en sangre, aumento de alanina aminotransferasa	Aumento aspartato amino-transferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, lactato deshidrogenasa en sangre	

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición a los preparados de hierro intravenoso en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. No se presentan diferencias significativas.

Referencia: Schaefer ² RM et al. Publicado como abstract: European Renal Association, Estocolmo 2008			
Resultados de seguridad			
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Hierro carboximaltosa (n= 119)	Hierro sacarosa (n= 118)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto
% pacientes con al menos 1 RAM	42.9%	39.8%	3.1% (-9.5% - 15.6%)
% pacientes con al menos 1 RAM severa	5.0%	6.8%	-1.8% (-7.7% - 4.3%)
% fallecimientos	0.8%	0%	0.8% (-0.8% - 2.5%)

La FDA¹⁴ no ha aprobado Ferinject® instando al laboratorio responsable a aportar más datos de seguridad, debido al aumento de la mortalidad observado en los estudios en el grupo de pacientes tratados con carboximaltosa de hierro.

Cuando se ha comparado con preparados de hierro oral, las alteraciones gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, diarrea) son menos frecuentes en los pacientes tratados con carboximaltosa de hierro, sin embargo, aumenta la frecuencia de las reacciones adversas dermatológicas y la cefalea.

Seguridad	
Van Wyck et al	<i>No se detectaron acontecimientos adversos graves en ninguno de los grupos de tratamiento. Los pacientes asignados al grupo de hierro oral presentaron un mayor número de acontecimientos gastrointestinales (estreñimiento y náuseas). Los pacientes en el grupo ferinject presentaron mayor frecuencia de prurito y rash.</i>
Seid MH et al	<i>Ambos tratamientos fueron bien tolerados. No se produjeron acontecimientos adversos graves</i>
Kulnigg S et al	<i>Un 57% de pacientes en el grupo de ferinject y un 43% en el grupo de hierro oral presentaron acontecimientos adversos. Un paciente asignado al grupo de ferinject murió durante el estudio, considerándose como un efecto adverso no relacionado con el tratamiento. En el grupo de ferinject los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: rash, urticaria, prurito, y en el grupo de hierro oral la diarrea. No se detectaron reacciones de anafilaxia.</i>
Qunibi W, et al	<i>El porcentaje de efectos adversos relacionados con el fármaco fue superior en el grupo de hierro oral (26,2%), fundamentalmente de tipo gastrointestinal, vs el grupo de ferinject (2,7%) (p<0,0001). El porcentaje de pacientes que experimentaron un acontecimientos adverso grave fue superior en el grupo de hierro oral (9,7%) vs el grupo de ferinject (8,8%), aunque ninguno de ellos se consideró relacionado con la medicación.</i>

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No procede

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en poblaciones especiales:

No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños por lo que no se recomienda en menores de 14 años.

No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Es necesario realizar una evaluación de riesgos y beneficios antes del uso durante el embarazo. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto. Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante.

A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los riesgos y los beneficios. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante de porfiria cutánea tardía. Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda parar la administración de Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. En pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafilactoide potencialmente mortal. Por lo tanto, deberá disponerse de equipos para reanimación cardiopulmonar.

Deberá tenerse cuidado para evitar extravasación. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una decoloración marrón e irritación de la piel. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración.

Un mililitro de Ferinject® sin diluir contiene hasta 0,24 mmol (5,5 mg) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida a Ferinject® o a alguno de los excipientes
- anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ejemplo, otra anemia microcítica
- indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro
- primer trimestre de embarazo

Interacciones:

Al igual que con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción del hierro oral disminuye si se administra concomitantemente.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

La administración de hierro en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia podrá dar lugar a hemosiderosis. Si el total de dosis de hierro requerida se administra en dosis elevadas semanalmente en forma de carboximaltosa de hierro, en contraposición de dosis más bajas 2 ó 3 veces en semana en forma de hierro sacarosa, si existiera un exceso de hierro en la dosis calculada se detectaría más tardíamente y sería más complicado de revertir, es decir, se habría administrado mayor dosis antes de que el error fuera detectado.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Hierro Carboximaltosa Ferinject® 50 mg/ml vial 2 ml	Hierro sacarosa Venofer® 100 mg amp	Hierro dextrano Cosmofer® 50 mg/ml amp 2 ml
Precio unitario (PVL+IVA)	20.8 € (100 mg)	8.6 € (100 mg)	10.7 € (100 mg)
Posología	Dosis individualizada Ej: 1.000 mg (dosis única)	Dosis individualizada Ej: 1.000 mg (200 mg 2-3 veces /semana)	Dosis individualizada Ej: 1.000 mg (200 mg 2-3 veces /semana)
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	208 €	120.31 €	107 €
Costes asociados	1 administración: 15 min	5 administraciones: 45 min/administración	5 administraciones: 45 min/administración
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 87.69 €	Referencia	-13 €

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

El tratamiento de la anemia ferropénica supondría un coste incremental de 87.69 euros por paciente, si bien este coste puede verse compensado en pacientes ambulatorios por la reducción de costes asociados con el uso de carboximaltosa de hierro (menos visitas a hospital de día y menos tiempo de enfermería, ya que las infusiones son más rápidas y no es necesaria la dosis de prueba para descartar hipersensibilidad). Sin embargo, estos costes asociados no tendrían impacto económico en pacientes hospitalizados y en hemodiálisis.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No aplica

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No aplica

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No aplica

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No aplica

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No aplica

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

Sólo existe 1 ensayo con carboximaltosa de hierro controlado con hierro sacarosa, considerado tratamiento estándar actual de la anemia por deficiencia de hierro cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse. La población de estudio son pacientes en hemodiálisis que reciben 200 mg de hierro 2-3 veces en semana en ambas ramas de tratamiento, además de eritropoyetina si era preciso. El ensayo es abierto, no está publicado y no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambas sales.

El resto de ensayos clínicos evalúan carboximaltosa de hierro en distintas poblaciones de pacientes, entre los que se incluyen pacientes con insuficiencia renal crónica en pre-diálisis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia secundaria a sangrado uterino grave y anemia post-parto; en todos ellos se compara frente a hierro oral.

No existen diferencias en el perfil de seguridad de los preparados intravenosos, si bien, se ha detectado un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con carboximaltosa de hierro, lo cual ha llevado a la FDA a no aprobar el fármaco a la espera de la aportación de más datos.

Carboximaltosa de hierro supone un coste incremental de 44 euros por paciente para una dosis acumulativa de 1.000 mg de hierro.

En la conveniencia de la administración, carboximaltosa de hierro presenta la ventaja de poder administrar dosis más elevadas en dosis única (hasta 1.000 mg) y tiempo de infusión de 15 minutos, sin necesidad de dosis de prueba. Esta característica tendría impacto en pacientes ambulatorios donde sí reduciría el número de visitas a hospital de día y el tiempo de administración y ocupación.

-Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

No existen mejoras en la relación beneficio-riesgo respecto al tratamiento estándar actual.

Respecto a conveniencia, no aporta ventajas en pacientes hospitalizados o en hemodiálisis.

Únicamente podría resultar coste-efectivo en pacientes ambulatorios por el ahorro derivado de la reducción del número de visitas a hospital de día y el tiempo de administración.

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: CATEGORIA D-1.-
SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con anemia ferropénica definida como Hb<11g/L, ferritina sérica <200mg/L y saturación de transferrina<20% siempre que se den los siguientes 3 supuestos:

1.- Los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse.

2.- Se requieren altas dosis de hierro intravenoso (>500mg)

3.- El paciente presenta dificultad en la visita al hospital para cumplir las dosis necesarias con hierro sacarosa (como por ejemplo requerir traslado en ambulancia) o necesidad de preservar la vía venosa por estar en malas condiciones o mal acceso venoso.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

En las situaciones descritas pacientes en nefrología (prediálisis) y digestivo (enfermedad inflamatoria intestinal)

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No aplica

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No aplica

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. Laboratorio Vifor France SA. Agosto 2009.

2. MHRA, Public Assessment report. Ferinject 50mg Iron/ml Solution for Injection/Infusión. DCP nº: UK/H/0894/001/DC.

3. Schaefer RM et al. Publicado como abstract: European Renal Association, Estocolmo 2008

4. Qunibi W et al. Publicado como abstract: American Society of Nephrology, San Francisco 2007

5. Charitan, Qunibi W, Bailie G. Comparison og I.V. Iron Sucrose to oral Fe in the treatment of anemic patients with CKD not in dialysis. Nephron Clin Pract 2005; 100:55-62

6. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (Ferinject®) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2008; 103(5): 1182-92. (596.255).

7. VanWyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Huele JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusión* 2009; 49: 2719-28.
8. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4): 435.e1-7.
9. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency anaemia. *Drugs* 2009; 69(6): 739-56.
10. Scottish Medicines Consortium. Ferric carboxymaltose, 100mg/2ml and 500mg/10ml solution for injection/infusion (Ferinject®). Syner-Med (PP) Ltd. No. (463/08). Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk> [consultado el 20-01-2010].
11. Hierro carboximaltosa en anemia perioperatoria. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. Enero 2010.
12. Hierro carboximaltosa en patología renal. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen del Rocío. Enero 2010.
13. Hierro carboximaltosa. Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Reina Sofía. Marzo 2010
14. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary Minutes of Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, December 6, 2009. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4337ml-Final.pdf>

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: Junio 2010

Decisión adoptada por el Comité:

CATEGORIA D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con anemia ferropénica definida como Hb<11g/L, ferritina sérica <200mg/L y saturación de transferrina<20% siempre que se den los siguientes 3 supuestos:

- 1.- Los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
 - 2.- Se requieren altas dosis de hierro intravenoso (>500mg)
 - 3.- El paciente presenta dificultad en la visita al hospital para cumplir las dosis necesarias con hierro sacarosa (como por ejemplo requerir traslado en ambulancia) o necesidad de preservar la vía venosa por estar en malas condiciones o mal acceso venoso.
-

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Beatriz García Robredo
Ana García Rueda
Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO
APARTADO 5.2.b

1. Schaefer RM et al. Publicado como abstract: European Renal Association, Estocolmo 2008

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	0
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Hierro sacarosa es el tratamiento estándar intravenoso de la patología de estudio; la posología utilizada es la aprobada.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Hierro carboximaltosa demuestra ser eficaz en el tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes dializados.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	El porcentaje de pacientes que alcanzan incrementos de Hb >1 g/dl es un parámetro objetivo y adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son aptos para el tipo de pacientes de estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No publicado.

ANEXO
APARTADO 5.2.b

2. Qunibi W et al. Publicado como abstract: American Society of Nephrology, San Francisco 2007

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)		PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)		1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)		0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)		0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)		0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)		-1
TOTAL		0
(*) Sí= 1 / NO= 0		
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0		
Rango de puntuación: 0-5		
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Existen preparados intravenosos. Se pretende estudiar la indicación cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Hierro carboximaltosa demuestra ser superior en el tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes en pre-diálisis.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	El porcentaje de pacientes que alcanzan incrementos de Hb >1 g/dl es un parámetro objetivo y adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son aptos para el tipo de pacientes de estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No publicado. No se especifica tiempo de estudio.

ANEXO
APARTADO 5.2.b

3. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-11.

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2		
CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	El estudio tiene como objetivo evaluar la no inferioridad y seguridad de carboximaltosa de hierro respecto a hierro oral en el tratamiento de pacientes con anemia ferropénica asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.
-¿El comparador es adecuado?	NO	Existen preparados intravenosos. Se pretende estudiar la indicación cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse. La dosis del comparador no es adecuada.
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	Se establece como límite inferior del intervalo de confianza >-0.5 g/dl para la variable principal.
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocolo</i> ?	SI	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	Se comprueba no inferioridad.
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Existe conflicto de intereses.

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3		
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Existen preparados intravenosos. Se pretende estudiar la indicación cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Hierro carboximaltosa demuestra ser no inferior a un preparado oral.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	El cambio en los valores de Hb es un parámetro objetivo y adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son aptos para el tipo de pacientes de estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO
APARTADO 5.2.b

4. Van Wyck D et al. Transfusión 2009; 49: 2719-28.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Existen preparados intravenosos. Se pretende estudiar la indicación cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Hierro carboximaltosa demuestra ser superior en el tratamiento de la deficiencia de hierro en este tipo de pacientes.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	El porcentaje de pacientes que alcanzan incrementos de Hb >2 g/dl es un parámetro objetivo y adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son aptos para el tipo de pacientes de estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO
APARTADO 5.2.b

5. Seid MH et al. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 435e1-7.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Existen preparados intravenosos. Se pretende estudiar la indicación cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Hierro carboximaltosa demuestra ser superior en el tratamiento de la deficiencia de hierro en este tipo de pacientes.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	El porcentaje de pacientes que alcanzan niveles de Hb >12 g/dl es un parámetro objetivo y adecuado.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Son aptos para el tipo de pacientes de estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Ensayo abierto, comparador no adecuado.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO
PREVIAMENTE
TUTOR: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Alfonso Mirada Ferré Medical Advisor Vifor Uriach Pharma, S.L	<p>▪ En relación con la No aprobación del Registro por la FDA:</p> <p>La FDA no aprobó el registro de carboximaltosa férrica basándose en un desequilibrio numérico de muertes en ensayos clínicos. Este desbalance no fue estadísticamente significativo y ninguna de las muertes acaecidas durante el programa de ensayos clínicos se consideró relacionada con el fármaco ni por los investigadores, ni por los diversos revisores externos (1). Por tanto, no existe ninguna alerta o "black box warning" por parte de la FDA sobre el uso de la carboximaltosa férrica. La FDA ha solicitado más estudios con dicho principio activo para su introducción en USA. Ferinject ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) así como por otros 18 países de Europa. Ninguno de estos países, ni la EMEA (Agencia Europea del Medicamento), han considerado necesario pedir información adicional sobre seguridad. Los datos de seguridad y exposición a carboximaltosa férrica durante más de 2 años en el mercado europeo avalan el buen perfil de seguridad del producto. A título informativo, hasta Diciembre 2009, en Europa 148.000 pacientes/año han recibido dosis de 1500 mg de carboximaltosa férrica/paciente/año. En España, con fecha de Marzo 2010 esta cifra es de 4.808 pacientes. (2)</p> <p>La seguridad de Ferinject es comparable a la del hierro oral y hierro sacarosa IV y mejor tolerado que hierro oral y en ocasiones que hierro sacarosa. (1,3) Gracias a su buen perfil de seguridad, no es necesaria la administración de una dosis de prueba en comparación al resto de preparados de hierro IV y permite una administración de hasta 1000 mg en 15 minutos. (Ficha técnica española).</p> <p>Aparte de los estudios mencionados en este informe de evaluación, actualmente se dispone de otros estudios que demuestran que carboximaltosa de hierro es seguro y bien tolerado en: 459 pacientes con insuficiencia cardíaca vs placebo (4); en 44 pacientes con insuficiencia renal crónica vs hierro dextrano, gluconato y sacarosa (5); en 228 mujeres con hemorragia uterina grave vs hierro oral (6); en 227 mujeres en postparto vs hierro oral (7); en 23 pacientes programados para cirugía mayor electiva versus hierro sacarosa (8).</p> <p>(1) Lyseng-Williamson KA. Drugs 2009 69(6):739-759; (2) Datos de Farmacovigilancia de Vifor Pharma 2009, Farmacovigilancia Vifor Uriach Pharma 2010 (3) Schaefer RM et al. ERA-EDTA Congress 2008 (MP375) (4) Anker S, et al. N Engl J Med 2009; 361:1-13; (5) Grimmelt AC et al. Clinical Nephrology (71) 2/2009:125-129; (6) Gordon S. Obstet Gynecol 2007; 109, Suppl 4: s108; (7) Breyman C. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101: 67-73; (8) Bisbe E. NATA 2010. Póster Abril 2010.BCN</p>	<p>El informe no dice en ningún apartado que la FDA emitiera ningún black box warning.</p> <p>Correcto, así se ha tenido en cuenta desde el principio y se ha descrito en el informe.</p> <p>De acuerdo. No consta en el informe nada contrario a esto.</p>
Alfonso Mirada Ferré Medical Advisor Vifor Uriach Pharma, S.L	<p>▪ Estudios adicionales sobre eficacia</p> <p>Aparte de los estudios analizados en este informe de evaluación, en cuanto a eficacia se dispone de los siguientes estudios adicionales:</p> <p>En el estudio de Tagboto S (1) carboximaltosa férrica demostró ser eficaz y seguro en la corrección de la anemia en 30 pacientes con insuficiencia renal crónica, requiriendo un menor número de punciones, menor tiempo de infusión y menor número de visitas que hierro sacarosa.</p> <p>Benjamin y cols (2) demostraron que carboximaltosa de hierro fue más eficaz que hierro oral solo o en combinación con agentes estimuladores de la eritropoyesis en la corrección de la anemia en 144 pacientes en prediálisis.</p> <p>En el "New England Journal of Medicine", Anker y cols (3) demuestran que, tras la administración de carboximaltosa férrica en 459 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y déficit de hierro (con o sin anemia), mejoró los síntomas físicos, la capacidad funcional y la calidad de vida. Asimismo, se vio reducida la tasa de</p>	<p>Estas ventajas son las que se describen ya el informe que aporta fundamentalmente el fármaco en evaluación.</p> <p>Este estudio no responde exactamente a la indicación evaluada, que es su uso cuando los preparados orales no son eficaces.</p>

	<p>mortalidad, días de hospitalización y los efectos adversos graves y no graves fueron similares en los dos grupos (carboximaltosa de hierro versus placebo). Estos resultados se observaron tanto en pacientes cardiopatas con anemia como sin anemia.</p> <p>Breyman en un estudio comparativo frente a hierro oral demuestra que carboximaltosa férrica a dosis de hasta 1000 mg por administración es seguro y eficaz en pacientes en postparto aportando ventajas adicionales como reducción del período de tratamiento, mejor cumplimentación, rápida normalización de los depósitos y menor incidencia de efectos gastrointestinales. (4)</p> <p>En un reciente estudio de T. Steinmetz y cols se demuestra la eficacia de carboximaltosa férrica a dosis de 1000 mg en 163 pacientes oncológicos (22% cancer colorrectal, 21% cancer de mama, 10% cancer de estómago y 47% otros tumores sólidos y hematológicos). (5)</p> <p>Resultados preliminares de E Bisbe y cols (6), demuestran la eficacia y seguridad de carboximaltosa férrica en la corrección de la anemia durante el preoperatorio en 23 pacientes programados para cirugía mayor electiva (ortopédica, oncológica y ginecológica). A eficacia similar que hierro sacarosa, Ferinject permite aumentar los niveles de hemoglobina en un menor número de sesiones.</p> <p>Finalmente, es importante destacar que el tratamiento con carboximaltosa férrica permite reducir el porcentaje de abandono de tratamiento respecto al tratamiento con hierro oral debido a una mayor cumplimentación y menor porcentaje de efectos adversos. (7)</p> <p>(1) Tagboto S et al. Journal of Renal Care 2009; 18-22; (2) Benjamin J et al. Renal Week 2009 San Diego. USA. (SA-PO 2422); (3) Anker S, et al. N Engl J Med 2009; 361:1-13; (4) Breyman C. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101: 67-73; (5) Steinmetz T et al. EHA Congress 2010 Barcelona (6) Bisbe E. NATA 2010. Póster Abril 2010. BCN (7) Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-1192</p>	<p>Este estudio compara una dosis de 200mg frente a placebo, y los resultados dejan muchos interrogantes por explicar: alta tasa de abandonos, la evaluación de la clase NYHA fue subjetiva, no explica cómo los pacientes anémicos no obtienen más beneficio, ni si el hierro oral u otros preparados de hierro menos costosos podrían tener el mismo efecto, además de no conocer si este efecto tendría repercusión en variables fuertes a largo plazo. (Dec GW. Anemia and iron deficiency. New therapeutic targets in heart failure? N Eng J Med 2009; 361: 2475-77)</p> <p>De acuerdo. Sus resultados son similares a los ya aportados en ese área. No se incluyó por no hacer más extenso el informe</p> <p>Se trata de un abstract. No hemos tenido acceso al artículo completo.</p> <p>Se trata de un abstract. No hemos tenido acceso al artículo completo</p> <p>En el estudio de Kulnigg mencionado se produce un mayor porcentaje de efectos adversos en general en el grupo de carboximaltosa frente a hierro oral (56.9% vs 42.9). Y también es mayor el porcentaje de efectos adversos relacionados con el tratamiento (28.5% vs 22.2%). Sí es correcto es que un mayor porcentaje de pacientes abandonaron el tratamiento en el grupo de hierro oral (7.9 vs 1.5%). Se incluye en el informe.</p>
<p>Alfonso Mirada Ferré Medical Advisor Vifor Uriach Pharma, S.L</p>	<p>▪ A día de hoy disponemos de más datos farmacoeconómicos para tener en consideración para el presente estudio</p> <p>Carlos Rubio y cols. Han llevado a cabo un análisis minimización de costes del tratamiento del déficit de hierro con hierro carboximaltosa (HCM) en España. En este trabajo se concluye que en el caso básico, desde la perspectiva del SNS, la utilización de HCM generaría un ahorro por tratamiento de 183 € en comparación con hierro dextrano y de 131-164 € en comparación con hierro sacarosa. En este análisis se han considerado todos los preparados de hierro sacarosa: Venofer, Feriv, hierro sacarosa Normon. Los análisis de sensibilidad determinísticos confirmaron la estabilidad del caso básico en la mayor parte de los supuestos, con ahorros de HCM respecto a los demás preparados que oscilaron entre 20 y 294 euros por tratamiento. Los análisis de Monte Carlo de nuevo demostraron que HCM permitía ahorros en el 89,7% y 94,9% de las 1.000 simulaciones realizadas, desde la perspectiva del SNS y de la sociedad respectivamente. (1)</p> <p>Xavier Calvet y cols, en un estudio de minimización de costes comparativo entre hierro sacarosa y hierro carboximaltosa endovenoso para el tratamiento de la ferropenia en un hospital de día de enfermedades digestivas concluyen que el coste de la infusión de hierro por paciente en el análisis basal –sin tener en cuenta los costos directos no asistenciales – fue de 303,6 € para hierro sacarosa y de 273,9 € para hierro carboximaltosa. Los costes mas altos del fármaco se vieron compensados por el ahorro en costes directos al ser necesarias muchas menos infusiones para administrar una determinada dosis de hierro. Al incluir los costos directos no asistenciales, esta diferencia a favor del hierro carboximaltosa fue todavía mas marcada (353,8€ vs. 286,1€). (2)</p> <p>Otros estudios llevados a cabo en países europeos demuestran lo siguiente: - En el estudio de Steiner S y cols se demuestra que a pesar de que el coste</p>	<p>Los estudios de costes y de farmacoeconomía son difíciles de aplicar en muchas ocasiones. Por ejemplo, para nuestro sistema sanitario no debería tenerse en cuenta el coste de enfermería, pues no se contrata personal específicamente para la administración de un fármaco. También nos encontramos con que Hierro Carboximaltosa no se administra siempre en 1 dosis, a veces se divide en 2 dosis espaciadas 1 semana. Por otra parte en pacientes en hemodiálisis u hospitalizados el recorte de gastos sería menor o no existiría. Además, el coste de adquisición del comparador (hierro sacarosa) con el que se hace el cálculo, a pesar de ser el coste oficial, está muy alejado de la realidad, ya que en los hospitales del SSPA actualmente se adquiere con un gran descuento</p>

	<p>farmacológico de Ferinject era superior al de Venofer, Ferinject permite reducir el coste por ciclo de tratamiento y paciente con anemia por déficit de hierro en un 35% comparado con hierro sacarosa, debido principalmente a la reducción en costes de administración. (3)</p> <p>- En el estudio de P. Bager y cols se analizó la diferencia de costes en el tratamiento de la anemia en pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con hierro sacarosa (Venofer) o con hierro carboximaltosa (Ferinject). Ferinject demostró ser coste-efectivo respecto a Venofer en el tratamiento de estos pacientes teniendo en cuenta el coste del fármaco, material fungible y las horas de enfermería por cada visita al hospital. (4)</p> <p>- Szucs y cols demuestran que al tratar que Ferinject es el hierro intravenoso que permite una mayor reducción de costes en pacientes nefrológicos y oncológicos en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs) debido a la disminución de las dosis necesarias de AEEs y al menor coste de administración. (5)</p> <p>1) Carlos Rubio-Torrés y cols. Pharmacoeconomics RES SPA ART. 2010 (3). Aprobado para su publicación (2) Calvet X y cols. Poster nº 49. Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. XV Curso de Postgrado. Enero 2010 Hotel Montbrió, Montbrió del Camp, Tarragona (3) Steiner S et al. ISPOR Tenth Annual European Congress, 2007 Dublin (4) Bager P et al. ECCO Congress, Prague 2010 (P158n) (5) Szucs T.D. et al. EHA Congress Berlin 2009</p>	<p>sobre el coste oficial. Todos estos factores le restan aplicabilidad directa a los resultados de los diferentes estudios indicados y nos aportan incertidumbre sobre si esos otros factores compensan en nuestra práctica real el mayor coste del nuevo fármaco.</p> <p>No obstante, en el área económica consta una reflexión sobre esta idea señalando que el mayor coste directo se puede ver compensado con reducciones de costes relacionadas con la frecuentación al hospital y otros recursos del sistema.</p>
--	--	--