

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: **DARBEPOETINA ALFA**

Forma farmacéutica solicitada

Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea o intravenosa.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Aranesp®

Fabricante: Amgen

Medicamento de Uso Hospitalario (H)

Presentaciones: (1)

Presentaciones	Vía	C.N.
Aranesp® (10 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9416829
Aranesp® (15 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9434809
Aranesp® (20 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9458652
Aranesp® (30 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9458997
Aranesp® (40 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9366094
Aranesp® (50 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9383572
Aranesp® (60 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9404291
Aranesp® (80 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9404376
Aranesp® (100 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9408664
Aranesp® (150 mcg 4 jeringas prec.)	s.c. / i.v.	9413699
Aranesp® (300 mcg 1 jeringa prec.)	s.c. / i.v.	9416744
Aranesp® (500 mcg 1 jeringa prec.)	s.c. / i.v.	8329649

Indicación para la que se solicita

Solicitud por el Servicio de Medicina Interna para el tratamiento de la anemia en pacientes con tumores no mieloides tratados con quimioterapia.

Fecha de elaboración del informe

Abril 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: B03XA Otros Antianémicos.

Descripción farmacológica: (2,3)

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona glucoproteica endógena que es el principal regulador de la eritropoyesis por medio de su interacción específica con el receptor de la eritropoyetina de las células progenitoras eritroides de la médula ósea. La producción de eritropoyetina tiene lugar y se regula principalmente en el riñón en respuesta a cambios en la oxigenación tisular. La producción de eritropoyetina endógena está afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica, y la causa primaria de su anemia es una deficiencia de eritropoyetina. En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la etiología de la anemia es multifactorial. La deficiencia de eritropoyetina y una respuesta reducida de las células progenitoras eritroides a la eritropoyetina endógena, contribuyen de manera significativa a su anemia.

Darbepoetina alfa es un análogo de la eritropoyetina que se produce por ingeniería genética en células de ovario de Hamster Chino (CHO-K1) y estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena. Darbepoetina alfa tiene cinco cadenas de azúcares unidos al extremo N, mientras que las eritropoyetinas endógena y las humanas recombinantes (r-HuEPO) tienen tres. Los residuos adicionales de azúcares son indistinguibles molecularmente de los de la hormona endógena. Debido a este mayor contenido de carbohidratos, darbepoetina alfa tiene una vida media terminal superior a las r-HuEPO y, por tanto, una mayor actividad *in vivo*. A pesar de estos cambios moleculares, darbepoetina alfa y las r-HuEPO tienen idénticos mecanismos de acción y la darbepoetina alfa mantiene la gran especificidad por el receptor de la eritropoyetina mostrada por las r-HuEPO.

Farmacocinética: (2,3)

Debido a su mayor contenido en carbohidratos, los niveles plasmáticos de darbepoetina alfa permanecen por encima de la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis durante más tiempo que la dosis molar equivalente de r-HuEPO, permitiendo que se administre con menos frecuencia para obtener la misma respuesta biológica.

En adultos con insuficiencia renal crónica, las concentraciones máximas tras la administración subcutánea se alcanzan a las 30-50 horas y la biodisponibilidad es del 37%. No se ha observado acumulación de fármaco con las administraciones subcutáneas o intravenosas repetidas. Darbepoetina alfa se degrada principalmente en el hígado, siendo mínima la excreción renal. La semivida de eliminación de darbepoetina en adultos es el doble que la de eritropoyetina tras administración subcutánea y tres veces mayor tras administración intravenosa, lo que se corresponde con un aclaramiento total menor de darbepoetina alfa. En niños el perfil farmacocinético es similar, aunque el aclaramiento tras la administración intravenosa y la biodisponibilidad por vía subcutánea son mayores.

Posología: (2,3)

El tratamiento con darbepoetina alfa debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones aprobadas. Aranesp® se presenta listo para su administración en jeringas precargadas.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer

Aranesp® deberá administrarse por vía subcutánea (SC) a pacientes con anemia (concentración de hemoglobina ≤ 11 g/dl -6,8 mmol/l-). El objetivo del tratamiento es aumentar la concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y reducir la necesidad de transfusiones de sangre.

La dosis inicial que se recomienda es de 6,75 mcg/kg administrados una vez cada 3 semanas. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

Por otra parte, se pueden administrar dosis de 2,25 mcg/kg una vez por semana. Si el incremento de la hemoglobina no es adecuado (menos de 1 g/dl (0,6 mmol/l) después de 4 semanas) la dosis deberá duplicarse (máximo 4,5 mcg/kg una vez por semana). Se continuará el tratamiento durante aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia. Si la respuesta de hemoglobina continua siendo inadecuada después de 4 semanas de haber duplicado la dosis, puede no ser efectivo continuar el tratamiento. Otros regímenes empleados frecuentemente incluyen 3 mcg/kg SC cada 2 semanas o 200 mcg SC (dosis fija) cada 2 semanas.

Si la hemoglobina excede de 14 g/dl (8,7 mmol/l), la dosis de darbepoetina alfa se suspenderá hasta que la hemoglobina baje a 13 g/dl (8,1 mmol/l), reanudándose entonces el tratamiento a aproximadamente un 50% por debajo de la dosis anterior.

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de darbepoetina en niños.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos:

La anemia es frecuente (aproximadamente el 50%) en los pacientes con cáncer, particularmente aquellos que reciben quimioterapia y es el resultado de diversos factores incluyendo el sangrado, deficiencias nutricionales, inflamación crónica, infiltración de la médula ósea por células malignas, niveles de eritropoyetina (EPO) bajos y una disminución en la respuesta de la médula ósea, todo ello sumado a los efectos de la quimio y radioterapia. (4)

La quimioterapia tiene un efecto mielosupresor y puede tener un efecto directo sobre los túbulos renales (especialmente los compuestos derivados de platino), lo que implica una disminución en la producción de eritropoyetina endógena. Se ha visto que los pacientes con cáncer tienen niveles circulantes de eritropoyetina inadecuados para su grado de anemia, reflejando una alteración en su mecanismo homeostático. Entre los numerosos síntomas de la anemia están la disnea y la fatiga, siendo éste el síntoma más frecuente y el que más afecta a la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia. (5)

La anemia supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y corregir los niveles de hemoglobina mejora tanto la calidad de vida como los resultados terapéuticos. (4)

Indicaciones: (2)

Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos y niños ≥ 11 años.
Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia. Esta indicación incluye tanto los tumores sólidos como los síndromes linfoproliferativos (linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfática crónica y mieloma múltiple), independientemente del tipo de quimioterapia que estén recibiendo y de los niveles de eritropoyetina endógena. (indicación solicitada)

Contraindicaciones: (2,3)

Hipersensibilidad a darbepoetina alfa, r-HuEPO o a cualquiera de los excipientes.
Hipertensión mal controlada.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: (2,3)

- Epilepsia o historial de convulsiones (posible exacerbación)
- Fallo renal crónico
- Factores de riesgo para la resistencia a la darbepoetina alfa: sobrecarga de aluminio, infección o inflamación, deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B12, hemólisis, tumores malignos, hiperparatiroidismo severo, incumplimiento del tratamiento
 - Los pacientes con fallo renal crónico deben tener reservas de hierro suficientes antes de empezar el tratamiento con darbepoetina
 - Los pacientes con fallo renal crónico que no responden al tratamiento deberán ser evaluados por si hubiera factores de resistencia
- Hipertensión (exacerbación)
 - Evitar este tratamiento en pacientes con hipertensión incontrolada (riesgo de encefalopatía hipertensiva)
- Enfermedad hepática (posible acumulación del fármaco)
- Aplasia de células rojas
- Anemia de células falciformes, desórdenes de hipercoagulación, enfermedad cardíaca o vascular, u otras enfermedades hematológicas (aumento de la tendencia trombótica o complicaciones asociadas con incrementos en la viscosidad de la sangre por niveles elevados de hemoglobina).

En pacientes con tumores sólidos o tumores linfoproliferativos, si los valores de hemoglobina superan los 14 g/dl se seguirá el ajuste de dosis descrito anteriormente para minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Darbepoetina alfa es un factor de crecimiento que estimula ante todo la producción de los eritrocitos. Al igual que todos los factores de crecimiento, existe la preocupación teórica de que pueda actuar como factor de crecimiento de cualquier tipo de tumor, sobre todo de los mieloides. No obstante, el seguimiento a largo plazo de la progresión del tumor y de la supervivencia en pacientes con cáncer no ha indicado ningún efecto adverso de darbepoetina alfa comparado con placebo.

– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento

Entre las opciones de tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer figuran las transfusiones de sangre o el tratamiento con eritropoyetina alfa y beta, así como con darbepoetina alfa.

El creciente uso de quimioterapia, el reconocimiento cada vez mayor de que la anemia en estos pacientes necesita de intervención terapéutica, y la preocupación acerca de la disponibilidad y seguridad de las transfusiones de sangre, hacen que la eritropoyetina y la darbepoetina sean consideradas como opciones de tratamiento adecuadas. (4)

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

El apéndice 1 muestra un resumen de los ensayos clínicos publicados de darbepoetina alfa para el tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer.

Solamente existe un estudio fase III publicado (5). En este estudio, multicéntrico, aleatorizado, con control placebo, realizado en 320 pacientes con cáncer de pulmón con anemia ($Hb \leq 11$) inducida por quimioterapia (platino), los pacientes tratados con darbepoetina recibieron el factor por vía sc a dosis de 2,25 mcg/kg administrado una vez por semana durante un máximo de 12 semanas. La dosis de darbepoetina alfa podía doblarse a 4,5 mcg/kg/semana en los no respondedores (ver anexo1). Cuando se analizan los resultados desde la semana 5 hasta el final del tratamiento, darbepoetina alfa disminuyó los requerimientos transfusionales (52% placebo frente a 27% darbepoetina alfa $p < 0.001$). Estos resultados pueden interpretarse como que necesitamos tratar aproximadamente 4 pacientes con darbepoetina alfa para evitar que un paciente sea transfundido. Este valor de NNT (número necesario de pacientes a tratar para evitar que un paciente sea transfundido), se asemeja a los resultados de otros estudios publicados con eritropoyetina y su efecto sobre las necesidades transfusionales.

En el estudio fase III se calculó también la cantidad media de concentrados de hematíes utilizada por paciente transfundido, siendo menor en el grupo tratado con darbepoetina (0.67 ± 1.7) que en el grupo placebo (1.92 ± 3.27), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Cuando todas estas variables fueron analizadas desde la semana 1 de tratamiento hasta la 12, las diferencias obtenidas también fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con darbepoetina alfa ($p < 0,001$). Este hecho contrasta con los resultados obtenidos en algunos ensayos con r- HuEPO, que muestran una especie de período de latencia de aproximadamente un mes para que ésta comience a demostrar eficacia clínica.

El uso de darbepoetina alfa disminuyó las necesidades transfusionales, aumentó los niveles de Hb y redujo la fatiga o cansancio. Los pacientes en tratamiento con darbepoetina alfa estuvieron menos días hospitalizados (media de 10,3 días frente a 13 días para placebo).

Existe otro estudio, abierto, fase I/II, multicéntrico, con grupo control tratado con eritropoyetina alfa (6,7), en pacientes anémicos ($Hb \leq 11$) con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia. En la primera parte del estudio (parte A), los pacientes se asignaron de manera aleatoria a ser tratados con darbepoetina alfa ($n=216$) con dosis secuenciales de 0,5; 1; 1,5; 2,25; 4,5; 6 ; ó 8 mcg/kg 1 vez/semana sc durante 12 semanas o a ser tratados con eritropoyetina alfa ($n=53$) a la dosis de 150 UI/kg/3 veces/semana sc durante 12 semanas.

En caso de respuesta inadecuada (incremento de Hb < 1 g/dl tras 8 semanas), el protocolo permitía doblar dosis de eritropoyetina alfa, pero no la de darbepoetina alfa.

Los resultados demostraron una relación lineal dosis-respuesta hasta una dosis de darbepoetina de 4,5 mcg/kg. Dosis superiores no incrementaban la eficacia. La eficacia se valoró en función de algunas variables relacionadas con los valores de Hb: cambio medio del valor de Hb a las 4, 8 y 12 semanas, respuesta de Hb, tiempo medio hasta la respuesta de Hb, respuesta hematopoyética, y por último, porcentaje de pacientes que requirieron transfusiones desde la semana 5 hasta el final del tratamiento (12 semanas).

Darbepoetina alfa a dosis de 4,5 mcg/kg 1 vez/semana obtuvo una tasa de respuestas de Hb del 76% frente al 60% con eritropoyetina alfa 150 (300) UI/kg 3 veces/semana. El tiempo medio hasta obtener respuesta de Hb para los pacientes tratados con darbepoetina alfa (4,5 mcg/kg 1 vez/semana sc) fue de unas 7 semanas, mientras que con r-HuEPO (150 UI/kg 3 veces/semana sc), el tiempo medio de respuesta fue de unas 10 semanas, parecido al obtenido con darbepoetina a 2,25 mcg/kg 1 vez/semana sc. El porcentaje de pacientes que requirió transfusiones desde la semana 5 hasta el final del tratamiento fue del 6% (IC95% 2-30%) con darbepoetina alfa 4,5 mcg/kg/sem, del 13% (IC95% 4-23%) con darbepoetina alfa 2,25 mcg/kg/sem y del 23% (IC95% 10-36%) con epoetina alfa.

En la segunda parte del estudio de Glaspy et al. (6,7) (Parte B), los pacientes se asignaron de aleatoriamente a recibir darbepoetina alfa (n=213) (3; 5 ; 7 ó 9 mcg/kg 1 vez/2 semanas) o a recibir eritropoyetina alfa (n=32) (40.000 UI (*) sc 1 vez/semana). Si en la semana 6 el aumento de Hb era < 1 g/dl, se aumentaban las dosis de eritropoyetina alfa a 60.000 UI sc 1 vez/semana, pero no las de darbepoetina alfa. La duración del tratamiento fue de 12 semanas.

Las dosis más bajas clínicamente efectivas de darbepoetina alfa fueron las de 3 y 5 mcg/kg/cada 2 semanas, sin observarse beneficio adicional para dosis más altas. El porcentaje de pacientes con respuesta hematopoyética en los grupos tratados con 3 y 5 mcg/kg/cada 2 semanas fue del 66% (IC95% 46-86%) y del 84%(IC95% 67-100%) respectivamente, comparado con el 63% (IC95% 46-81%) del grupo con eritropoyetina alfa.

En el grupo tratado con eritropoyetina hubo una incidencia superior de las necesidades transfusionales a partir de la semana 5 de tratamiento frente a la de los grupos tratados con darbepoetina. Dado que la muestra es pequeña no permite extraer conclusiones definitivas.

Resumiendo, según los datos de este estudio, darbepoetina alfa 3 mcg/kg/cada 2 semanas fue eficaz para tratar la anemia en pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia con resultados comparables a los obtenidos con eritropoyetina alfa (40.000 UI/semana). Incrementar la dosis de darbepoetina alfa a 5 mcg/kg/cada 2 semanas podría ser útil pacientes con una respuesta inicial inadecuada.

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad: (2)

En todos los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha (pacientes con tumores sólidos y neoplasias linfoproliferativas), darbepoetina alfa fue bien tolerada. Los acontecimientos adversos observados tras la administración semanal, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas y una vez cada 4 semanas de darbepoetina alfa fueron similares a los observados con r-HuEPO o placebo. Entre los más frecuentes se incluyeron fatiga, náuseas, vómitos, diarrea y fiebre, consistente con los acontecimientos adversos observados en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica y comparables a los del grupo placebo. Dichos acontecimientos adversos no se asociaron ni con la concentración de hemoglobina (<13 comparado con >13 g/dl) ni con un aumento rápido de hemoglobina (>2,0 g/dl en 4 semanas).

Estudios clínicos han mostrado una frecuencia más alta de reacciones tromboembólicas, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en pacientes con cáncer tratados con darbepoetina comparado con los pacientes que recibieron placebo. En general, los acontecimientos adversos comunicados en ensayos clínicos con darbepoetina en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia concomitante, resultaron consistentes con la enfermedad subyacente y su tratamiento con quimioterapia.

La incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con darbepoetina en los ensayos clínicos controlados fue:

Sistema Corporal	Incidencia (%)	Reacción Adversa
Músculo esquelético	Frecuente (1-10%)	Artralgia
Cuerpo/general	Frecuente (1-10%)	Edema periférico
Lugar de la inyección	Frecuente (1-10%)	Dolor en el lugar de la inyección
Trastornos vasculares	Frecuente (1-10%)	Reacciones tromboembólicas

El efecto adverso más frecuentemente comunicado (<5%) considerado relacionado con el tratamiento con darbepoetina, fue dolor en el lugar de la inyección (leve y de naturaleza pasajera). Se han notificado raros casos de reacciones alérgicas potencialmente graves, incluidas urticaria y erupción de la piel, asociadas con darbepoetina alfa.

Interacciones: (2,3)

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con medicamentos que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrólimus. Si se administra darbepoetina alfa concomitantemente con cualquiera de estos medicamentos, los niveles de éstos en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Talidomida puede aumentar el riesgo tromboembólico con las proteínas eritropoyéticas en pacientes con Síndrome Mielodisplásico. Un estudio en fase II (n=7) evaluó la tolerabilidad y eficacia de talidomida junto con darbepoetina alfa en pacientes con riesgo moderado-bajo de Síndrome Mielodisplásico, según el International Prognostic Scoring System. Se administró talidomida 100 mg/día y darbepoetina alfa 2,25 mcg/kg/semana subcutánea. Tuvo que pararse el estudio a los tres meses porque 3/7 pacientes desarrollaron trombosis venosa profunda, uno de los cuales murió por embolia pulmonar severa. Los autores del estudio concluyeron que talidomida puede inducir o aumentar el estado trombogénico en pacientes con Síndrome Mielodisplásico, por lo que en estos pacientes debería prescribirse profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular o anticoagulación a bajas dosis. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. (9)

Darbepoetina cada 3 semanas:

Debido a las características farmacocinéticas de darbepoetina que le confieren una prolongada semivida biológica, se han llevado a cabo distintos estudios con el fin de evaluar su eficacia y seguridad administrada con una frecuencia menor a una vez por semana. El estudio más conocido es el de Kotasek et al. que valoró la administración de darbepoetina cada 3 semanas.

Esta pauta demostró ser segura (RAM comparables con placebo y consistentes con la patología de base y el tratamiento con quimioterapia) y eficaz, con una relación dosis- respuesta tanto en el aumento de los niveles de hemoglobina como en la respuesta hematopoyética y disminución en las necesidades transfusionales. Todas las dosis evaluadas fueron seguras, pero parece que hay un umbral de dosis (12 mcg/Kg) por encima del cual no se obtienen beneficios adicionales. (10)

Desde septiembre de 2004 está aprobada la administración de darbepoetina alfa cada 3 semanas a una dosis de 6,75 mcg/Kg. (2)

5. COSTE

Evaluación económica:

Presentaciones	Coste según PVL* (€)	Coste unitario según PVL (€)
Aranesp® (10 mcg 4 jeringas prec.)	70,60	17,65
Aranesp® (15 mcg 4 jeringas prec.)	104,73	26,18
Aranesp® (20 mcg 4 jeringas prec.)	138,84	34,71
Aranesp® (30 mcg 4 jeringas prec.)	206,27	51,57
Aranesp® (40 mcg 4 jeringas prec.)	274,28	68,57
Aranesp® (50 mcg 4 jeringas prec.)	341,92	85,48
Aranesp® (60 mcg 4 jeringas prec.)	410,13	102,53
Aranesp® (80 mcg 4 jeringas prec.)	546,11	136,53
Aranesp® (100 mcg 4 jeringas prec.)	681,71	170,43
Aranesp® (150 mcg 4 jeringas prec.)	1.019,11	254,78
Aranesp® (300 mcg 1 jeringa prec.)	507,83	507,83
Aranesp® (500 mcg 1 jeringa prec.)	885,00	885,00

* Datos obtenidos mediante conversación telefónica con el departamento de Información Científica de Laboratorios Amgen (21-04-05)

La anemia no tratada se traduce en unos costes derivados de la disminución de la calidad de vida de los pacientes, pérdidas salariales y un aumento de la morbi-mortalidad.

Los parámetros de referencia para medir la eficacia eritropoyética incluyen el aumento cuantitativo de los niveles de hemoglobina por cada ciclo de tratamiento o en el tiempo, el porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta hematopoyética, el tiempo para lograr dicha respuesta, la seguridad clínica y la reducción en las necesidades de transfusión.

Así mismo es importante considerar la respuesta global y el cambio de dosis acumulado a lo largo del tratamiento estimulante de la eritropoyesis. La disminución en la duración de las estancias hospitalarias y en unidades de cuidados intensivos, así como las mejoras en la calidad de vida también son relevantes al valorar la costo-efectividad. De momento no hay ningún estudio que compare directamente la eritropoyetina y la darbepoetina, por lo que la única herramienta comparativa son los análisis de minimización de costes cuando los puntos finales de los distintos estudios son similares. (11)

Fármaco	Pauta (Paciente 70 Kg)	Presentación	Coste según PVL (€) /12 semanas
Darbeopetina alfa	6,75 mcg /kg cada 3 semanas (472,5 mcg)	Aranesp® 500 mcg 1 jeringa prec.	3.540,00
	2,25 mcg/kg una vez por semana (157,5 mcg)	Aranesp® 150 mcg 1 jeringa prec.	3.057,33
		Aranesp® 300 mcg 1 jeringa prec.	6.093,96
	3 mcg/kg cada 2 semanas* (210,0 mcg)	Aranesp® 300 mcg 1 jeringa prec.	3.046,98
	200 mcg (dosis fija) cada 2 semanas* (200 mcg)	Aranesp® 300 mcg 1 jeringa prec.	3.046,98
r-HuEPO alfa	10.000 UI 3 veces / sem	Eporex® 10.000 UI 1 jeringa prec.	3.077,22

* posología no aprobada en la ficha técnica del producto

El coste calculado a partir del PVL (sin descuentos ni impuestos) es del mismo orden de magnitud para darbeopetina y eritropoyetina alfa. El tratamiento con darbeopetina, al ser su frecuencia de administración menor, supone un ahorro en tiempo de administración de enfermería y una mayor comodidad para los pacientes. El mismo razonamiento se puede aplicar a la administración de darbeopetina alfa cada 3 semanas: en principio resulta ser algo más costoso, pero puede acomodarse a las fechas del tratamiento con quimioterapia cada 21 días, con lo que el ahorro de tiempo y la comodidad son aún mayores.

6. VALORACIÓN

Conclusión:

Darbeopetina alfa, administrada tanto semanalmente como cada tres semanas, en pacientes con cáncer ha sido estudiada, siendo demostradas su eficacia y seguridad.

A pesar de carecer todavía de estudios comparativos directos entre las r-HuEPO y darbeopetina, con los datos disponibles puede deducirse que darbeopetina semanal (2,25 mcg/Kg) tiene unos resultados clínicos similares a los obtenidos con eritropoyetina alfa (150-300 UI/Kg) tres veces por semana. Así mismo parece que los efectos clínicos empiezan a notarse antes con darbeopetina, pero hacen falta más estudios que corroboren este hecho y su significación clínica. En lo relativo al coste, darbeopetina semanal y eritropoyetina alfa tres veces por semana, no presentan diferencias.

En el estudio de Vansteenkiste et al. (5) se vio que darbeopetina disminuía en un poco más de dos días el número de días de hospitalización comparada frente a placebo. Es difícil valorar si este hecho es significativo y su posible impacto económico, ya que no se dispone de estudios que comparen esta variable en pacientes tratados con darbeopetina y r-HuEPO.

Hasta la fecha no hay ningún estudio que compare darbeopetina cada tres semanas con eritropoyetina, por lo que únicamente puede hacerse una estimación del coste basada en suposiciones de eficacia y seguridad. Asumiendo que ambas fueran igual de eficaces y con un perfil de seguridad parecido, el coste de adquisición sería similar, aunque un poco más elevado para darbeopetina. La posibilidad de adecuarlo a la administración de algunos ciclos de quimioterapia cada 21 días supone una ventaja para el paciente y un ahorro en los tiempos de enfermería, pero no podemos asegurar que esto por si solo compense el aumento de coste.

Sería conveniente disponer de protocolos consensuados de utilización de este medicamento en los distintos servicios del centro a los que se autorice su uso. En dichos protocolos debería quedar claramente reflejado el tipo de pacientes y bajo que condiciones se aprueba su empleo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. **Aranesp®**. Acceso a través de www.portalfarma.com
2. Ficha técnica de **Aranesp®** (darbepoetina alfa). Amgen. Última revisión del texto: 09-09-2004.
3. Drugdex Drug Evaluations. DARBEPOETINA ALFA. © 1974 - 2005 Thomson MICROMEDEX. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 123 expires 3/2005. Most recent revision of the sumatriptan monography: 03/2004. Acceso a través de www.sefh.es
4. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. **Darbepoetina alfa Use in Oncology Patients**. March 2003. Acceso a través de www.ukmi.nhs.uk
5. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti R, et al. **Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial of Darbepoetina alfa in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy** Journal of the National Cancer Institute, Vol. 94, No. 16, August 21, 2002. pp 1211-1220.
6. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. Br J Cancer 2002;87:268-76.
7. Glaspy JA, Tchekmedyian S. Darbepoetin alfa administered every two weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Oncology 2002;16(10 Suplement):23
8. Smith RE et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia of chronic disease associated with cancer. British Journal of Cancer 2001; 84 (suppl. 1): 24-30.
9. Steurer M, Sudmeier I, Stauder R et al: **Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha**. Br J Haematol 2003; 121:101-103.
10. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. **Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo controlled, randomised study**. Eur J Cancer 2003;39:2026-34.
11. Morreale A, Plowman B, DeLattre M, Boggie D, Schaefer M. **Clinical and Economic Comparison of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa**. Curr Med Res Opin 20(3):381-395, 2004. © 2004 Librapharm Limited Acceso a través de www.medscape.com

Realizado por:
Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: abril 2005

APÉNDICE 1

Ensayos clínicos publicados de darbepoetin alfa para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.

Referencia	Diseño estudio	Tipo estudio	N	Tipo tumor	Tipo terapia	Dosis de darbepoetin alfa (mcg/kg)	Frecuencia	Resultados
Vansteenkiste J, Parker R et al (5)	Doble ciego Control placebo	Fase III	320 (Hb ≤11 g/dl)	Pulmón	QT	2.25	Semanal	Pacientes con darbepoetina necesitaron menos unidades de sangre, menos transfusiones, tuvieron mejores respuestas hematopoyéticas y mejor puntuación en las escalas de fatiga comparado con placebo
Glaspy JA, Jadeja JS et al (6)	Randomizado Comparativo	Fase I/II Bifásico	268 (sem) 176 (bisem) (Hb ≤11 g/dl)	Sólido	QT	0,5-8 (sem) vs. Epoetin alfa (150 UI/kg 3 veces/ sem) 3-9 (bisem) vs. Epoetin alfa 40.000 UI / sem	Semanal Bisemanal	Perfil de efectos adversos similar para darbepoetina y epoetina alfa. No hay relación entre la velocidad de respuesta de Hb y efectos adversos observados. Dosis más altas de darbepoetina aumentaron número de pacientes con respuesta de Hb y disminuyeron el tiempo de respuesta. No hay que incrementar la dosis global de darbepoetina para producir un aumento medio de Hb cuando se pasa la frecuencia de 1 a 2 sem.
Hedenus M, Hansen S et al (7)	Randomizado Control placebo	Fase I/II	66 (Hb ≤11 g/dl)	Linfoproliferativo	QT	1 2,25 4,5	Semanal	Mayor proporción de pacientes con respuesta de Hb con darbepoetina que con placebo. Respuesta mayor con darbepoetina. Perfil de seguridad parecido.

Referencia	Diseño estudio	Tipo estudio	N	Tipo tumor	Tipo terapia	Dosis de darbepoetin alfa (mcg/kg)	Frecuencia	Resultados
Smith RE et al (8)	Randomizado Multicéntrico	Escala de dosis	105	Sólido	QT	1,0 2,25 4,5	Semanal	Dosis mayores de darbepoetina aumentaron número de pacientes con respuesta de Hb y disminuyeron el tiempo de respuesta. Efectos adversos más frecuentes: fatiga, astenia, edema periférico, fiebre y síndrome pseudogripal No se detectaron anticuerpos.

Darbepoetina cada 3 semanas

Referencia	Diseño estudio	Tipo estudio	N	Tipo tumor	Tipo terapia	Dosis de darbepoetin alfa (mcg/kg)	Frecuencia	Resultados
Kotasek D et al (11)	Randomizado Comparativo Multicéntrico Doble ciego	Escala de dosis Bifásico Parte A (12 sem.) seguido de: Parte B (12 sem.)	249 (Hb ≤11 g/dl)	Sólido	QT	4,50 6,75 9,00 12,00 13,15 15,00	c/ 3 semanas	Perfil de efectos adversos similar para darbepoetina y placebo (náuseas, fatiga, vómitos). No depende de la dosis. Dosis más altas de darbepoetina aumentaron número de pacientes con respuesta de Hb y de hematopoyesis. Dosis > 12 mcg no mejoran % respuesta. Darbepoetina (sin diferencia significativa entre las dosis) disminuye necesidades transfusionales vs. placebo. La calidad de vida (escala FACT) mejora al aumentar los niveles de Hb. Incluso a las dosis más altas aprox. 25% de pacientes no responden al tratamiento.