

# Metoxi-polietilenglicol-Epoetina $\beta$ en insuficiencia renal crónica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
15/6/2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** metoxi-polietilenglicol epoetina beta (epoetina beta metoxipegilada; abreviamos como EpoBM).

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

**Autores:** Ana García Rueda\*, M<sup>a</sup> Eugenia Rodríguez Mateos\*, Emilio Jesús Alegre del Rey\*\*. \*Hospital Puerta del Mar (Cádiz), \*\*Hospital Universitario de Puerto Real.

Se ha contado también, para la elaboración de este informe, con los informes de evaluación de la Clínica Universitaria de Navarra<sup>1</sup> y el Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca<sup>2</sup>. Revisado por el Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

**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:** Medicamento novedoso cuya inclusión puede ser estudiada por el Comité de Actualización de Hospitales de Andalucía.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

**Nombre comercial:** Mircera<sup>®</sup>

**Laboratorio:** Roche

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros preparados antianémicos. Código ATC: B03XA03

**Vía de administración:** Intravenosa y subcutánea.

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario.

**Vía de registro:** Centralizado a través de la EMEA.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
MIRCERA 30mcg/0,3 mL Solución inyectable en jeringa precargada	1	661285	65,24
Íd. 50 mcg	1	659519	107,53
Íd. 75 mcg	1	659520	155,77
Íd. 100 mcg	1	659521	202,09
Íd. 120 mcg	1	661286	241,09
Íd. 150 mcg	1	659522	294,77
Íd. 200 mcg	1	659523	383,64
Íd. 250 mcg	1	659525	468,83

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

La hormona natural eritropoyetina es producida por los riñones y liberada al torrente sanguíneo en respuesta a la hipoxia. Al interactuar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras de la médula ósea, estimula la eritropoiesis. La EpoBM es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que presenta una actividad diferente a nivel del receptor en comparación con la eritropoyetina, y se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, una reducción de la actividad específica *in vitro* y un aumento en la actividad *in vivo*, así como un aumento de la semivida plasmática.

La epoetina beta de partida para la fabricación de Mircera<sup>®</sup> se obtiene mediante tecnología del ADN recombinante a partir de células de ovario de hámster chino, y es conjugada covalentemente con un metoxi-polietilenglicol lineal. Su masa molecular media es de aproximadamente de 60 KDa, de la que el componente proteico más el componente glucídico representan aproximadamente 30 KDa.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA y AEMyPS: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con EpoBM en otras indicaciones<sup>3</sup>. 24 de Mayo de 2007.

FDA: Anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. No está indicada para la anemia de pacientes debido a la terapia anticancerosa. 14 de Noviembre 2007.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se puede administrar, tanto por vía subcutánea como intravenosa, con el fin de aumentar la hemoglobina a valores dentro del intervalo entre 10 g/dL y 12 g/dL. Para alcanzar estos niveles de hemoglobina se deberá utilizar la dosis más baja posible.

###### Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulador de la eritropoiesis (AEE):

La dosis inicial recomendada es de 0,6 mcg/Kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas en una inyección única, intravenosa o subcutánea.

Se recomienda incrementar la dosis en un 25% si la tasa de aumento de la hemoglobina es inferior a 1 g/dL durante un mes, y realizar incrementos posteriores del 25 % respecto a la dosis anterior hasta alcanzar el valor deseado de hemoglobinemia para cada individuo.

Si la tasa de aumento de la hemoglobinemia es mayor de 2 g/dL en un mes, o si el nivel de hemoglobina está aumentando y alcanzando 12 g/dL la dosis se reducirá aproximadamente en un 25%. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de hemoglobina comience a descender, momento en el que el tratamiento debe reanudarse con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis administrada previamente.

Tras la interrupción de la dosis, se espera una disminución de la hemoglobina de 0,35 g/dL a la semana aproximadamente. Los ajustes posológicos no se deben efectuar con una frecuencia mayor que mensual.

Si el paciente alcanza una concentración de hemoglobina estable superior a 10 g/dL (6,21 mmol/L), se podrá administrar EpoBM una vez al mes, utilizando una dosis doble de la administrada anteriormente cada dos semanas.

###### Pacientes tratados actualmente con un AEE:

Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a Epoetina beta metoxipolietilenglicol. La dosis inicial de EpoBM se basará en la dosis semanal previa calculada de darbepoetina o epoetina en el momento del cambio, tal y como se expone en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis iniciales de Epoetina beta metoxipoliétilenglicol

Dosis semanal previa de darbepoetina alfa. (µg/semana)	Dosis semanal previa de epoetina (UI/semana)	Dosis recomendada de EpoBM (µg/mes)
<40	<8.000	120
40-80	8.000-16.000	200
>80	>16.000	360

Si con las recomendaciones dadas no se consigue un nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL, se ajustará la dosis de acuerdo a las pautas recomendadas a los pacientes que inician la terapia.

#### 4.4 Farmacocinética.

La farmacocinética de EpoBM se estudió en voluntarios sanos y en pacientes anémicos con IRC, incluyendo dializados y no dializados<sup>3</sup>.

Las concentraciones séricas máximas de EpoBM:

- Tras su administración subcutánea a pacientes con IRC no dializados, se observaron a las 95 horas (mediana) después de su administración. La biodisponibilidad absoluta fue del 54%. La semivida de eliminación terminal hallada fue de 142 horas en los pacientes con IRC no dializados.
- Tras su administración subcutánea a pacientes con IRC dializados, se observaron a las 72 horas (mediana) después de su administración. La biodisponibilidad absoluta fue del 62% y la semivida de eliminación terminal observada fue 139 horas, en los pacientes con IRC dializados.

La comparación entre las concentraciones séricas de EpoBM de 41 pacientes con IRC, medidas antes de la hemodiálisis y después de ésta, reveló que la hemodiálisis no modifica la farmacocinética de este medicamento. Por otra parte el análisis de 126 pacientes con ERC no mostró diferencias farmacocinéticas entre los pacientes dializados y los no dializados.

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

En la actualidad se dispone de otros tres agentes estimulantes de la eritropoiesis (AEE) en el mercado: Epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina. Todas ellas tienen aprobada la indicación del tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Epoetina alfa (Eprex®, Epopén®)	Epoetina beta Neorecormón®	Darbepoetina Aranesp®	EpoBM Mircera®
Presentación	2.000, 10.000 y 40.000 UI	6.000, 10.000 y 30.000 UI	20, 30, 40, 50, 80, 150, 300 y 500 mcg	75, 100, 150, 200 y 250 mcg
Posología en insuficiencia renal (IR)	Inicio: 50 UI/Kg i.v. 3 veces/semana o s.c. 2 veces/semana en diálisis peritoneal, titulando según respuesta. Mantenimiento 75-300UI/Kg/semana (en 3 dosis) u 11-33 UI/Kg x 2 veces/semana s.c. La presentación de 40.000 (semanal) no aprobada en IR.	Inicio: 20 UI/Kg (s.c.) o 40 UI/Kg (i.v.) 3 veces/semana, titulando según respuesta. Mantenimiento con dosis semanal a la mitad de dosis total que la titulada en inicio. Tras alcanzar objetivos, se puede administrar dosis doble de la titulada pero c/2 semanas.	Inicio: 0,45 mcg/Kg i.v./semana; 0,75 mcg/Kg s.c. en no dializados, titulando según respuesta. En mantenimiento, c/semana o c/2 semanas. En no dializados, tras alcanzar objetivos, se puede usar dosis doble a la titulada pero 1 vez al mes	Inicio: 0,6 mcg/Kg i.v. o s.c./2 semanas, titulando según respuesta. Mantenimiento: tras alcanzar objetivos, se puede administrar dosis doble de la titulada pero 1 vez al mes.
Características diferenciales	Otras indicaciones: oncología, hematología, predonación autóloga y precirugía traumatológica.	Otras indicaciones: oncología, hematología y predonación autóloga.	Otras indicaciones: oncología.	Sólo indicada en IR. No indicada en menores de 18 años (las demás sí). Farmacodinamia diferente (ver mec. de acción)

Epoetina beta metoxipolietilenglicol se conserva en nevera. Se podrá sacar de la nevera y conservarlo a temperatura ambiente (sin exceder de 25°) durante un único período de un mes. Una vez retirada de la nevera deberá ser utilizada dentro de este período.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Durante el desarrollo clínico, EpoBM se han evaluado en 11 ensayos clínicos en fases II y III, tanto en pacientes *naïve* para el tratamiento con eritropoyetinas (estudios de corrección) como en pacientes previamente tratados con darbepoetina o epoetina alfa y beta (estudios de mantenimiento), en pacientes en diálisis o en prediálisis, y tras la administración intravenosa o subcutánea.

Se han realizado 6 estudios pivotaes en fase III: 2 estudios de corrección en pacientes *naïve* (ARCTOS Y AMICUS) y 4 estudios de mantenimiento en pacientes en diálisis (estudios MÁXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA)<sup>3</sup>. Todos los estudios tuvieron la misma metodología: estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos, de grupos paralelos con comparador activo. Puesto que contamos con seis estudios para analizar, y en aras de una presentación más sinóptica de los datos, optamos por analizarlos en tablas recopilatorias (dosis, resultados principales, resultados secundarios) en lugar de la habitual tabla para cada ensayo clínico.

Tabla 1. Resumen de las dosis empleadas en los 6 estudios en fase III.			
Estudio	Comparador	Epoetin beta metoxipolietilenglicol	Vía
BA16736 (AMICUS) 25 semanas	Epoetina alfa o beta (3 veces/semana)	0,4 mcg/kg cada 2 sem	Intravenosa
BA16738 (ARCTOS) 52 semanas	Darbepoetina (semanal)	0,6 mcg/kg cada 2 sem	Subcutánea
BA16739 (MÁXIMA) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem ó 120 mcg/4 sem 100 mcg/2sem ó 200mcg/4 sem 180 mcg/2sem ó 360mcg/4 sem	Intravenosa
BA16740 (PROTOS) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem ó 120 mcg/4 sem 100 mcg/2sem ó 200mcg/4 sem 180 mcg/2sem ó 360mcg/4 sem	Subcutánea
BA17283 (STRIATA) 40 semanas	Darbepoetina <40 mcg/semana 40-80 mcg/semana >80 mcg/semana	60 mcg/2sem 100 mcg/2sem 180 mcg/2sem	Intravenosa
BA16284 (STRIATA) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem 100 mcg/2sem 180 mcg/2sem	Intravenosa o subcutánea

En todos los casos los estudios constaban de tres fases: una fase de *screening* donde se evaluaba la adherencia al tratamiento y parámetros como la reserva de hierro, una fase de titulación de dosis y una fase de evaluación y algunos de ellos una posterior de seguridad. Todos los pacientes reclutados eran mayores de 18 años. En los estudios de corrección, las concentraciones basales de Hb eran de 8 a 11 g/dL, mientras que en los estudios de mantenimiento la Hb basal debía encontrarse entre 10,5 g/dL y 13 g/dL, debiendo permanecer estable (variaciones absolutas de inferiores a 1g/dL) durante el periodo de screening.

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Ensayos clínicos pivotaes de EpoBM en fase de CORRECCIÓN:** BA16736 (vía subcutánea en diálisis) y BA16738 (vía intravenosa en prediálisis).

**Referencia:** Informe EPAR. Scientific discussion<sup>3</sup>.

- Nº de pacientes: 505; 181 en el BA16736 y 324 en el BA16738.  
 - Diseño: Ensayos clínicos fase III aleatorizados, abiertos, multicéntricos, semicomparativos (la variable principal no se compara entre ambos grupos; el estudio en prediálisis sí analiza la no inferioridad en una variable secundaria).  
 - EpoBM se administró 1 vez/2 semanas en ambos estudios. En el estudio BA16736 los pacientes (dializados) recibieron EpoBM 0,4mcg/kg intravenosa y en el estudio BA16738 los pacientes (no dializados) recibieron EpoBM 0,6mcg/kg subcutánea. Los pacientes del brazo control del estudio BA16736 recibieron eritropoyetina alfa o beta 3/semana; en el estudio BA16738 se empleó darbepoetina alfa semanal o cada 2 semanas. El tratamiento y el seguimiento duraron 6 meses para el estudio en diálisis y 7 meses para el de prediálisis.  
 - Pacientes: Hombres y mujeres >18 años con anemia (concentración de Hb entre 8 y 11 g/dl) asociada a enfermedad renal crónica (CICr < 59 mL/min), Concentración de Hb base entre 8-11 g/dl, Niveles de ferritina > 100mcg/L o saturación de transferrina > 20%.  
 - Pérdidas: No completaron período de corrección: BA16736: 9%. BA16738: 8%. No completaron el protocolo: BA16736: 23%. BA16738: 11%. En el BA16736 las pérdidas no están balanceadas: 2% abandonaron por pérdida de dosis en el grupo EpoBM frente a 11% en el control.  
 - Tipo de análisis: por intención de tratar (principal) y por protocolo.  
 Variable principal: Porcentaje de pacientes con respuesta (Incremento de Hb>1g/dl y Hb>11g/dl sin transfusiones). Estadísticamente sólo se analiza la significación de que la respuesta en el brazo de EpoBM sea superior al 60%.

### Resultados BA16736 (vía intravenosa en dializados)

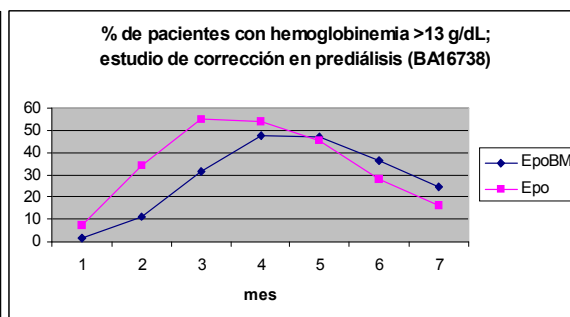
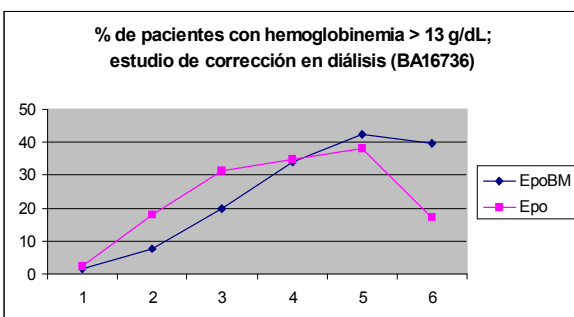
Variable evaluada en el estudio	EpoBM N=135	Epo $\alpha$ o $\beta$ N=46	Diferencia o RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b> Proporción de pacientes con respuesta	93,33% <i>p</i> <0,0001 de que sea>60%	91,30%	2,03% (-7 a 11)*	n.s.*	No procede
<b>Resultados secundarios de interés</b> Tiempo (mediana) para conseguir hemoglobinemia objetivo	57 días	31 días	26 días	<0,0001	No procede
Necesidad de transfundir hematíes	5%	4%	1% (-8 a 6)*	n.s.*	

### Resultados BA16738 (vía subcutánea en no dializados)

Variable evaluada en el estudio	EpoBM N=162	Darbepoetina N=162	Diferencia o RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Resultado principal</b> Proporción de pacientes con respuesta	97,53% <i>p</i> <0,0001 de que sea>60%	96,30%	1,23% (-3 a 5)	n.s.*	No procede
<b>Resultados secundarios de interés</b> Aumento medio de la concentración de hemoglobina (ajustado por covarianza)	2,12 mg/dL	1,95 mg/dL	0,17 mg/dL	<0,0001 para no inferioridad $\delta = -0,75$	No procede
Tiempo (mediana) para conseguir hemoglobinemia objetivo	43 días	29 días	14 días	<0,0001	
Necesidad de transfundir hematíes	3%	7%	4% (-1 a 9)*	n.s.*	

Otros resultados secundarios: En las tablas siguientes se muestran los pacientes con hemoglobinemia elevada. En ambos estudios se alcanzaron valores medianos de hemoglobinemia superiores a 11 mg/dL en los dos grupos. Los resultados por protocolo fueron similares a los obtenidos por intención de tratar. No hubo diferencias por edad, sexo, peso, raza, etiología de la enfermedad renal o comorbilidad (diabetes).

\* Análisis que no figura en el estudio, datos calculados por los autores. "n.s.": no significativo.



**Ensayos clínicos pivotaes de EpoBM en fase de MANTENIMIENTO: BA16736 (vía subcutánea en diálisis) y BA16738 (vía intravenosa en prediálisis).**

**Referencia: Informe EPAR. Scientific discussion<sup>3</sup>.**

- Nº de pacientes: 1.894 en 4 estudios; el 61% fueron asignados a EpoBM y el resto a otras eritropoyetinas o análogos. Estudios BA16739, BA16740, BA17283 y BA 17284.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control
- Diseño: Fase III aleatorizados, abiertos, multicéntricos, comparativos, de no inferioridad. Los estudios BA16739 y BA16740 fueron aleatorizados 1.1:1 (EpoBM/2 semanas; EpoBM/4 semanas; tratamiento control (Epo). Los otros dos fueron aleatorizados 1:1. El estudio BA17283 comparó EpoBM/2 semanas frente a darbepoetina 1-2 veces/semana, y el estudio BA17284 comparó EpoBM/2 semanas con Epo una vez/semana.
- Criterios de inclusión: Hombres y mujeres >18 años con anemia asociada a ERC que estén en tratamiento con otro AEE. Concentración de Hb estable 10,5-13 g/dL. Niveles de ferritina > 100mcg/L o saturación de transferrina > 20%.
- Pérdidas: BA16739, 15%; BA16740, 12%; BA17283, 12%; BA 17284, 16%.
- Tipo de análisis: por protocolo (principal) y por intención de tratar.
- Variable principal de eficacia: Cambio en la hemoglobinemía media entre el nivel basal y el periodo de evaluación (semana 29 a 36). **Se trataba de demostrar no inferioridad con un valor  $\delta = -0,75$  mg/dL.**
- Variables secundarias: número de pacientes que mantienen el nivel de Hb durante el periodo de evaluación dentro de + 1 g/dL respecto al nivel base, y la proporción de pacientes que requirieron transfusiones.

**Resultados BA16739 (vía intravenosa)**

Variable evaluada en el estudio	EpoBM/2 sem N=188	EpoBM/4 sem N=172	Epo N=180	p
Resultado principal Aumento de hemoglobinemía media (g/dL)	-0,10	0,01	-0,10	<0,0001 para no inferioridad

**Resultados BA16740 (vía subcutánea)**

Variable evaluada en el estudio	EpoBM/2 sem N=154	EpoBM/4 sem N=153	Epo N=167	p
Resultado principal Aumento de hemoglobinemía media (g/dL)	0,00	-0,11	-0,12	<0,0001 para no inferioridad

**Resultados BA17283 (vía intravenosa)**

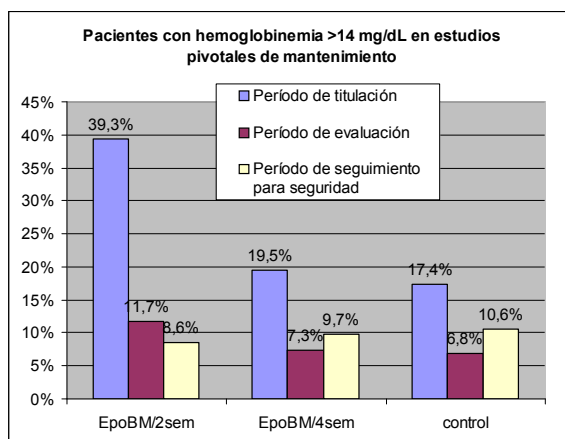
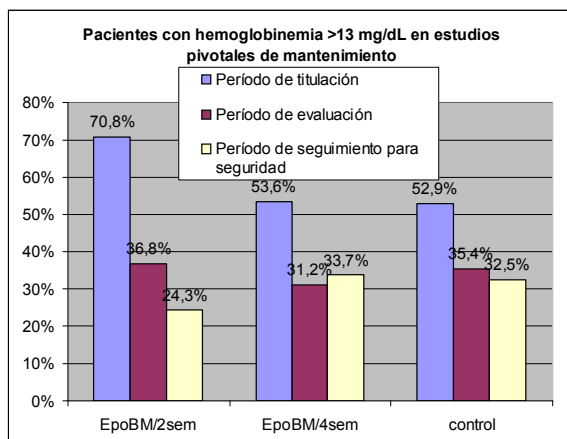
Variable evaluada en el estudio	EpoBM/2 sem N=123	Darbepoetina N=126	p
Resultado principal Aumento de hemoglobinemía media (g/dL)	0,05	-0,10	<0,0001 para no inferioridad

**Resultados BA17284 (vía intravenosa o subcutánea)**

Variable evaluada en el estudio	EpoBM/2 sem N=123	Epo $\alpha$ o $\beta$ N=133	p
Resultado principal Aumento de hemoglobinemía media (g/dL)	0,14	-0,01	<0,0001 para no inferioridad

**Resultados secundarios (comentarios del EPAR):**

- No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que mantuvieron hemoglobinemía en +/-1mg/dL con respecto al nivel basal. Esto ocurrió entre el 66% y el 76% de pacientes.
- No hubo diferencias en cuanto a necesidad de transfusiones: 6-12% en los grupos de EpoBM y 8-11% en controles.
- Tampoco hubo diferencias en cuanto a transfusiones entre la posología de EpoBM cada 2 o cada 4 semanas.
- En las dos tablas siguientes se representan los pacientes con algún valor de hemoglobinemía elevada, combinando los resultados mostrados en el EPAR para cada uno de los estudios pivotaes (análisis por intención de tratar). El estudio no estaba diseñado para detectar diferencias en estas variables.
- No hubo diferencias por edad, sexo, peso, raza, etiología de la enfermedad renal, comorbilidad (diabetes), AEE previo, toma de hierro, tipo de diálisis o vía de administración.



**Estudio MAXIMA. Intravenous methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial<sup>4</sup>.**

- Nº de pacientes: 1115
- Diseño: Estudio abierto de no inferioridad, multicéntrico, y paralelo.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: metoxipolietilenglicol epoetina beta/2 semanas o /4 semanas o epoetina a dosis estándar.
- Criterios de inclusión: Pacientes en diálisis, con anemia tratada con epoetina en situación estable (Hb: 10,5-13 g/dl). Niveles de hierro adecuados.
- Criterios de exclusión: recibir transfusiones, proteína reactiva C >30 mg/L, expectativa de vida <12 meses
- Pérdidas: 442
- Tipo de análisis: por intención de tratar

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	EpoBM 2/semanas N (223)	EpoBM 4/semanas N (224)	EPO dosis estándar N (226)	p
<b>Resultado principal</b> Diferencia en cambio de la [Hb] entre el valor basal y el periodo de evaluación (semana 28-36)	- 0,71 (95%CI -2,20- 0,77)	-0,25 (95%CI -1,79- 1,2)	-0,75 (95%CI -2,26- 0,75)	<0,0001 para no inferioridad
<b>Resultados secundarios de interés</b>				
- Mantenimiento del valor medio de Hb dentro de los límites del valor basal $\pm 1$ g/dl	N(196) 133 (68%)	N( 188) 127 (68%)	N( 205) 138 (67%)	
- Pacientes que requirieron transfusión	21 (10%)	16 (7%)	17(8%)	

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

**Evaluación de la validez:**

Todos los ensayos han sido aleatorizados, abiertos. La ausencia de doble ciego es el mayor problema metodológico (resulta difícil de diseñar un doble ciego dado que se trata de medicaciones con pautas muy distintas). Los estudios de corrección no han tenido un diseño comparativo adecuado, ya que no se compara la variable principal entre ambos grupos. Las comparaciones de no-inferioridad siguen una metodología adecuada.

**Aplicabilidad a los hospitales de nuestro entorno:**

Los comparadores y los criterios de inclusión son adecuados a nuestro entorno. La intensidad del control de la hemoglobinemia probablemente sea menor en la práctica clínica, lo cual podría dar lugar a alcanzar niveles demasiado elevados con más facilidad.

**Relevancia clínica de los resultados:**

Las variables utilizadas son subrogadas, planteando una polémica que es común al resto de epoetinas y derivados. No está claro que el tratamiento con epoetinas reduzca la mortalidad, pero, en cambio, sí se ha demostrado que su uso consiguiendo niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dL aumenta la morbimortalidad cardiovascular. En este sentido, los estudios de mantenimiento muestran una incidencia demasiado elevada de concentraciones de hemoglobina superiores al rango de seguridad en todos los grupos, pero especialmente en las ramas de EpoBM/4 semanas durante la fase de ajuste de dosis; por tanto, no parece que esta posología sea recomendable al principio del tratamiento.

Los resultados muestran que el tratamiento con EpoBM, a intervalos de dosis cada 2 o 4 semanas consigue unos niveles de hemoglobina similares al tratamiento convencional con epoetina tres veces a la semana o con darbepoetina cada 2 semanas.

Parece que la dosis de EpoBM necesaria para el mismo nivel de hemoglobina es mayor en la pauta de cada 4 semanas.

El aumento de las concentraciones de Hb fue más gradual en el grupo de EpoBM, mostrando un mayor tiempo hasta llegar a la concentración objetivo.

En todos los ensayos se dio un mayor porcentaje de pacientes con valores de Hb > 14 g/dl en el grupo de EpoBM.

- *Estudios en fase de corrección:*
  - Las concentraciones de Hb conseguidas fueron  $\geq$  11 g/dL en todos los grupos de tratamiento.
  - El aumento de las concentraciones de Hb fue más gradual en el grupo de EpoBM, mostrando un mayor tiempo hasta llegar a la concentración objetivo.
  - El porcentaje de pacientes con valores de Hb > 13 g/dL y > 14 g/dL, fue mayor en los primeros 4 meses en los grupos de referencia.
  
  - En el estudio BA16736 la media de tiempo hasta llegar a la concentración objetivo fue de 57 días en el grupo del EpoBM frente a 31 días del grupo de referencia (eritropoyetina alfa o beta). En cuanto al estudio BA16738 el tiempo medio hasta respuesta objetivo fue de 43 días en el grupo de EpoBM frente a 29 días en el grupo de referencia (darbeopetina).
  
  - En cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones:
    - En el estudio BA16736 fue del 5% vs. 4%, para el EpoBM y el grupo control respectivamente.
    - En el estudio BA16738 fue del 3% vs. 7%, para EpoBM y el grupo control respectivamente.
  
- *Estudios en fase de mantenimiento:*
  - Entre un 66% y 77% de los pacientes mantuvieron la concentración de Hb dentro de  $\pm$  1 g/dl de la concentración de Hb base. Este hecho se dio de forma similar en los grupos control y de estudio.
  - Se dio un mayor porcentaje de pacientes con uno o más valores de Hb > 14 g/dl en el grupo de EpoBM.

### **5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

No disponibles.

### **5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

- Scottish Medicines Consortium<sup>5</sup>:
  - En los ensayos en fase de mantenimiento se dio un mayor porcentaje de pacientes con uno valores de Hb > 14 g/dl en el grupo de EpoBM. Estos límites son más amplios que los recomendados por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), que recomienda unos niveles entre 10,5 a 12.5g/dl, debido a que concentraciones más elevadas se asocian con mayor mortalidad.
  - En los ensayos en fase de mantenimiento no hay evidencia de eficacia de EpoBM en pacientes pre-diálisis.

EpoBM sólo está indicado en adultos, mientras que darbeopetina lo está en adultos y niños.



## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos **más frecuentes** son hipertensión, diarrea, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior, en porcentajes similares en ambos grupos.

Los **más graves** fueron neumonía, sepsis, infarto de miocardio, edema, trombosis, fístula arteriovenosa e insuficiencia cardiaca congestiva, y se dieron en un 31,5% en el grupo de EpoBM, frente a un 31,8% en el grupo de referencia. La única reacción adversa grave que se dio en mayor proporción en el grupo de EpoBM y que está relacionada con bajas concentraciones de Hb fue la hemorragia GI (2,1% vs. 0,9%).

Entre los datos de laboratorio, hay que destacar por un lado los **niveles de hierro** que se mantuvieron de forma similar en ambos grupos, y por otro lado el **nivel de plaquetas**, donde se vieron niveles más bajos (nivel de plaquetas < 100\*10<sup>9</sup>/L) en el grupo tratado con EpoBM (5% vs. 2%). Se observó un a bajada más acusada al inicio del tratamiento para posteriormente ir estabilizándose.

Los datos de **presión diastólica y sistólica** se mantuvieron estables en ambos grupos durante todo el periodo de estudio, encontrándose medias de 78-77 mmHg para la diastólica y 140-141 mmHg para la sistólica.

#### Efectos Adversos en población incluida en el análisis de la seguridad con 2737 pacientes. Informe EPAR de la EMEA<sup>3</sup>

Un total de 2737 pacientes fueron incluidos en la población para el análisis de seguridad, que se obtuvo de 4 estudios en fase II y de los 6 estudios pivotales en fase III. 1789 pacientes recibieron Epoetina beta metoxipoli-etilenglicol y 948 recibieron un comparador de referencia. La mayoría de estos pacientes participaron en los 4 estudios de mantenimiento (76% y 78% para Epoetina beta metoxipoli-etilenglicol y los comparadores respectivamente). El 82% de los pacientes estaban en diálisis, un 14 % estaba en diálisis peritoneal y el resto no estaba en diálisis.

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	EpoBM (N=1789)	Comparador (N=948)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
- Cualquier RA	1589 (88.8%)	862 (90,9 %)	2,1% (-0,2 a 4)	>0,05	39 (24 a 105) 14 (10 a 25)
- RA seria	660 (36.9%)	383 (40.4%)	3,5% (-0,3 a 7)	>0,05	
- RA grave	563 (31.5%)	301 (31.8%)	0,3% (-3 a 4)	>0,05	
- RA que suponga retirada	45 (2.5%)	17 (1.8%)	-0,7% (-2 a 0,4)	>0,05	
- RA relacionada con tratamiento	108 (6.0%)	33 (3.5%)	-2,6% (-4 a -1)	<0,05	
- Abandonos (incluyendo muerte)	399 (22,3%)	146 (15.4%)	-6,9% (-10 a -4)	<0,05	
- Muerte	126 (7.0%)	58 (6.1%)	-0,9% (-3 a 1)	>0,05	
-Hipertensión	239 (13%)	131 (14%)	0,5% (-2 a 3)	>0,05	
-Diarrea	189 (11%)	106 (11%)	0,6% (-2 a 3)	>0,05	
-Nasofaringitis	194 (11%)	93 (10%)	-1% (-3 a 1)	>0,05	
-dolorde cabeza	167 (9%)	85 (9%)	-0,4% (-3 a 2)	>0,05	
-Infección del TRS	154 (9%)	76 (8%)	-0,6% (-3 a 2)	>0,05	
-Espasmos musculares	135 (8%)	70 (7%)	-0,2% (-2 a 2)	>0,05	
-Hipotensión	147 (8%)	53 (6%)	-2,6% (-5 a 1)	>0,05	
-Sobrecarga hídrica	120 (7%)	62 (7%)	-0,2% (-2 a 2)	>0,05	
-Catarro	110 (6%)	51 (5%)	-0,8% (-3 a 1)	>0,05	
-Vómitos	98 (5%)	60 (6%)	0,9% (-1 a 3)	>0,05	
-ITU	93 (5%)	55 (6%)	0,6% (-1 a 2)	>0,05	
-Dolor de espalda	100 (6%)	47 (5%)	-0,6% (-2 a 1)	>0,05	
-Dolor en una extremidad	92 (5%)	55 (6%)	0,7% (-1 a 2)	>0,05	

El número de abandonos es más alto en el grupo de Epoetina beta metoxipoli-etilenglicol, aunque este número más elevado se debió a causas no relacionadas con la seguridad del tratamiento (14 % en el grupo de EpoBM y 9% en el grupo comparador). La causa más frecuente fue la realización del trasplante renal. La mayor parte de los abandonos por razones de seguridad fue debido a los fallecimientos.

La reacción adversa más común fue la hipertensión, que se presentó con igual frecuencia en ambos grupos de tratamiento. Los efectos adversos que se presentaron en al menos el 2% de los

pacientes y que fueron más frecuentes en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol, fueron los tres siguientes: Hipotensión relacionada con la administración (8,2% vs 5,6%), hemorragia gastrointestinal (2,0 % vs 0,7 %) y taquicardia (2,1% vs 1,0%).

La frecuencia de acontecimientos adversos serios fue del 37% y del 40% en los grupos Epoetina beta metoxipolietilenglicol y control respectivamente. Los más frecuentes se encontraban dentro de los esperables en pacientes con IRC e incluyeron: neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva, sobrecarga de líquidos, sepsis, infarto de miocardio. Dentro de este grupo, el único efecto adverso cuya frecuencia fue superior en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol fue la hemorragia digestiva alta: 2,1 % para Epoetina beta metoxipolietilenglicol y 0,9 % para el comparador.

Los acontecimientos adversos severos tuvieron una frecuencia similar (31.5 % frente a 38.5 %) en los grupos Epoetina beta metoxipolietilenglicol y comparador respectivamente. Los EA severos de manera individual ocurrieron con una frecuencia = 1% con la excepción de infarto de miocardio que ocurrió con una frecuencia del 1.6 % y del 1.5% en los grupos Epoetina beta metoxipolietilenglicol y comparador respectivamente.

Se observaron 9 casos de embolismo pulmonar en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y ninguno en el grupo placebo.

La media y mediana de recuento plaquetario para los 12 meses en la población mencionada fue menor en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol con respecto al comparador. El efecto sobre el recuento plaquetario se observa al comienzo del tratamiento. La magnitud del descenso es del 7% aproximadamente, por lo que a pesar de esta reducción la mayor parte de los pacientes mantiene el recuento plaquetario dentro de los límites de la normalidad. No obstante un porcentaje superior de pacientes en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol presentó un descenso marcado, definido como una reducción de al menos el 30% en magnitud dando lugar a recuentos por debajo de  $100 \times 10^9$  plaquetas/L (5% vs 2% respectivamente).

El número de muertes fue del 7% para el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y del 6% para el grupo comparador. La causa de muerte más frecuente fue la insuficiencia cardiaca, que ocurrió en el 0,8% de los pacientes en cada grupo. Dos muertes fueron relacionadas con los tratamientos: insuficiencia cardiaca y sepsis. El resto de los fallecimientos no se consideró relacionado con los tratamientos.

#### **Mortalidad y niveles de hemoglobina<sup>1</sup>:**

Un total de 15 de 126 acontecimientos adversos que llevaron a la muerte (11.9%) ocurrieron en pacientes con valores de Hb > a 13 g/dL. En la categoría de Hb> a 14 g/ dL hubo un total de 6 muertes (4.7%). Por grupos de tratamiento en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol hubo 5 muertes en la categoría de Hb> 13 g/dL, ninguna de las cuales se consideró asociada al tratamiento. En el grupo comparador hubo 6 muertes en la misma categoría. Una de ellas aconteció con un nivel de Hb de 15,1 g/dL. De estas seis muertes una muerte súbita se consideró relacionada con el tratamiento.

Un metaanálisis de 51 ensayos clínicos en fase III<sup>6</sup> encontró una mayor mortalidad asociada al tratamiento con AEE en pacientes con anemia por quimioterapia, HR=1,10 (IC 95% 1,01-1,20) y también un riesgo superior de eventos tromboembólicos HR=1,57 (IC 95% 1,31-1,87). 8 estudios individuales incluidos en el análisis incluyeron la supervivencia entre las variables primarias o secundarias y encontraron un incremento en la mortalidad individualmente.

Basándose en los estudios anteriores, la FDA ha incluido una modificación en la ficha técnica de los AEE<sup>7</sup> en la que se indica que “los AEE disminuyeron la supervivencia y/o el tiempo hasta la progresión en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical y linfoma cuando se han dosificado con la el objetivo de alcanzar Hb mayor o igual a 12 g/ dL”. Si bien es cierto que hasta la fecha del informe EpoBM no está indicada en el tratamiento de la anemia de pacientes con cáncer, dicha información debe tenerse en cuenta en su extrapolación a la IRC dada la importancia de la reacción adversa en cuestión.

El estudio **CREATE**<sup>8</sup> evaluó la eficacia de dos regímenes de administración de epoetina beta en la prevención de los eventos cardiovasculares: uno con el que se pretendió la corrección completa de la anemia (concentración de Hb objetivo entre 13 y 15 g/dL) y otro en el que la concentración objetivo era de 10,5 a 11,5 g/dL. Este estudio tuvo

una duración de 3 años y se aleatorizaron 603 pacientes. El estudio no demostró beneficio alguno en la variable primaria, reducción del tiempo hasta la aparición de un evento cardiovascular (la definición de evento incluyó ocho entidades clínicas diferentes) con el régimen de corrección completa. Sin embargo se observó un incremento en las reacciones adversas vasculares, fundamentalmente hipertensión en el grupo de corrección completa. Las diferencias en la variable primaria y en la mortalidad o en la muerte por causa cardiovascular no fueron significativas.

En el estudio **CHOIR**<sup>9</sup> se aleatorizaron 1432 pacientes con el objeto de evaluar dos regímenes de epoetina alfa con concentraciones objetivo diferentes de 13,5 g/ dL y 11,3 g/dL en una variable primaria compuesta de muerte, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva o accidente cerebrovascular. El grupo asignado a la concentración más elevada de hemoglobina presentó un riesgo significativamente superior de presentar alguno de los efectos adversos incluido en la variable primaria: HR 1,34 (IC al 95% 1,03 – 1,74).

Un **meta-análisis** posterior<sup>10</sup> que incluyó a los dos estudios anteriores y otros siete más que estudiaban también regímenes de AEE para conseguir dos concentraciones objetivo diferentes, encontró un incremento estadísticamente significativo en el grupo de pacientes asignado a la concentración de Hb objetivo más elevada en varias variables: la mortalidad por todas las causas, RR = 1,17 (IC 95% 1,01-1,35), trombosis, RR=1,34 (IC 95% 1,16 – 1,54) e hipertensión, RR=1,27 (IC 95% 1,08 – 1,50).

En base a los resultados anteriores, las guías de 2006 de la National Kidney Foundation (NKF), fueron actualizadas en 2007<sup>11</sup>. Si en las primeras se hacía constar que no existía evidencia de un beneficio adicional para concentraciones de Hb por encima de 13 g/dL, en las segundas se establece como recomendación una concentración objetivo de 11-12 g/ dL sin exceder los 13 g/dL tanto en pacientes en prediálisis como en pacientes en diálisis.

Investigadores de la NKF han llevado a cabo su propio meta-análisis. Existen diferencias metodológicas entre éste y el metaanálisis anteriormente comentado: se incluyen estudios con una duración mínima de 6 meses independientemente de su tamaño, los estudios se combinaron mediante el modelo de efectos aleatorios y se estudiaron por separado pacientes en diálisis y pacientes en pre-diálisis. En este meta- análisis se observa una tendencia a un incremento de la mortalidad tanto en pacientes en pre-diálisis, RR= 1,01 (IC 95% 0,63 – 1,61) como en pacientes en diálisis, RR=1,12 (IC 95% 0,91 – 1,37), que no es estadísticamente significativa. Con respecto al riesgo de eventos cardiovasculares se observa un incremento significativo para los pacientes en pre-diálisis, RR=1,24 (IC 95% 1,02 – 1,51) y un incremento no significativo para los pacientes en diálisis, RR=1,14(IC 95% 0,79 – 1,64).

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio con darbepoetina para evaluar la mortalidad y los efectos adversos cardiovasculares. Igualmente está planificado un estudio post-comercialización con Epoetina beta metoxipoli-etilenglicol para evaluar dichos eventos. En los estudios presentados no se detectan diferencias entre ambos fármacos en cuanto a seguridad cardiovascular, si bien no se habían diseñado específicamente para ello.

## **6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**

Ver punto anterior.

## **6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

Sin consideraciones adicionales.

## **6.4. Precauciones de empleo en casos especiales**

### **Precauciones<sup>3</sup>:**

- **Uso pediátrico:** EpoBM no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- **Pacientes de edad avanzada:** El 24% de los pacientes tratados con EpoBM en los ensayos clínicos tenía una edad de entre 65 y 74 años, mientras que el 20% tenía 75 o más años. Los pacientes de 65 o más años no precisan ningún ajuste posológico.

- Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis inicial ni las pautas de modificación de dosis posteriores.
- Se recomienda el tratamiento suplementario con hierro de todos los pacientes con valores de ferritina sérica inferiores a 100 microgramos/l o con una saturación de transferrina por debajo del 20%. Para garantizar una eritropoiesis eficaz, hay que evaluar el estado del hierro de todos los pacientes antes y durante el tratamiento.
- Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos antieritropoyéticos en relación con el uso de AEE. Se ha comprobado que estos anticuerpos muestran reacción cruzada con todos los AEE y, por tanto, si se sospecha o se confirma que los pacientes presentan anticuerpos contra la eritropoyetina no debe cambiarse su tratamiento a EpoBM.
- Vigilancia de la presión arterial: como ocurre con otros AEE, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con EpoBM. Hay que controlar adecuadamente la presión arterial de todos los pacientes, antes, al comienzo y durante el tratamiento.
- Efectos sobre el crecimiento tumoral: EpoBM es un factor de crecimiento que estimula sobre todo la producción de eritrocitos. Los receptores de eritropoyetina se pueden expresar en la superficie de diversas células tumorales, por lo que cabe la posibilidad de que pueda estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. En dos ensayos clínicos controlados, donde se administraron epoetinas a pacientes con diversos cánceres, entre ellos cánceres de cabeza y cuello y cánceres de mama, se observó un exceso inexplicable de mortalidad. EpoBM no está aprobado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.
- Excipientes: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".
- Embarazo: No existen datos sobre su uso en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican que existan efectos nocivos directos para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal pero indican una reducción reversible del peso fetal relacionado con este grupo terapéutico. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.
- Lactancia: Se desconoce si EpoBM se excreta en la leche humana. Un estudio con animales ha mostrado excreción de éste en leche materna.

**Interacciones**<sup>3</sup>: No se han realizado estudios de interacciones. No existen pruebas de que EpoBM altere el metabolismo de otros medicamentos.

**Contraindicaciones**<sup>3</sup>: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, Pacientes con hipertensión no controlada.

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

Nada que añadir.

### **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.**

Las dosis de agentes estimulantes de la eritropoiesis deben de ser ajustadas individualmente en función de la respuesta, por lo que existe variabilidad en cuanto a las dosis. Para los cálculos de costes se ha utilizado la tabla de equivalencia de dosis recomendada para EpoBM.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Darbepoetina 50 mcg	Epoetina 10.000 UI	EpoBM 200 mcg
Precio unitario (PVL+IVA)	87,12	87,12	378,64
Posología	50 mcg/sem	10.000 UI/sem	200 mcg/mes
Coste día			
Coste tratamiento/año	4.530 €	4.530 €	4.544 €
Costes asociados	-	-	-
Coste global tratamiento/año	4.530 €	4.530 €	4.544 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	0 €	referencia	+14€

Sin embargo, estos datos son sólo orientativos, ya que:

- 1) La relación entre precios varía según las características del paciente y su necesidad de eritropoyetina, que determina la dosis y las diferentes presentaciones utilizadas de uno u otro preparado.
- 2) Los precios de los derivados eritropoyéticos están sometidos a diversas ofertas.

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

No procede.

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede.

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

Un hospital medio que atienda a una población de 300.000 habitantes llevaría a cabo unas 15.000 sesiones anuales de hemodiálisis, con un consumo de eritropoyetinas de unos 250.000€.

La selección de eritropoyetinas puede hacerse contando con las ofertas presentadas, ya que serían alternativas terapéuticas equivalentes. Mircera<sup>®</sup> podría competir con las ofertas de los demás derivados eritropoyéticos.

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

Ninguno.

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

No procede.

### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

#### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

##### **Criterios primarios de selección**

**EFICACIA:** EpoBP ha demostrado ser tan eficaz como otros derivados eritropoyéticos en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica, aumentando el nivel de hemoglobina tanto en diálisis como en prediálisis.

SEGURIDAD: Las reacciones adversas que se dieron durante los ensayos son similares a las producidas por otros derivados eritropoyéticos.

#### Criterios secundarios de selección

COMODIDAD: EpoBM permite una administración mensual (quincenal en fase de corrección en pacientes no tratados previamente con derivados eritropoyéticos). Darbepoetina puede administrarse de forma similar en pacientes no dializados (en dializados la frecuencia recomendada es mayor); epoetina beta puede administrarse de forma quincenal.

COSTE: EpoBM podría competir en ofertas con los costes de otros derivados eritropoyéticos.

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

Fecha de evaluación por el Comité: 15/6/2009

Decisión adoptada por el Comité: **C-2.-** El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE** a darbepoetina y epoetinas, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

*NOTA: la declaración como alternativa terapéutica equivalente implica que, en la mayoría de los pacientes, no hay resultados objetivos de eficacia/seguridad que obliguen a decantarse por un fármaco u otro. Por tanto, es razonable utilizar el que resulte más ventajoso a nivel de gestión, sin perjuicio de posibles excepciones en pacientes concretos.*

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

En sus indicaciones aprobadas. La titulación se llevará a cabo evitando en lo posible niveles de hemoglobina superiores a 13 g/dL, para una mayor seguridad cardiovascular.

#### 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica. Servicio de Nefrología.

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

No.

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

Al ser considerados como alternativas terapéuticas equivalentes, los agentes eritropoyéticos utilizados serán los que se deriven de los procesos públicos de adquisiciones. Las prescripciones de agentes no seleccionados serán intercambiadas por el agente utilizado de acuerdo con el prescriptor.

### 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Eritropoyetina beta metoxipoli-etilenglicol. Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra, Junio 2008. Disponible en: <http://genesis.sefh.es> [consultado 27.1.2009]

2. Eritropoyetina beta metoxipolietilenglicol. Servicio de Farmacia. HGU Son Dureta (Palma de Mallorca), Octubre 2008. Disponible en: <http://genesis.sefh.es> [consultado 27.1.2009]
3. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Mircera. DCI: metoxi-polietilenglicol epoetina beta . EMEA H/C/739; (Rev. 2), 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu> [consultado: 17.6.2008].
4. Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, Zeig S, Nassar GM, Moran JE, et al.; MAXIMA study investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007;370(9596):1415-21.
5. Scottish Medicines Consortium. Methoxy polyethylene glicol-epoetin beta, for injection (Mircera®) N°.455/08. 07 March 2008. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk> [consultado 27.1.2009].
6. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
7. FDA MEDWATCH. Safety information alerts 2008. Eritrhopoiesis stimulating agents. Disponible en: <http://www.fda.gov> [consultado:27.1.2009].
8. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. *for the CREATE Investigators*. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
9. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98.
10. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9559):381-8.
11. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. Disponible en: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_anemia/cpr21.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/cpr21.htm) [consultado 27.1.2009].
12. Nota informativa del Ministerio de Sanidad y Consumo: Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas. Nuevas recomendaciones de uso. Nota informativa 2008/10; 27.6.2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm> [consultado 27.1.2009].
13. Strippoli GF, Craig JC. Hypothesis versus association: the optimal hemoglobin target debate. *Am J Kidney Dis* 2005;46:970-3.
14. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, et al.; ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):337-47.
15. Klinger M, Arias M, Vargemezis V, Besarab A, Sulowicz W, Gerntholtz T, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50(6):989-1000.

**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, Ana García, M<sup>a</sup> Eugenia Rodríguez y Emilio Alegre, 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

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Valoración para el informe final
<p>1. Liliana Ercole (Nefróloga). Medical Manager – Responsable médica de Mircera®. Roche Farma, SA.</p>	<p>En referencia a su propuesta de borrador, les agradeceríamos que tuvieran en cuenta, los comentarios que realizamos en referencia al punto 8.1 denominado <u>Resumen de los aspectos más significativos y propuesta</u>, en concreto cuando se refiere a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios primarios de selección:</li> </ul> <p><b>SEGURIDAD:</b> En los resultados que se desprenden de los Ensayos clínicos no se observaron diferencias significativas entre los brazos a estudio por tanto no sería conveniente sacar la conclusión de que hay una mayor hemoglobinemia, ya que ni el estudio estaba diseñado para medir este evento ni los resultados son estadísticamente significativos. De hecho en régimen de corrección, en los EECC: AMICUS y ARCTOS, los ajustes de dosis se realizaron para mantener los niveles de Hb entre 11 y 13 g/dL y los ajustes de dosis se debían realizar cuando la Hb excedía los 13 g/dL (1,2,3). En el estudio <b>AMICUS</b> se observó que niveles de Hb superiores a 13 g/dL fueron experimentados por un 8,2% de pacientes con EpoBM y un 17,4% de pacientes con Epoetina alfa o beta en las primeras 8 semanas de tratamiento. (P = 0,1). En el período de corrección aproximadamente un 60% de pacientes de ambos grupos de tratamiento experimentaron valores mayores de 13 g/dL de Hb (P = 0,9). Es de destacar que las dosis medias de Epoetina fueron de 120 IU/kg/semana al comienzo del estudio, de 123 IU/kg/semana en el momento de la respuesta y de 74,2 IU/kg/semana al final del periodo de corrección. Esto significa un 40% de disminución de la dosis de Epoetina. Esta marcada disminución de la dosis refleja probablemente los esfuerzos para ajustar las dosis en respuesta al número de pacientes con Hb &gt; 13g/dL. En contraste el tratamiento con EpoBM se comenzó de manera cautelosa con 0,40 µg/kg cada dos semanas al inicio seguido de un aumento a una dosis media de 0,60 µg/kg cada dos semanas en el momento de la respuesta. No se observaron cambios en las dosis medias de EpoBM durante el restante período de corrección. En el estudio <b>ARCTOS</b> un total de 12,4% de los pacientes tratados con EpoBM y 33,5% de los pacientes tratados con Darbepoetina alfa experimentaron al menos un valor de Hb &gt; 13 g/dL durante las primeras 8 semanas ( P &lt; 0,0001). En los períodos de corrección y evaluación (semanas 1 a 28), el 67,7% de los pacientes que recibieron EpoBM y el 80,6% de los que recibieron darbepoetina alfa experimentaron al menos un valor de Hb &gt; 13 g/dL. ( p &lt; 0,0082). Al final del período de evaluación (28 semanas) la media de Hb fue de 12,18 g/dL en el grupo de EpoBM y 12, 01 g/dL en el grupo de Darbepoetina alfa. En el período de extensión (24 semanas siguientes a las 28 semanas de corrección/evaluación) los niveles medios de Hb permanecieron estables en todos los grupos con los siguientes valores medios, 11,8 g/dL para EpoBM cada 2 semanas, de 11,7 g/dL en el grupo de EpoBM cada 4 semanas y de 12,1 g/dL en el grupo de Darbepoetina alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si es cierto se observaron nueve casos de embolismo pulmonar, pero es necesario resaltar que ninguno fue considerado como relacionado con el fármaco, como queda perfectamente descrito en el EPAR del producto de la EMEA <sup>1</sup> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. European Public Assessment Report EPAR – Scientific Discussion. <a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-en6.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-en6.pdf</a> &lt;10 de Octubre de 2008&gt;</li> <li>2- Am J Kidney Dis (2007) 50: 989-1000 Klinger M., et al</li> </ol> </li> </ul>	<p>De acuerdo, no hay resultados significativos ni estaba el estudio diseñado para ello. Se corrige y se indica esto también en la tabla de resultados.</p>



	3- Clin J Am Soc Nephrol (2008)3: 337-347 Macduogall I., et al	
<p>2. Liliana Ercole (Nefróloga). Medical Manager – Responsable médica de Mircera®. Roche Farma, SA.</p>	<p>En referencia a su propuesta de borrador, les agradeceríamos que tuvieran en cuenta, los comentarios que realizamos en referencia al punto 8.1 denominado <u>Resumen de los aspectos más significativos y propuesta</u>, en concreto cuando se refiere a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios secundarios de selección:</li> </ul> <p><u>COMODIDAD</u>: Según ficha técnica autorizada EpoBM (Mircera) <u>debe administrarse una vez al mes tanto por vía IV como SC en todos los pacientes con anemia por ERC</u>, de acuerdo con lo señalado en FT, la dosis quincenal es solo una pauta utilizada en la fase de corrección de pacientes no tratados previamente con AEEs, tras la corrección la pauta será <u>mensual</u>. En concreto la FT textualmente dice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Pacientes no tratados previamente con AEEs: "Si el paciente alcanza la concentración de hemoglobina superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l), se podrá administrar MIRCERA una vez al mes, utilizando una dosis doble de la dosis administrada anteriormente cada dos semanas.</u></li> </ul> <p><u>Pacientes tratados actualmente con un AEE: Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a MIRCERA, administrado una vez al mes en inyección única, intravenosa o subcutánea."</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EpoBM es el primer agente que demuestra mantenimiento estable de la hemoglobina con la administración de 1 vez al mes en pacientes convertidos directamente de epoetinas administradas 1 a 3 veces por semana.</li> <li>• Nos gustaria resaltar que en la última semana de Mayo del presente año en Milan, dentro del congreso mundial de Nefrologia, se presentarán los resultados de <u>Estudio PATRONUS, estudio de Superioridad de EpoBM vs Darbeopetina. En la que se deja constancia de la superioridad de la pauta mensual de EpoBM frente a la mensual de Darbeopetina</u>. Datos disponibles al termino del Congreso ERA-EDTA Milan 22-26 Mayo 2009.</li> <li>• EpoBM ofrece una administración mensual para <u>todos</u> los pacientes en fase de Mantenimiento.<sup>(2)</sup> EpoBM es el AEE con vida media más larga, más de 130hs. El perfil farmacológico único de EpoBM permite su administración en intervalos extendidos.</li> <li>• Los estudios Fase II y III han confirmado que EpoBM una vez cada dos semanas provoca un suave, mantenido y controlado incremento de la hemoglobina cuando se corrige la anemia en pacientes <i>naive</i> con Enfermedad Renal Crónica (ERC) con o sin diálisis.<sup>(3-7)</sup> Una vez alcanzado el nivel de Hb deseado la administración de EpoBM será 1 vez al mes con una dosis doble de la administrada anteriormente cada dos semanas.<sup>(1)</sup></li> <li>• EpoBM 1 vez al mes mantiene estables de manera efectiva los niveles de hemoglobina cuando los pacientes con ERC en diálisis o sin diálisis son convertidos desde administraciones más frecuentes de epoetina alfa, beta o darbeopetina alfa, con un ajuste significativamente menor de dosis.<sup>(8-11)</sup></li> </ul> <p>En el caso de Darbeopetina alfa, en relación con la posología autorizada por la EMEA para la darbeopetina alfa, la administración cada dos semanas está limitada a los pacientes no sometidos a diálisis, como se indica en el siguiente párrafo extraído de la Ficha Técnica.<sup>(11)</sup>, La pauta mensual por tanto no esta indicada en la mayoría de los pacientes. Según FT:</p> <p><u>Fase de Corrección</u></p> <p><u>"La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea" (disminución de la frecuencia de administración a expensas de un aumento de la dosis)</u></p> <p><u>Fase de mantenimiento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En la fase de mantenimiento, la administración de darbeopetina una vez al mes está limitada a los pacientes no sometidos a diálisis, como también se indica en la Ficha Técnica autorizada por la EMEA para este fármaco.</li> </ul> <p><u>"Durante la fase de mantenimiento, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa. En pacientes no sometidos a diálisis, una vez los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado con una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Aranesp puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas"</u>.</p> <p>Según los datos publicados concluyen que solo un pequeño grupo de pacientes son susceptibles de ampliar la frecuencia de administración de darbeopetina alfa cada 3 semanas y aun menos aquellos que pueden ampliarla a cada 4 semanas (menos del 20%).<sup>(13)</sup></p> <p>1- FT Mircera <a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-PI-es.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-PI-es.pdf</a> &lt;10 de Octubre de 2008&gt;</p> <p>2. Expert Opin. Investig. Drugs (2007) 16(10):1649-1661 Locatelli, F. et al</p> <p>3. Clin. Nephrol. (2007) 67: 306-317 Provenzano R. et al.</p>	<p>De acuerdo, se ha corregido este punto sobre la posología en las conclusiones.</p> <p>El estudio Patronus es en pacientes dializados. La posología mensual, aprobada para darbeopetina en España, es sólo en no dializados. En pacientes dializados, la frecuencia de administración no parece tan relevante.</p> <p>De acuerdo, esto se ha aclarado en las conclusiones.</p> <p>De nuevo, se trata de un estudio en dializados, en los que el uso mensual de darbeopetina no se halla incluido en ficha técnica.</p>

	<p>4. <i>Int J Clin Pract</i>, (2006), 60, 12 ; 1687–1696 De Francisco A., et al  5. <i>Clin Therap</i> (2007)29 ; 626-639 Besarab A., et al  6. <i>Am J Kidney Dis</i> (2007) 50; 989-1000 Klinger M., et al  7. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> (2008)3: 337-347 Macduogall I., et al  8. <i>Lancet</i> (2007); 370: 1415–21 Levin N., et al  9. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> (2007)2: 637-646 Sulowicz W., et al  10. <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2008) 1 of 8 Canaud B., et al  11. <i>Am J Nephrol</i> (2008) 28:280–289 Spinowitz B., et al  12. FT Aranesp  <a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/H-332-PI-es.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/H-332-PI-es.pdf</a>  &lt;10 de Octubre de 2008&gt;  13. <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2004) 19: 898-903 Jadoul M et al.</p>																																									
<p>José Carlos Méndez Key Account Manager Roche Farma, SA</p>	<p>En referencia a su propuesta de borrador, les agradeceríamos que tuvieran en cuenta, los comentarios que realizamos al punto 7.1 denominado: Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.  Estamos de acuerdo con ustedes en que las dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis deben de ser ajustadas individualmente en función de la respuesta, sin embargo en el supuesto que ustedes que han utilizado como comparativa, han tenido en cuenta una asunción que creemos que no es del todo exacta.  Debido al diferente mecanismo de acción EpoBM, al tamaño de la molécula, y una vida media mayor, la comparación con Darbeopetina no debería ser directa; ya que 1 mcg de Darbeopetina no equivale a 1 mcg de EpoBM.  De hecho en el documento oficial de la OMS en que se especifican los requerimientos diarios de cada producto, fija la Dosis Diaria Definida<sup>1</sup> de la siguiente manera: Darbeopetina: 4,5 mcg; EpoBM: 4 mcg; Epoetina: 1000 UI. La conversión más precisa teniendo en cuenta esto sería la que contemplaría que 1mcg EpoBM equivale a 1,125 mcg de Darbeopetina y a 250 UI de Epoetina. Así teniendo en cuenta su mismo ejemplo la tabla quedaría de la siguiente manera:  Para 200 mcg de EpoBM/Mes equivaldrían a 225 mcg de Darbeopetina /Mes y 50.000 UI/ Mes de Epoetina.</p> <table border="1" data-bbox="384 1021 1110 1379"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #00FF00;">Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="3" style="background-color: #00FF00;">Medicamento</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Darbeopetina 225 mcg</th> <th>Epoetina 50.000 UI</th> <th>EpoBM 200 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Precio unitario (PVL+IVA)</td> <td>104,5</td> <td>105,1</td> <td>393,78</td> </tr> <tr> <td>Posología</td> <td>60 mcg/sem</td> <td>12.000 UI/sem</td> <td>200 mcg/mes</td> </tr> <tr> <td>Coste día</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Coste tratamiento/año</td> <td>5.434 €</td> <td>5.465 €</td> <td>4.725 €</td> </tr> <tr> <td>Costes asociados</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Coste global tratamiento/año</td> <td>5.434 €</td> <td>5.465 €</td> <td>4.725 €</td> </tr> <tr> <td>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</td> <td>-31 €</td> <td>referencia</td> <td>- 740 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>También nos gustaría aprovechar la oportunidad de ofrecerles una comparativa, en el grupo de pacientes que no han recibido tratamiento previo. En la corrección de la anemia de este tipo de pacientes según FT tanto de EpoBM<sup>3</sup> y la FT de Darbeopetina<sup>2</sup> las dosis a utilizar serían: 0,6 mcg/kg quincenal en el caso de EpoBM y 0,45 mcg/kg semanal en el caso de Darbeopetina, estos requerimientos de dosis confirma que al mes, en la fase de corrección se necesita un <b>34% menos de dosis con EpoBM que con Darbeopetina</b> . (1,2 mcg /mes de EpoBM vs 1,8 mcg /mes de Darbeopetina).</p>	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					Medicamento				Darbeopetina 225 mcg	Epoetina 50.000 UI	EpoBM 200 mcg	Precio unitario (PVL+IVA)	104,5	105,1	393,78	Posología	60 mcg/sem	12.000 UI/sem	200 mcg/mes	Coste día				Coste tratamiento/año	5.434 €	5.465 €	4.725 €	Costes asociados	-	-	-	Coste global tratamiento/año	5.434 €	5.465 €	4.725 €	Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-31 €	referencia	- 740 €	<p>La DDD es una dosis arbitraria, que refleja la dosis más común del fármaco en su indicación principal, pero no puede ser tomada como base para considerar equivalencias en la respuesta clínica.</p> <p>De todas formas, en el apartado de costes ya se reconoce que calcular una equivalencia de dosis es algo más complejo. Para ello habría que analizar por separado diversos grupos de pacientes y darle un peso relativo a cada grupo que depende de la población atendida en cada hospital. Como esto no es realmente relevante para las conclusiones del informe, se ha obviado un análisis más exhaustivo, que deberá ser llevado a cabo en cada hospital según los datos reales de precios.</p>
Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s																																										
	Medicamento																																									
	Darbeopetina 225 mcg	Epoetina 50.000 UI	EpoBM 200 mcg																																							
Precio unitario (PVL+IVA)	104,5	105,1	393,78																																							
Posología	60 mcg/sem	12.000 UI/sem	200 mcg/mes																																							
Coste día																																										
Coste tratamiento/año	5.434 €	5.465 €	4.725 €																																							
Costes asociados	-	-	-																																							
Coste global tratamiento/año	5.434 €	5.465 €	4.725 €																																							
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-31 €	referencia	- 740 €																																							