METOXI-POLIETILENGLICOL EPOETINA BETA
En Enfermedad Renal Crónica

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 08/02/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Metoxi-polietilenglicol epoetina beta (EpoBM).
Indicación clínica solicitada: Anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC).
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Cristina Calzón Blanco.
Tipo de informe: Adaptado. Basado en el informe de evaluación de García Rueda A, Rodríguez Mateos E, Alegre del Rey EM. Informe para la Guía Farmacoterapéutica del Hospitales de Andalucía. Junio 2009[1].
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Nefrología.
Justificación de la solicitud: Mejores pautas de administración, más espaciadas e igual eficacia que la eritropoyetina convencional.
Fecha recepción de la solicitud: 30/11/2009
Petición a título: Consenso.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Metoxi-polietilenglicol epoetina beta
Nombre comercial: Mircera®
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.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Mircera® 30 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	661285	62.73 €
Mircera® 50 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595190	102.53 €
Mircera® 75 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595206	150.77 €
Mircera® 100 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595213	197.09 €
Mircera® 120 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	661286	231.82 €
Mircera® 150 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595220	289.77 €
Mircera® 200 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595237	378.64 €
Mircera® 250 mcg/0.3 mL jeringa precargada	1	6595251	463.83 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.[2]

4.1 Mecanismo de acción.

La hormona natural eritropoyetina, se produce en los riñones y se libera al torrente circulatorio en respuesta a la hipoxia. Al interaccionar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras de la médula ósea estimula la eritropoyesis.
La EpoBM estimula la eritropoyesis al interaccionar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares. Se trata de un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que presenta una actividad diferente a nivel del receptor en comparación con la eritropoyetina. Este 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
EMEA: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC). (mayo 2007)
FDA: Anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (noviembre 2007)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
EpoBM se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa con el fin de aumentar la concentración de hemoglobina a valores dentro del intervalo entre 10 g/dL y 12 g/dL. En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea (abdomen, brazo o muslo) para evitar la punción de venas periféricas.
Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.
- <u>Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulador de la eritropoyesis (AEE):</u>
La dosis inicial recomendada en pacientes no dializados es de 1,2 microgramos/kg de peso corporal administrada una vez al mes en una inyección única. En pacientes dializados y no dializados, se puede administrar una dosis inicial de 0,6 microgramos/kg de peso corporal una vez cada dos semanas.
Si la tasa de aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dL durante un mes la dosis se puede incrementar aproximadamente un 25% de la dosis anterior. Posteriormente se pueden efectuar incrementos de aproximadamente el 25%, en intervalos mensuales, hasta alcanzar el valor deseado de hemoglobina para cada individuo.
Si la tasa de aumento de la hemoglobina 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.
En pacientes que alcanzan una concentración de hemoglobina superior a 10 g/dL pueden recibir de EpoBM administrado una vez al mes, utilizando una dosis igual al doble de la dosis administrada anteriormente cada dos semanas.
- <u>Pacientes tratados actualmente con un AEE:</u>
Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a EpoBM, administrado una vez al mes en inyección única, intravenosa o subcutánea. La dosis inicial de EpoBM se basará en la dosis semanal previa calculada de epoetina en el momento del cambio, tal y como se expone en la siguiente tabla. La primera inyección se administrará cuando estuviera prevista la siguiente dosis de epoetina administrada previamente.

Dosis semanal previa de epoetina por vía intravenosa o subcutánea (UI/semana)	Dosis mensual por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/una vez al mes)
<8.000	120
8.000-16.000	200
>16.000	360

Si se precisara un ajuste posológico se realizará de acuerdo a las pautas recomendadas a los pacientes que inician terapia.

4.4 Farmacocinética.

Las concentraciones séricas máximas de EpoBM, tras la administración subcutánea a pacientes con ERC no dializados, se observaron a las 95 horas (mediana) después de su administración. La biodisponibilidad absoluta de fue del 54%. La semivida de eliminación terminal hallada fue de 142 horas en los pacientes con ERC no dializados.
Las concentraciones séricas máximas de EpoBM, tras la administración subcutánea a pacientes con ERC 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 ERC dializados.
La comparación entre las concentraciones séricas de EpoBM de 41 pacientes con ERC, medidas antes de la hemodiálisis y después de ésta, reveló que la hemodiálisis no modifica la farmacocinética de este medicamento.
En un ensayo en dosis única, después de la administración intravenosa, se observó que la farmacocinética de la EpoBM en pacientes con insuficiencia hepática grave es similar a la observada en sujetos sanos.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Epoetina alfa (Eprex ®)	Epoetina Beta (Neorecormon®)	EpoBM (Mircera®)
Presentación	1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 20.000 y 40.000 UI	500, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000 y 10.000 UI	30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 y 250 mcg
Posología en IR	Inicio: 50 UI/Kg i.v. 3 veces/semana o s.c. 2 veces/semana en diálisis, titulando según respuesta. Mantenimiento 75-300 UI/Kg/semana (en 3 dosis) u 11-33 UI/Kg 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 la titulada en inicio. Tras alcanzar objetivos, se puede administrar cada 2 semanas.	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.	Sólo indicada en IR No indicada en menores de 18 años (las demás sí) Farmacodinamia diferente (ver mec. de acción)

La darbepoetina (no incluida en la guía farmacoterapéutica del hospital) presenta las mismas indicaciones terapéuticas que la Epoetina Beta y puede administrarse mensualmente en pacientes en prediálisis en fase de mantenimiento que presenten niveles de Hb estables[3].

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del EPAR de la EMEA[4] y del CDER de la FDA[5]. Se ha realizado una búsqueda en Medline encontrándose 6 estudios pivotales en fase III: 2 estudios de corrección en pacientes naive (ARCTOS[6] en prediálisis y AMICUS[7] en diálisis) y 4 estudios de mantenimiento en pacientes en diálisis (estudios MÁXIMA[8], PROTOS[9], STRIATA[10], RUBRA[11]).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Todos los estudios tuvieron la misma metodología: estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos, de grupos paralelos con comparador activo. 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.
A continuación se muestra un resumen de las dosis empleadas en los 6 estudios en fase III.

Estudio	Comparador	EpoBM	Vía
Corrección			
BA16736 (AMICUS)[7]. 25 semanas	Epoetina alfa o beta (3 veces/semana)	0,4 mcg/kg cada 2 sem	Intravenosa
BA16738 (ARCTOS)[6]. 52 semanas	Darbepoetina (semanal)	0,6 mcg/kg cada 2 sem	Subcutánea
Mantenimiento			
BA16739 (MAXIMA)[8]. 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)[9]. 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)[10]. 40 semanas	Darbepoetina <40 mcg/semana 40-80 mcg/semana >80 mcg/semana	60 mcg/2sem 100 mcg/2sem 180 mcg/2sem	Intravenosa
BA17284 (RUBRA)[11]. 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

Ensayos clínicos pivotales de EpoBM en fase de CORRECCIÓN: BA16736 (AMICUS, vía intravenosa en diálisis) y BA16738 (ARCTOS, vía subcutánea en prediálisis).

- 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 (ClCr < 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 (AMICUS)[7]. Vía intravenosa en dializados.

Variable evaluada en el estudio	EpoBM N=135	Epo α o ß N=46	Diferencia o RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal Proporción de pacientes con respuesta	99.33% p<0.0001 de que sea >60%	91.30%	2.03% (-7 a 11)*	n.s.*	No procede
Resultados secundarios de interés Tiempo (mediana) para conseguir hemoglobinemia objetivo	57 días	31 días	26 dïas	<0.0001	No procede
Necesidad de transfundir hematíes	5%	4%	1% (-8 a 6)*	n.s.*	

Resultados BA16738 (ARCTOS)[6]. Vía subcutánea en no dializados.

Variable evaluada en el estudio	EpoBM N=162	Darbepoetina N=162	Diferencia o RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal Proporción de pacientes con respuesta	97.53% p<0.0001 de que sea >60%	96.30%	1.23% (-3 a 5)*	n.s.*	No procede
Resultados secundarios de interés Aumento medio de la concentración de hemoglobina (ajustado por covarianza)	2.12 mg/dL	1.95 mg/dL	0.7 mg/dL	<0.0001 para no inferioridad	No procede

Tiempo (mediana) para conseguir hemoglobinemia objetivo	43 dïas	29 días	14 días	δ=-0.75 <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 pivotales de EpoBM en fase de MANTENIMIENTO: BA16739 (MAXIMA) Vía intravenosa en dializados, BA16740 (PROTOS) Vía subcutánea en dializados, BA17283 (STRIATA) Vía intravenosa en dializados y BA17284 (RUBRA) Vía intravenosa o subcutánea en dializados.

- 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 hemoglobinemia media entre el nivel basal y el periodo de evaluación (semana 29 a 36). Se trataba de demostrar no inferioridad con un valor δ= -0,75 mg/dL.
- Variables secundarias: número de pacientes que mantienen el nivel de Hb durante el período de evaluación dentro de + 1 g/dL respecto al nivel base, y la proporción de pacientes que requirieron transfusiones.

Resultados BA16739 (MAXIMA)[8]. Vía intravenosa en dializados. Análisis PP

Variable evaluada en el estudio	**EpoBM/2 sem N=188**	**EpoBM/4 sem N=172**	**Epo N=180**	**p**
Resultado principal Aumento de hemoglobinemia media (g/dL)	-0.10	0.01	-0.10	<0.0001 para no inferioridad

Resultados BA16740 (PROTOS)[9]. Vía subcutánea en dializados.

Variable evaluada en el estudio	**EpoBM/2 sem N=154**	**EpoBM/4 sem N=153**	**Epo N=167**	**p**
Resultado principal Aumento de hemoglobinemia media (g/dL)	0.00	-0.11	-0.12	<0.0001 para no inferioridad

Resultados BA17283 (STRIATA)[10]. Vía intravenosa en dializados

Variable evaluada en el estudio	**EpoBM/2 sem N=123**	**Darbepoetina N=126**	**p**
Resultado principal Aumento de hemoglobinemia media (g/dL)	0.05	-0.10	<0.0001 para no inferioridad

Resultados BA17284 (RUBRA)[11]. Vía intravenosa o subcutánea en dializados.

Variable evaluada en el estudio	**EpoBM/2 sem N=123**	**Epo α o ß N=133**	**p**
Resultado principal Aumento de hemoglobinemia 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 hemoglobinemia 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 hemoglobinemia elevada, combinando los resultados mostrados en el EPAR para cada uno de los estudios pivotales (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.

Resultados B16739 (MAXIMA). Vía intravensa en dializados. Análisis por ITT

- 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

Variable evaluada en el estudio	**EpoBM 2/semanas**	**EpoBM 4/semanas**	**EPO dosis estándar N (226)**	**p**

	N (223)	N (224)		
Resultado principal 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
Resultados secundarios de interés - Mantenimiento del valor medio de Hb dentro de los límites del valor basal +1g/dl - Pacientes que requirieron transfusión	N (196) 133 (68%) 21 (10%)	N(188) 127 (68%) 16 (7%)	N(205) 138 (67%) 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 > 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 (darbepoetina).
- En cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron trasfusiones:
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 + 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 se dispone de ninguna.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional

Servicio Galego de Saude[12]: EpoBM ha demostrado frente a las otras epoetinas una eficacia equivalente en la correción y mantenimiento de los niveles de hemoglobina en pacientes con ERC, presentando como ventaja teórica una mejor comodidad de administración en pacientes en prediálisis, aunque en la práctica darbepoetina se puede administrar cada 2 semanas en fase de correción y una vez al mes en fase de mantenimiento. En pacientes que están estables con una dosis semanal de epoetina beta, se podría administrar cada 2 semanas. Con respecto a la seguridad, el porcentaje de pacientes con niveles superiores a 13 g/dL es mayor con EpoBM.

Otros paises

Prescrire[13]: La EpoBM no muestra un beneficio tangible en comparación con las epoetinas existentes, siendo el riesgo de efectos adversos cardiovasculares demasiado alto comparado con otras epoetinas.

SMC[14]: No hay evidencia de la eficacia de la EpoBM en el mantenimiento de las concentraciones de hemoglobina en pacientes en prediálisis, siendo estos pacientes donde realmente tendrían ventajas ya que no se tienen que desplazar al hospital a realizar la diálisis.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad).[1]

Aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con EpoBM puede sufrir reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente notificada es la hipertensión

Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con EpoBM en los ensayos clínicos controlados en pacientes con ERC.		
Clasificación órgano sistema	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Rara	Sofocos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	Trombosis de la vía vascular
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuente	Cefalea
	Rara	Encefalopatía hipertensiva
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rara	Erupción maculopapular
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad

Todos los demás efectos adversos atribuidos a EpoBM fueron notificados con frecuencia rara y, en su mayoría, fueron de intensidad leve a moderada. Estos efectos adversos se correspondieron con la comorbilidad conocida de esta población.

Se ha notificado espontáneamente, con una frecuencia no conocida, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de reacción anafiláctica.

Durante el tratamiento con EpoBM se observó en los ensayos clínicos un ligero descenso del recuento plaquetario, que se mantuvo dentro de los límites normales. Se ha observado un recuento plaquetario inferior a 100 x 109/l en el 7% de los pacientes tratados con EpoBM y en el 4% de los tratados con otros AEEs.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En junio de 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta[15] sobre recomendaciones de uso de epoetinas en relación a los niveles elevados de hemoglobina y su asociación con incremento de la mortalidad cardiovascular y mortalidad global. Concluyó que la concentración de hemoglobina a alcanzar como objetivo del uso de epoetinas debe establecerse en el intervalo de 10 a 12 g/dL, sin superar los 12 g/dL. Niveles superiores a los necesarios para controlar la sintomatología del paciente o evitar la transfusión no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo de morbi-mortalidad.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales[1]

Precauciones

- Pediatría

EpoBM no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

- Embarazo

No existen datos sobre el uso de EpoBM 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.

- Lactancia

Se desconoce si EpoBM se excreta en la leche humana. Un estudio con animales ha mostrado su excreción en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento se tomará sopesando las ventajas de la lactancia para el bebé y las ventajas del tratamiento para la madre.

- Ancianos

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.

- 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 eritropoyesis 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 antieritropoyetínicos en relación con el uso de AEE. Se ha comprobado que estos anticuerpos muestran reacción cruzada con todos los AEEs y, por tanto, si se sospecha o se confirma que los pacientes presentan anticuerpos contra la eritropoyetina no debe cambiarse su tratamiento a EpoMB.

- Vigilancia de la presión arterial: como ocurre con otros AEE, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento. Hay que controlar adecuadamente la presión arterial de todos los pacientes, antes, al comienzo y durante el tratamiento. Si resultara difícil controlar la presión arterial con medicamentos o dieta, se deberá reducir la dosis o interrumpir la administración.

- Efectos sobre el crecimiento tumoral: Los receptores de eritropoyetina se pueden expresar en la superficie de diversas células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, cabe la posibilidad de que los AEEs puedan 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.

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con EpoBM en pacientes con hemoglobinopatías, crisis epilépticas, hemorragia o antecedentes recientes de hemorragia con necesidad de transfusiones o con niveles plaquetarios mayores de 500 x 109/l. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos casos.

Contraindicaciones:
Hipertensión no controlada.

Interacciones:
No se han realizado estudios de interacciones. No existen pruebas de que EpoBM altere el metabolismo de otros medicamentos.

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 eritropoyesis deben de ser ajustadas individualmente en función de la respuesta. Para los cálculos de costes se ha utilizado la tabla de equivalencia de dosis recomendada para EpoBM en su ficha técnica.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Epoetina 10.000 UI	**EpoBM 200 mcg**
Precio unitario (PVL+IVA) *	47€	378.64 €
Posología	10.000 UI/semana	200 mcg/mes
Coste tratamiento anual	2444 €	4.544 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	2.000 €

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.
El precio de las epoetinas no pegiladas corresponde al de las ofertas actualmente vigentes.
El precio de la darbepoetina (no incluida en la GFT) es similar al de la epoetina convencional.

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

En 2010, 259 pacientes en prediálisis recibieron tratamiento con eritropoyetinas convencionales a distintas dosis; todas excepto uno inferiores a 8.000 UI/ semana. Esto supuso un consumo de 127.383 €. Si estos pacientes pasaran a EpoBM (120 mcg) supondría un gasto de 720.496 €, con un coste incremental de 593.113 €. Además muchos de los pacientes con epoetina reciben pautas quincenales e incluso alguno cada 21 días.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Eficacia
EpoBM ha sido estudiada en pacientes en prediálisis en fase de corrección, obteniendo resultados similares de eficacia cuando se comparó con epoetina ß. La EpoBM al ser en fase de corrección se administraría cada 2 semanas. No existen estudios en fase de mantenimiento en pacientes en prediálisis que son las que se beneficiarían de la administración mensual.
En diálisis se ha comparado en fase tanto de corrección como de mantenimiento, siendo los resultados de eficacia similares en ambos grupos.
En los estudios en fase de corrección tanto en diálisis como en prediálisis, el tiempo para alcanzar niveles de Hb objetivo fue mayor en los pacientes tratados con EpoBM.

- Seguridad
En todos los EC se dio un mayor % de pacientes con valores de Hb >14 mg/dL en el grupo de EpoBM. Actualmente se recomienda no sobrepasar los 12 g/dL debido a los efectos adversos sobre mortalidad total y mortalidad cardiovascular asociada a estos niveles altos.

- Coste
El coste de EpoBM es actualmente casi el doble de las epoetinas convencionales.

- Conveniencia
En pacientes en diálisis no tendría ninguna ventaja ya que acuden semanalmente al centro a recibir sus sesiones.
En pacientes en fase de mantenimiento y con niveles estables de Hb las epoetinas convencionales se pueden administrar cada 2 semanas. Darbepoetina (no incluida en Guía) puede administrarse en el mismo escenario mensualmente.
Tanto epoetina ß como darbepoetina tienen indicación de uso en pediatría y en tratamiento de anemia por quimioterapia, indicaciones que no tiene EpoBM.

Al tratarse de un fármaco de eficacia similar en pacientes en diálisis y sin ensayos clínicos en pacientes en fase de mantenimiento en prediálisis con un coste muy superior frente a otras epoetinas, se recomienda no incluirlo en la Guía Farmacoterapéutica.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales	
Fecha de evaluación por la CFyT: 16/03/2011	Fecha de notificación: 27/04/2011
"Decisión adoptada por la CFyT" : NO INCLUIR	
En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:	

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN
Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Cristina Calzón Blanco declaran: -No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo. -No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías. -No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento Nombre, fecha y firma**:** -Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores -Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] García Rueda A, Rodríguez Mateos E, Alegre del Rey EM. Metoxi-polietilenglicol-epoetina ß en insuficiencia renal crónica. Informe para la Guía Farmacoterapéutica del Hospitales de Andalucía. Junio 2009.
[2] Ficha técnica de Mircera®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf
[3] Ficha técnica Aranesp®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf
[4] Mircera. EPAR. EMEA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000739/WC500033669.pdf
[5] CDER FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125164TOC.cfm
[6] 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): 337-347.
[7] 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.
[8] 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 noninferiority trial (MAXIMA). Lancet 2007;370 (9596):1415-21.
[9] Sulowicz W,Locatelli F, Ryckelynck JP, Balla J, Csiky B, Harris K et al. PROTOS Study Investigators. Once-Monthly Subcutaneous C.E.R.A. Maintains Stable Hemoglobin Control in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and Converted Directly from Epoetin One to Three Times Weekly. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 637-646.
[10] Canaud B, Mingardi G, Braun J, Aljama P, Kerr PG, Locatelli F et al. STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 3654–3661.
[11] Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, Fraticelli M, Azer M, Dalal S, et al. RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. Am J Nephrol. 2008;28(2):280-9.
[12] Boletín de avaliación farmacoterapéutica de novos medicamentos. Subdirección Xeral de Farmacia e Produtos Sanitarios. 2008.
[13] Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Pegylated epoetin beta: risk of cardiovascular disorders. Prescrire international. Octubre 2008; 17(97): 191.
[14] Scottish Medicines Consortium. Methoxy polyethylene glicol-epoetin beta, for injection (Mircera®) Nº.455/08. 07 March 2008. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk.
[15] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. Junio 2008.Disponible en : http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-10.pdf