

EPLERENONA

en pacientes con insuficiencia cardíaca tras infarto agudo de miocardio

Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

PRÁCTICAS DEL CURSO DE METODOLOGÍA GÉNESIS
MÁLAGA 16 DE DICIEMBRE DE 2005

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Eplerenona (Inspra y Elecor)

Indicación clínica estudiada: Añadida a terapia estándar, en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda y signos clínicos de insuficiencia cardíaca (IC) tras infarto agudo de miocardio reciente (IAM).

Autores / Revisores: Este documento fue elaborado inicialmente como material docente por los profesores del "Curso-Taller de evaluación de medicamentos para la Guía Farmacoterapéutica; Metodología Génesis", organizado por la SAFH el 16 de Diciembre de 2005, en Málaga. Ha sido completado con los alumnos en el propio curso-taller, y revisado por el Comité de Actualización de la Guía farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía en Febrero 2006.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: eficacia y seguridad para la prevención de morbimortalidad en este tipo de pacientes.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Eplerenona.

Nombre comercial: Inspra/Elecor

Laboratorio: Pfizer/Almirall.

Grupo terapéutico. Denominación: Antagonistas de la aldosterona. Código ATC: C03DA04

Vía de administración: oral; comprimidos cubierta pelicular.

Tipo de dispensación: con receta médica.

Presentaciones y precio

| Forma farmac y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (1) € | Coste por unidad PVL con IVA€ |
|----------------------|----------------------|--------|------------------------------------|-------------------------------|
| Inspra 25 mg | 30 | 650181 | 3,0 | 1,97 |
| Inspra 25 mg | 200 (EC) | 600011 | 2,08 | 1,77 |
| Inspra 50mg | 30 | 650179 | 3,0 | 1,97 |
| Inspra 50 mg | 200 (EC) | 600010 | 2,08 | 1,77 |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes, comparada con su afinidad por los receptores glucocorticoides humanos recombinantes, receptores androgénicos y de progesterona. Eplerenona impide la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está involucrada en la regulación de la tensión arterial y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Eplerenona ha demostrado producir aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la regulación mediante retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de eplerenona.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

España (AEM y PS): Eplerenona está indicada, añadida a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] $\leq 40\%$) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente (Septiembre 2004).

FDA: Indicada para la mejora de la supervivencia en pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 40\%$) y evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva después de infarto agudo de miocardio
Indicado en tratamiento de la hipertensión, empleado solo o asociado a otros agentes antihipertensivos (2003).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día.

El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día e incrementarse hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver Tabla 1). En general, la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

No debe iniciarse el tratamiento con eplerenona en aquellos pacientes con niveles de potasio sérico $> 5,0$ mmol/L (ver sección 4.3).

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio del tratamiento o del ajuste de dosis. Posteriormente, el potasio sérico se debe valorar periódicamente según necesidad.

Tabla 1: Tabla de ajuste de dosis tras el inicio

| Potasio sérico (mmol/L) | Acción | Ajuste de dosis |
|-------------------------|-----------|---|
| < 5,0 | Aumentar | 25 mg cada dos días a 25 mg al día 25 mg al día a 50 mg al día |
| 5,0 – 5,4 | Mantener | Ningún ajuste de dosis |
| 5,5 – 5,9 | Disminuir | 50 mg al día a 25 mg al día 25 mg al día a 25 mg cada dos días 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento |
| $\geq 6,0$ | Suspender | N/A |

4.4 Farmacocinética.

Absorción y Distribución: Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de eplerenona. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) como el área bajo curva (AUC) son proporcionales a la dosis, para dosis de 10 a 100 mg. Se alcanza el estado estacionario en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos. Eplerenona se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado en 50 (± 7) L.

Metabolismo y Excreción: El metabolismo de eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano.

Se recuperó menos del 5% de la dosis de eplerenona como fármaco inalterado en orina y heces. Después de una única dosis oral del fármaco radiomarcado, aproximadamente un 32% de la dosis se excretó en las heces y aproximadamente un 67% se excretó en la orina. La semivida de eliminación de eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10 L/h.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

| Tabla 2 Características comparadas con otros medicamentos similares | | |
|--|---|--|
| Nombre | Eprelerona (Inspra) | Espironolactona 25 mg |
| Presentación | Comprimidos recubiertos 25 mg y 50 mg Disponible como marca | Comprimidos 25 mg Disponible como marca (Aldactone A) y como EFG |
| Posología | Mantenimiento 50 mg/día | Mantenimiento 25 mg/día |
| Características diferenciales | Precio unitario compr. (en caja 30 compr. marca) PVP+IVA/día: 3,0 € Eficacia y seguridad: ver informe | Precio unitario compr. (en caja 50 comp EFG) PVP+IVA/día: 0,08 € Eficacia y seguridad: ver informe |

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA y sí del informe CEDER de la FDA, en este caso para dos indicaciones (hipertensión y disfunción ventricular post-infarto)

Para la indicación evaluada en este informe se dispone de un único ensayo clínico pivotal, el ensayo EPHEMUS, aleatorizado, controlado que compara Eplerenona con Placebo y que se ha publicado en dos artículos:

Resultados a 16 meses:

- Pitt B, et al. 2003.

Resultados a 30 días:

- Pitt B, et al. 2005.

- Información adicional en informe CEDER de la FDA

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayo clínico pivotal:

EPHEMUS (Pitt B et al., 2003)

- N° de pacientes: 6.642

- Diseño: EC multicéntrico internacional aleatorizado doble ciego frente placebo.

- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 3313 placebo, 3319 eplerenona 25 mg/día.

- Criterios de inclusión: IAM 3-14 días previo, FEVI ≤ 40 %

- Criterios de exclusión: el uso de diuréticos ahorradores de potasio, una concentración de creatinina sérica de más de 2,5 mg por decilitro (220 mmol por litro) y una concentración de potasio sérico de más de 5,0 mmol por litro antes de la aleatorización.

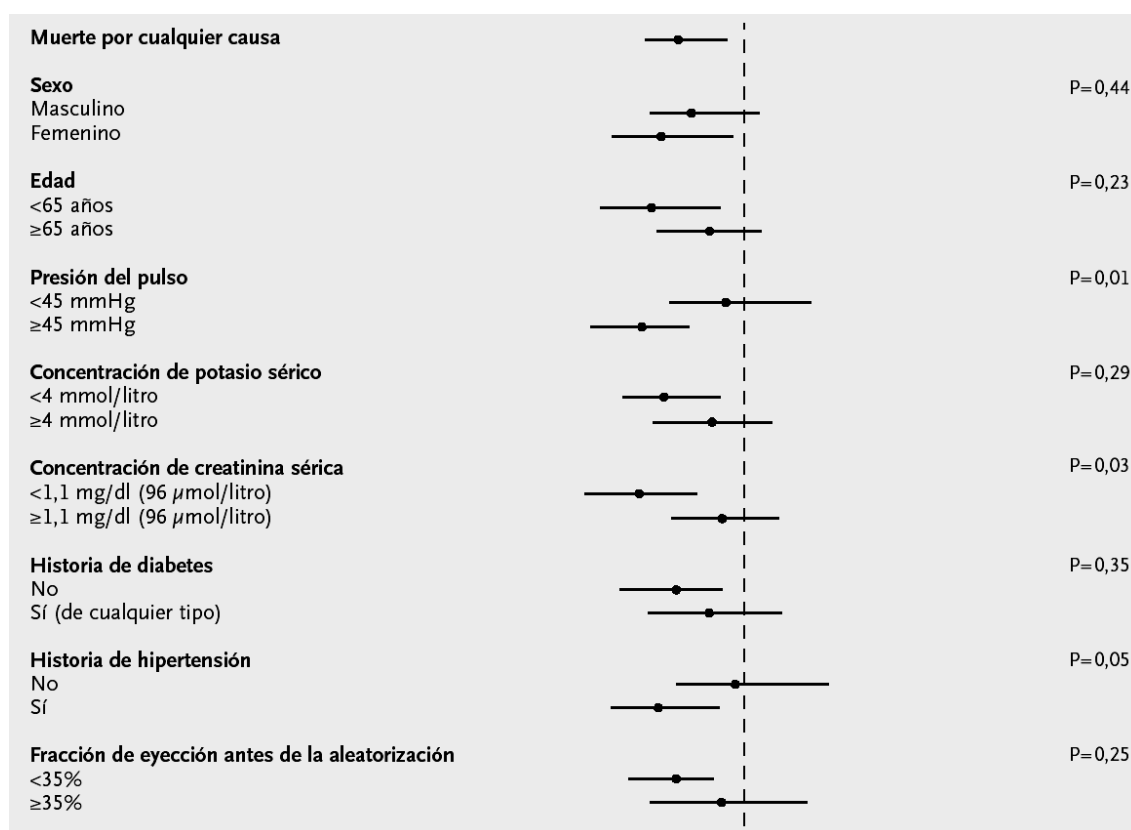
- Pérdidas: Pérdida de 10 pacientes por enmascaramiento incorrecto.

Resultados

| Variable evaluada en el estudio (a los 16 meses) | Grupo tratado con eplerenona N = 3319 | Grupo placebo N = 3313 | Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o diferencia absoluta de riesgo (IC 95%) | p | NNT |
|---|--|-----------------------------------|--|----------|-------------|
| Resultados principales: | | | | | |
| -Muerte por cualquier causa | 478 (14,4%) | 554(16,7%) | 2,3%(0,6 a 4,1) | 0,008 | 44 (25-167) |
| -Muerte por causas cardiovasculares (CV) u | 885 (26,7%) | 993(30,0%) | 3,3% (1,1 a 5,5) | 0,002 | 31 (19-91) |

| | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|---------------------|-------|--------------|
| hospitalización por eventos CV | | | | | |
| Resultados secundarios de interés: | | | | | |
| -Muerte por cualquier causa u hospitalización | 1730(52,1%) | 1829(55,2%) | 3,1% (0,7 a -5,5) | 0,02 | 33 (19-143) |
| -Muerte por causas cardiovasculares | 407(12,3%) | 483(14,6%) | 2,3% (0,7 a 4,0) | 0,005 | 44 (26-143) |
| -Hospitalización por eventos cardiovasculares | 606(18,3%) | 649(19,6%) | 1,3 % (-0,6 a +3,2) | ns | No aplicable |
| Resultados por subgrupos (Resultados extraídos de informe CEDER de FDA y Rev Prescrire Dic 2005) | | | | | |
| Mortalidad por todas la causas | | | | | |
| EDAD | | | | | |
| -Edad menor de 75 años | 277/2390(11,6%) | 315/2236(14,1%) | 3,5% (0,6 a 4,6) | s | 41 (3-167) |
| -Edad igual o mayor de 75 años | 121/451(26,8%) | 137/523(26,3%) | 0,4% (-6,0 a +5,1) | ns | No aplicable |
| OTROS | | | | | |
| -Pacientes no hipertensos | 14% | 14% | 0 % | ns | No aplicable |
| -Pac. diabéticos sin insuficiencia cardíaca (28 días) | 16% | 15% | -1% | ns | No aplicable |
| -Pacientes con insuficiencia renal (CICr <030) | 42% | 42% | 0% | ns | No aplicable |

s: estadísticamente significativo; ns: no estadísticamente significativo



Análisis por subgrupos. Tomado de Pitt B et al. 2003

| Resultados evaluados a 30 días | | | | | |
|--|-------------------------------------|----------------------|---|-------|-------------|
| Referencia: EPHEBUS (Pitt B 2005) | | | | | |
| Variable evaluada en el estudio (a los 30 días) | Grupo tratado con eplerenona N=3319 | Grupo placebo N=3313 | Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o diferencia absoluta de riesgo (IC 95%) | p | NNT |
| Resultados principales: | | | | | |
| -Muerte por cualquier causa | 107 (3,2%) | 153 (4,6%) | 1,4% (0,5 a 2,3) | 0,004 | 72 (44-201) |
| -Muerte por causas CV u hospitalización por eventos CV | 287(8,0%) | 329 (9,9%) | 1,9% (0,5 a 3,3) | 0,002 | 54 (31-201) |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

No disponibles.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica clínica

Se ha consultado la siguiente referencia, en la que se recomienda un bloqueante de la aldosterona, sin especificar cual:

ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (2004)

“Clase I

1. Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) debe ser administrado vía oral durante la convalecencia de infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) en pacientes que toleran este tipo de medicación, y este tratamiento debería continuar a largo plazo.

2. Un antagonista de los receptores de aldosterona (ARA-II) debe ser administrado a pacientes con STEMI que no toleran IECA, y tienen signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca o FEVI \leq 40%. Valsartán y candesartán han demostrado eficacia para esta recomendación (nivel de evidencia: B).

3. Se debería prescribir un **antagonista de aldosterona** a los pacientes post-STEMI que no tengan una disfunción renal significativa (creatinina \leq 2.5 mg/dL en hombres y \leq 2.0 mg/dL en mujeres) o hiperkalemia (potasio \leq to 5.0 mEq/L) que reciben ya dosis terapéuticas de un IECA, tienen un FEVI \leq 40% y tienen IC sintomática o diabetes (Nivel de evidencia: A)”

- Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional:

- Ver revisión Eplerenona realizada por Sistema Navarro de Salud, en internet:

http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_6.pdf

Otros países

- Ver revisión de *Prescrire* publicada en Diciembre de 2005 (Anon: *Éplérénone, infarctus récent avec insuffisance cardiaque, un me too de la spironolactone. La Revue Prescrire* 2005, 267 : 806-809).

- Ver revisión UKMi ficha de evaluación (Anon: *Eplerenone. UK medicines information service NHS New medicines profile, Dic 2004, 4,14*).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Ficha técnica:

En el estudio sobre la eficacia y supervivencia de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto agudo de miocardio (EPHESUS), la incidencia global de acontecimientos adversos descritos con eplerenona (78,9%) fue similar a placebo (79,5%). El porcentaje de retirada debido a acontecimientos adversos en estos estudios fue de un 4,4% para los pacientes en tratamiento con eplerenona y de un 4,3% para los pacientes que tomaron placebo.

Los efectos indeseables graves y frecuentes en el grupo eplerenona incluyeron hiperkalemia grave con un 5,5,% de los pacientes frente a 3,9 % en el grupo placebo. Los efectos adverso gastrointestinales son mayores en el grupo de eplerenona. La ginecomastia en el seguimiento de 16 meses es similar a la del grupo placebo.

Los acontecimientos adversos que se describen a continuación, observados en el estudio EPHESUS, son aquellos para los que se sospechó una relación con el tratamiento y que superaron a los del grupo tratado con placebo, o son graves y significativamente más frecuentes que en el grupo tratado con placebo. Los acontecimientos adversos se clasifican por sistema corporal y según su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: frecuente > 1/100, < 1/10; poco frecuente > 1/1000, < 1/100.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático. *Poco frecuente*: eosinofilia.

Trastornos del metabolismo y nutrición. *Frecuente*: hipercalemia. *Poco frecuente*: deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos. *Poco frecuente*: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso. *Frecuente*: mareos. *Poco frecuente*: cefalea.

Trastornos cardíacos. *Poco frecuente*: fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca izquierda.

Trastornos vasculares. *Frecuente*: hipotensión. *Poco frecuente*: hipotensión postural, trombosis arterial de miembros inferiores.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. *Poco frecuente*: faringitis.

Trastornos gastrointestinales. *Frecuente*: diarrea, náuseas. *Poco frecuente*: flatulencia, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. *Poco frecuente*: prurito, aumento de sudoración.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo. *Poco frecuente*: dolor de espalda, calambres en los miembros inferiores.

Trastornos renales y urinarios. *Frecuente*: función renal anormal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. *Poco frecuente*: astenia, malestar.

Exploraciones complementarias. *Poco frecuente*: aumento de BUN, aumento de creatinina.

Infecciones e infestaciones. *Poco frecuente*: pielonefritis.

En el estudio EPHESUS, hubo numéricamente más casos de ictus en el grupo de pacientes ancianos (>75 años). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de ictus en el grupo de pacientes tratados con eplerenona (30) frente al grupo placebo (22).

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos presentados en el estudio EPHESUS.

| Referencia: EPHESUS (Pitt B et al., 2003) | | | | | |
|--|--|-------------------------------|--|----------|---------------------------|
| Resultados de seguridad: acontecimientos adversos | | | | | |
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Grupo tratado con eplerenona (N=3307) | Grupo placebo (N=3301) | RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto | P | NNH o NND (IC 95%) |
| -Hiperpotasemia grave (≥ 6 mmol/L) | 180/3251(5,5%) | 126/3237 (3,9%) | 1,6% (0,6- 2,7) | 0,002 | 61 (38-167) |
| -Hipopotasemia grave ($\leq 3,5$ mmol/L) | 273/3251 (8,4%) | 424/3237(13,1%) | -4,7% (-3,2 a- 6,2) | <0,001 | -22 (-17a-32) |
| -Alteracion gastrointestinal | 659 (19,9%) | 583(17,7%) | 2,3% (0,4- 4,1) | 0,02 | 45 (25-250) |
| -Alteración metabólica o nutricional | 568 (17,2%) | 635 (19,2%) | -2,1%(0,2-3,9) | 0,03 | 49 (26-500) |
| Hiperpotasemia | 113 (3,4%) | 66 (2,0%) | 1,4%(0,6 -2,2) | <0,001 | -71 (-46a-167) |
| Hipoglucemia | 20 (0,6%) | 35 (1,1%) | -0,5%(0,1-1,0) | 0,04 | 194 (100 a >1000) |
| Hipopotasemia | 15 (0,5%) | 49 (1,5%) | -1,0%(0,6-1,5) | <0,001 | 98 (67-167) |
| Hiperuricemia | 87 (2,6%) | 111 (3,4%) | -0,8% | ns | No aplicable |
| Alteración en hombres | 59 (2,5%) | 65 (2,8%) | -0,3% | ns | No aplicable |
| Ginecomastia | 12 (0,5%) | 14 (0,6%) | -0,1% | ns | No aplicable |
| Impotencia | 21 (0,9%) | 20 (0,9%) | 0% | ns | No aplicable |
| Alteración en mujeres | 17 (1,8%) | 17 (1,7%) | 0,1% | ns | No aplicable |
| Dolor mamario | 1 (0,1%) | 3 (0,3%) | -0,2% | ns | No aplicable |

s: estadísticamente significativo

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales.

Deterioro de la función renal: Se deben monitorizar los niveles de potasio regularmente en los pacientes con función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética. El riesgo de hipercalemia aumenta con la disminución de la función renal. Aunque los datos del EPHESUS en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria son limitados, se observó un aumento en la aparición de hipercalemia en este número limitado de pacientes. Por consiguiente, se debe tratar a estos pacientes con cautela. Eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

Deterioro de la función hepática: No se observó ninguna elevación en el potasio sérico por encima de 5,5 mmol/L en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh clase A y B). Se deben monitorizar los niveles de electrolitos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El empleo de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido evaluado y por lo tanto, su uso está contraindicado (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4. Durante el tratamiento con eplerenona se debe evitar la administración de *litio, ciclosporina y tacrólimus*

7. AREA ECONÓMICA

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

Tabla 8
Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

| | Medicamento | |
|---|------------------|---------------------------|
| | Eplerenona 50 mg | Espironolactona 25 mg EFG |
| Precio unitario (PVP+IVA) | 3,0 € | 0,08€ |
| Posología | 50 mg/día | 25 mg/día |
| Coste día | 3,0 € | 0,08€ |
| Coste tratamiento completo | | |
| Por año | 1095 € | 29,2 € |
| Por mes | 90 € | 2,4 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | | |
| Anual | 1066 € | Terapia de referencia |
| Mensual | 87,6 € | Terapia de referencia |

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: **1066 € por año de tratamiento.**

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

Como el comparativo real es Espironolactona, y no hay datos de superioridad de eficacia, no procede calcular una CEI

Como información adicional, aportamos el cálculo del CEI respecto a placebo (coste farmacológico por unidad adicional de eficacia respecto a placebo).

| Coste Eficacia Incremental (CEI) | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--------------|--------------------------------------|--|
| Referencia | Tipo de resultado | VARIABLE evaluada | Medicamento con que se compara | NNT (IC 95%) | Coste incremental 16 meses (A-B) | CEI (IC95%) |
| Referencia Pitt B 2003 | Principal | Muerte por cualquier causa en seg 16 meses | Placebo | 44 (25-167) | (A-B): (1095-0)*16/12= 1.460 € | (A-B) x NNT 64.240 € (36.500 €- 243.820 €) |

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo Pitt B et al., 2003, por cada paciente adicional vivo a los 16 meses, el coste adicional estimado es de 64.240 €, aunque también es

compatible con un CEI de 36.500 € a 243.820 €. El CEI frente a espironolactona no se ha calculado, pues no se ha comprobado una mayor eficacia de eplerenona frente a espironolactona.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

William S. Weintraub, MD; et al., 2005.

“Se estimó el coste-efectividad de eplerenona en coste por año de vida ganado comparado con placebo. El número de años de vida ganados con eplerenona fue 0.1014 se acuerdo con datos de Framingham, 0.0636 con datos de Saskatchewan, y 0.1337 con datos de Worcester. El coste fue 1391 \$ más alto durante el tiempo del ensayo en la rama de eplerenona (IC95%, 656 to 2165), debido al coste del medicamento. El CEI fue 13.718 \$ por año de vida ganado según aplicación de Framingham, 21.876 \$ según Saskatchewan, 10.402 \$ según Worcester”.

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

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

| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente (10 días de tratamiento) | NNT | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
|-----------------------|---|-----|-------------------------|------------------------------|
| 20 | + 30€ | 44 | 600 € | Aprox 0,5 |

Interpretación. Si estimamos que durante un año fueran tratados veinte pacientes con el nuevo fármaco en un hospital medio de 500 camas (estimación muy restringida), el coste adicional para el hospital sería de 600 euros al año. El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio será de aprox 0,5 pacientes más con supervivencia al cabo de 16 meses (suponiendo resto del tiempo en tratamiento ambulatorio, coste no valorado, ver apartado 7.4)

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

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA

| Medicamento | PVP unidad | Dosis día (DDD) | Coste DDD |
|------------------|------------|-----------------|-----------|
| Eplerenona 50 mg | 3,0 € | 50 mg | 3,0 € |

IMPACTO ECONÓMICO DE SUSTITUIR espironolactona POR eplerenona en algunos pacientes

Total de DDD durante año: 365x20=7300.

Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 7300x3=21.900€

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

El posicionamiento terapéutico de eplerenona depende de la comparación indirecta de los estudios EPHEBUS y RALES en diversos subgrupos de pacientes, las cuestiones de seguridad de ambos fármacos y el impacto económico importante en Atención Primaria. Aportamos aquí una comparación entre los estudios EPHEBUS y RALES:

Comparación indirecta Eplerenona y Espironolactona (I)

Características de los pacientes estudiados

| Caracteres basales de los pacientes | ESTUDIO RALES Espironolactona | ESTUDIO EPHEBUS Eplerenona |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| | Insuficiencia cardiaca crónica grave | Infarto de miocardio reciente |
| NYHA I | 0 % | 29,1%* |
| NYHA II | 0,4-0,5 % | 52 % |
| NYHA III | 69-72% | 16,5% |
| NYHA IV | 27-31% | 1,5% |
| FEVI | 25 % (+- 7%) | 33 % (+-6%) |

* En el informe de la FDA (US FDA Inpra Summary of product characteristics 7 Oct 2003),

COMENTARIOS PARA UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) severa por IAM entran en el RALES: más del 50% de los pacientes del RALES tienen IC por causas isquémicas. Entre los criterios de exclusión está la angina inestable, pero no angina estable ni infarto, por tanto buena parte de los pacientes del RALES tendrían IC severa por infarto. En el análisis por subgrupos, se observa que los pacientes con IC severa por causa isquémica también se benefician del tratamiento.
- El RALES incluye pacientes con FEVI \leq 35%, mientras que el EPHEBUS tiene pacientes con FEVI \leq 40%. La población del RALES tiene una FEVI media de 25%, frente a 33% en el EPHEBUS.
- El RALES exige como criterio de inclusión una puntuación en la escala NYHA de 3 o 4. Por tanto, se está seleccionando pacientes con un mal control de la enfermedad, bien porque no han respondido adecuadamente al tratamiento, o que no han recibido un tratamiento óptimo, o su adherencia al tratamiento es insuficiente, etc.

Comparación indirecta Eplerenona y Espironolactona (II)

Resultados de eficacia

| ESTUDIO EPHEBUS <i>Variable evaluada en el estudio</i> Resultados a 16 meses: | Grupo tratado con eplerenona N =3319** | Grupo placebo N =3313** | Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o dif absoluta de riesgo (IC 95%) | p | NNT (IC 95%) |
|--|--|-----------------------------------|---|----------|---------------------|
| -Muerte por cualquier causa | 14,4% (13,2%-15,6%) | 16,7% (15,5%-18,0%) | 2,3%(0,6 a 4,1) | 0,008 | 44 (25-167) |
| -Muerte por causas cardiovasculares | 12,3% (11,1%-13,4%) | 14,6% (13,4%-15,8%) | 2,3% (0,7 a 4,0) | 0,005 | 44 (26-143) |
| -Hospitalización por eventos cardiovasculares | 18,3% (16,9%-19,6%) | 19,6% (18,2%-20,9%) | 1,3 % (-0,6 a +3,2) | 0,09 | No aplicable |
| ESTUDIO RALES <i>Variable evaluada en el estudio</i> Resultados a 24 meses | Grupo tratado con espironolactona N =822 | Grupo placebo N =841 | Riesgo absoluta del riesgo (RAR) o dif absoluta de riesgo (IC 95%) | p | NNT (IC 95%) |
| -Muerte por cualquier causa | 34,5%(31,3%-37,8%) | 45,9%(42,5%-49,2%) | 11,3% (6,7a 16,0) | s | 9 (7-15) |
| -Muerte por causas cardiovasculares | 29,9%(26,8%-33,1%) | 38,9%(35,6%-42,2%) | 9,0% (4,4 a 13,5) | s | 12(8 -23) |
| -Hospitalización por eventos cardiovasculares | 45,9%(42,5%-49,3%) | 53,3%(49,9%-56,5%) | 7,4% (2,6-12,2) | s | 14(9-39) |
| Perfil seguridad | | | | | |
| | Espironolactona | | Eplerenona | | |
| Hiperkalemia grave | 2% | | 5,5% | | |
| Ginecomastia en hombres | 9% | | 0,5% | | |

s: estadísticamente significativo

Si evaluamos los resultados de mortalidad por subgrupos, obtenemos lo siguiente:

1. Son dudosos los beneficios de eplerenona en pacientes sin hipertensión previa o con presión del pulso <45mmHg.
2. En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) + insuficiencia cardíaca (IC) y FEVI 35-40%, la administración de eplerenona no ha mostrado una reducción de riesgo apreciable.
3. Los pacientes con IAM+IC y FEVI <35%, que presentan NYHA III-IV deben ser tratados con espironolactona, pues la diferencia frente a placebo es del 11% en mortalidad (RAR), muy superior a la conseguida en el estudio EPHEBUS con eplerenona.
4. En pacientes con IAM+IC y FEVI <35%, que presentan buen estado funcional (NYHA I-II) no disponemos de una comparación, siquiera indirecta, con espironolactona.

Con estos datos, teniendo en cuenta la relevancia de los resultados del estudio RALES con espironolactona, y que eplerenona sólo se ha probado frente a placebo, no hallamos ventajas suficientemente probadas de eplerenona, y no la incluiríamos en la Guía por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento habitual que se utiliza en el hospital (B1 según clasificación GINF) .

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

No procede su utilización en el hospital más allá de casos aislados en pacientes específicos.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe:

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Investigators. N Engl J Med 2003;348:1309–21.
2. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al.; EPHESUS Investigators. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure J Am Coll Cardiol 2005; 46(3):425–31.
3. Eplerenone. Informe CDER de la FDA [citado:10.12.2005] Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002_Inspra.htm
4. ACC/AHA Writing Committee. Management of Patients With STEMI: Executive Summary ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719
5. Eplerenona. Evaluación. Sistema Navarro de Salud [citado:10.12.2005]. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_6.pdf
6. Ficha técnica de Inspra. Pfizer, 2005.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Aplensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341 (10): 709-17.
8. Anon: éplérénone, infarctus récent avec insuffisance cardiaque, un me too de la spironolactone. Rev Prescr 2005, 267 : 806-809.
9. Anon. Eplerenone. UKMi New Medicines Profile 2004. Issue 04/14.
10. Weintraub WS, Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, Spertus JA, Caro J, et al. Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared With Placebo in Patients With Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure. Circulation.2005;111:1106-13.

EVALUACIÓN DE EPLERENONA: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (GFHA): 22/02/2006

Decisión adoptada por el Comité:

Clasificación GINF: B1. No se incluye en la GFHA por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en nuestros hospitales.