

EPTACOG α (FACTOR rVIIa)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 20/02/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Eptacog α (Factor rVIIa)

Indicación clínica solicitada:

1. Indicaciones aprobadas: Tratamiento de episodios hemorrágicos y prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con > 5 UB (Unidades Bethesda) de inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX.
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnéstica alta a la administración de factor VIII o factor IX.
- en pacientes con hemofilia adquirida.
- en pacientes con deficiencia congénita de factor VII.
- en pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

2. Uso compasivo: Tratamiento de la hemorragia masiva no controlada con medidas quirúrgicas apropiadas y/o sin opción quirúrgica y tratamiento intensivo con hemoderivados.

Autores: Ana Lozano Blázquez / Eva Fernández López de Vicuña

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: Servicios de Anestesia, UCI y Hematología

Justificación de la solicitud: Único factor VII recombinante comercializado actualmente

Fecha recepción de la solicitud: 19-09-2007

Petición a título: Consenso + Jefe de Servicio (Anestesia y UCI), Consenso (Hematología).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO¹

Nombre genérico: Eptacog α activado

Nombre comercial: Novoseven®

Laboratorio: Novo Nordisk Pharma

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea

Código ATC: B02BD08

Vía de administración: Vía Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Procedimiento centralizado EMEA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
1,2 mg (60 KUI) polvo para solución inyectable	1	677906.4	656 €
2,4 mg (120 KUI) polvo para solución inyectable	1	677914.9	1299 €
4,8 mg (240 KUI) polvo para solución inyectable	1	677922.9	2572 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción incluye la unión del factor VIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el factor IX a IXa y el factor X a Xa, los cuales inician la conversión de protrombina en trombina. La trombina activa las plaquetas y los factores V y VIII en el lugar de la lesión y se forma un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina. Las dosis farmacológicas de eptacog α activan el factor X directamente en la superficie de las plaquetas activadas, localizadas en el lugar de la lesión, independientemente del factor tisular. Esto produce la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina independientemente del factor tisular. En consecuencia, el efecto farmacodinámico del factor VIIa da lugar a un aumento en la formación local de factor Xa, trombina y fibrina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Octubre 1996.

EMA²: Hemofilia congénita y adquirida (febrero 1996), deficiencia congénita de Factor VII y trombostenia de Glanzmann (enero 2004).

FDA³: Tratamiento de hemorragias en hemofilia congénita (marzo 1999), Profilaxis y tratamiento en procedimientos quirúrgicos e invasivos en pacientes con hemofilia adquirida (octubre 2006).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Hemorragias en hemofilia congénita o adquirida y trombostenia de Glanzmann: Eptacog α debe administrarse cuanto antes después de iniciarse un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 mcg/kg administrada en bolo intravenoso. Tras la dosis inicial pueden ser necesarias inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica realizada.
- Déficit de Factor VII: Para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que sufren cirugía o procedimientos invasivos, se recomienda una dosis de 90 mcg (rango 80-120 mcg) por kg de peso administrada a intervalos de 2 horas (1,5-2,5 horas).

4.4 Farmacocinética.

Presenta una farmacocinética proporcional a la dosis.

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

No existe ningún medicamento con la misma indicación incluido en la Guía del Hospital.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Resultados de los ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (Enero 2004) y del CBER de la FDA (Octubre 2006). Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y en las Guías de Práctica Clínica.

Dado que en el 90% de los casos el eptacog α se utiliza fuera de indicación⁴, el siguiente apartado se centra en la evaluación de los estudios publicados para la indicación **no aprobada** del fármaco (hemorragia no controlable con medidas quirúrgicas apropiadas ni con hemoderivados).

Cochrane⁵: Se resumen los siete ensayos de calidad que evaluaron el rFVIIa administrado **terapéuticamente** para tratar la hemorragia establecida:

Autor, año	N	Tipo de pacientes	Grupos to	Dosis	Variable principal	Resultados Observaciones
Boffard 2005a	301	Traumatismo grave y hemorragia	1	200 mcg/Kg + 100 µg/Kg 1 y 3 h después	Nº unidades eritrocitos trasfundidas en las 48h posteriores a la 1ª dosis de rFVIIa	- No diferencias E.S. - Subdivisión de la variable principal mostró diferencia E.S. en traumatismo contuso
Boffard 2005b	301	Traumatismo grave y hemorragia	1	200 mcg/Kg + 100 µg/Kg 1 y 3 h después	Nº unidades eritrocitos trasfundidas en las 48h posteriores a la 1ª dosis de rFVIIa	- No diferencias E.S. - Subdivisión de la variable principal mostró diferencia E.S. en traumatismo contuso
Bosch 2004	245	Cirrosis y hemorragia digestiva alta	1	100 mcg/Kg a las 0,2,4,6,12,18,24 y 30 h	Control hemorragia aguda en 24h, prevención de nuevas hemorragias, mortalidad	- No diferencias E.S. - Beneficio en hemorragias graves
Chuansu mrit 2005	<50	Niños con dengue hemorrágico	1	100 mcg/Kg + posible repetición a los 30 min	Control de la hemorragia (detenida, disminuida, sin cambio/peor)	- No declaró una medida de resultado primaria
Mayer 2005a	400	Hemorragia intracerebral	3	40,80 o 160 mcg/Kg	% cambio en vol de la HIC en 24h	- Diferencias E.S. a favor de rFVIIa
Mayer 2005b	<50	Hemorragia intracerebral	6	10,20,40,80,120 o 160 mcg/Kg	Frecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento	- No resultados de eficacia
Pihusch 2005	100	Hemorragia post-TMO	3	40,80 o 160 mcg/Kg cada 6h durante 36h	Cambio en puntuación de hemorragia en 38h posteriores al rFVIIa	- No diferencias E.S. - Beneficio en brazo de 80 mcg/Kg

1. Todos los estudios fueron multicéntricos y controlados con placebo.
2. En todos los estudios se informaron criterios de exclusión predefinidos, como antecedentes de trombosis y enfermedad vasooclusiva. Por tanto, los riesgos pueden ser mayores en los pacientes que reciben rFVIIa en la práctica habitual, pues la mayoría tienen riesgos tromboticos asociados.
3. Las variables principales deberían centrarse más en resultados clínicos (mortalidad) en vez de en estimar pérdidas de sangre y necesidad de transfusiones.
4. Ninguna de las medidas de resultado agrupadas mostró pruebas fiables de ventaja del rFVIIa sobre placebo. Sin embargo, hubo una tendencia a favor del tratamiento con rFVIIa para la mortalidad.
5. Hubo una tendencia estadísticamente no significativa en contra del rFVIIa con respecto a los eventos tromboembólicos.
6. Es necesario abordar el análisis coste-efectividad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- *Annals of Pharmacotherapy 2005*⁶: Hasta que no se disponga de ensayos clínicos prospectivos, randomizados, controlados con placebo y con un número importante de pacientes, el uso de eptacog α debería limitarse a hemorragias no controlables con las medidas habituales.
- *Transfusion 2005*⁷: estudio retrospectivo y multicéntrico en 315 pacientes tanto en prevención como tratamiento de hemorragias en pacientes no hemofílicos. En el 85,1% de los pacientes se habían realizado transfusiones de hemoderivados previamente. En el grupo de tratamiento la dosis media utilizada fue de 89,4 mcg/kg, dejando de sangrar el 52,6% de los pacientes de este grupo dentro de las 6 horas tras la administración de eptacog α . La única variable independiente asociada con el cese del sangrado fue el pH arterial (OR 0,207 IC 95% 0,084-0,507); el INR disminuyó con el tratamiento ($p < 0,0001$). Los posibles efectos adversos asociados a eptacog α ocurrieron en el 9,8% de los pacientes y eran sobre todo de tipo tromboembólico.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- *Critical care 2006*⁸: Desarrolla una Guía de Práctica clínica para el uso de eptacog α en hemorragia masiva basada en grados de recomendación según la evidencia disponible:
 - Eptacog α no debe reemplazar el uso de cirugía ó transfusión de hemoderivados (Grado E).
 - Debe intetarse corregir los factores que intervienen en la coagulación, incluyendo la hiponatremia, acidosis severa, el hematocrito bajo y la hipocalcemia (Grado E).
 - Si persiste la hemorragia se considerará el uso de eptacog α ; para asegurar su máxima eficacia se debe intentar que el nivel de plaquetas sea $> 50.000 \times 10^9$, el fibrinógeno esté entre 0,5-1 g/l, el pH $\geq 7,20$ y el hematocrito $> 24 \%$ (Grado E).
 - Antes de la administración de eptacog α el paciente o familiar debe de ser informado del tratamiento compasivo. (Grado E).
 - Se recomienda el uso de eptacog α en trauma contuso (Grado B), puede ser beneficioso en hemorragia postparto (Grado E) y en hemorragia no controlada en pacientes quirúrgicos (Grado E).
 - No puede ser recomendado en trauma penetrante (Grado B),. uso profiláctico en cirugía electiva (Grado A) y cirugía hepática (Grado B).
 - La monitorización de la eficacia debe realizarse visualmente y según las requerimientos transfusionales (Grado E).
 - No debe usarse en pacientes que se consideren insalvables.
 - La utilización de eptacog α en hemorragias ha de hacerse de modo controlado, cuando falla la terapia de referencia. La falta de ensayos randomizados y controlados reduce el grado de evidencia de las recomendaciones.
- *CCOHTA 2006*⁴: son necesarios ensayos randomizados y controlados que clarifiquen la eficacia y seguridad del eptacog α , así como la dosis óptima, duración de la terapia y la relación coste-efectividad. También sería importante cuestionarse qué tipo de hospitales deberían tener stock del fármaco, para qué indicaciones y cuál sería el método para controlar su uso.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD¹.

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

Las reacciones adversas graves informadas durante el período post-comercialización incluyen:

- Acontecimientos trombóticos arteriales tales como infartos de miocardio o isquemia, trastornos cerebrovasculares e infarto intestinal. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos a trastornos trombóticos arteriales bien por una enfermedad subyacente, edad o enfermedad aterosclerótica.
- Acontecimientos trombóticos venosos tales como tromboflebitis, trombosis venosa profunda embolismo pulmonar relacionado. En la gran mayoría de los casos los pacientes tenían predisposición a sufrir acontecimientos trombóticos venosos por factores de riesgo concurrentes. Los pacientes con riesgo elevado de trastornos trombóticos venosos deben ser monitorizados cuidadosamente.
- Acontecimientos trombóticos hepáticos. En la gran mayoría de los casos los pacientes estaban predispuestos debido a enfermedad hepática o cirugía hepática
- Casos aislados de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas durante la post-comercialización. Los pacientes con historia de reacciones alérgicas deben ser monitorizados cuidadosamente.

No hay informes sobre anticuerpos frente a factor VII en pacientes con hemofilia A ó B. En casos aislados, pacientes con deficiencia de factor VII han desarrollado anticuerpos frente a factor VII tras tratamiento con eptacog α . Estos pacientes se trataron anteriormente con plasma humano y/o factor VII de origen plasmático. En dos pacientes los anticuerpos indicaron efecto inhibitorio *in vitro*. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con eptacog α se deben monitorizar para ver si hay anticuerpos al factor VII.

Se ha informado espontáneamente de un caso de edema angioneurótico, en un paciente con trombostenia de Glanzmann, tras la administración de eptacog α .

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Un estudio publicado en 2006⁹ revisó los efectos adversos tromboembólicos notificados a la FDA desde su comercialización, encontrando 185 eventos tromboembólicos, 115 (62%) en pacientes con sangrado masivo. La mayoría ocurrían cuando se utilizaba para indicaciones no aprobadas. Estos efectos adversos se clasificaban en: Accidente cerebrovascular tromboembólico (21,3%), IAM (18,6%), otras trombosis arteriales (14,2%), embolismo pulmonar (17,5%) y otras trombosis venosas (22,9%). En 36 (72%) de las 50 muertes, la causa probable de la muerte fue el episodio tromboembólico. En los 144 pacientes en los que se tenía información sobre cuando ocurrió, en el 52% el efecto adverso se produjo en las 24 horas posteriores a la última dosis (30 de ellos en las siguientes 2 horas). En el 38% se usaron agentes hemostáticos concomitantemente. Los autores concluyen que “se necesitan ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad del eptacog α en pacientes sin hemofilia”.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Después de la publicación de un ensayo clínico del uso en hemorragia cerebral en 2005¹⁰, el laboratorio fabricante, Novo Nordisk publicó una alerta sobre la seguridad de uso de Eptacog α en pacientes no hemofílicos. La mayoría de los efectos adversos (tromboembólicos) eran de tipo arterial y la mayoría se observaban en pacientes que recibían elevadas dosis de Eptacog α . El laboratorio retiró la solicitud que había presentado en la EMEA de nueva indicación en hemorragia intracerebral.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales¹

-En condiciones patológicas en las que el factor tisular sea mayor de lo que se considera normal, puede haber un riesgo potencial de desarrollar acontecimientos trombóticos o inducción de una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada al tratamiento con Eptacog α . En dicha situación se pueden encontrar pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, traumatismo por aplastamiento, septicemia o CID.

-Como el factor de coagulación VIIa recombinante puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino), existe la posibilidad remota de que los pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas.

-El tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII se debe monitorizar en pacientes con deficiencia de factor VII, antes y después de la administración de Eptacog α . En caso de que la actividad del factor VIIa no consiga alcanzar el nivel esperado o la hemorragia no se controle después del tratamiento con las dosis recomendadas, se puede sospechar la formación de anticuerpos y se debe realizar un análisis de anticuerpos. El riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con Eptacog α es desconocida.

-Precauciones:

No se sabe si Eptacog α puede causar daño al feto, cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad de reproducción. Sólo se debe administrar eptacog α a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Uso durante la lactancia: No se sabe si Eptacog α se excreta en la leche materna. Se debe tener cuidado cuando se administra Eptacog α a una madre en periodo de lactancia.

-Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes alérgicos a las proteínas del ratón hámster o bovinas

-Interacciones:

Se desconoce el riesgo de una posible interacción entre Eptacog α y concentrados de factores de coagulación. Se debe evitar el uso simultáneo de concentrados de complejos de protrombina, activados o no.

La experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y terapia con Eptacog α es limitada.

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.

	Paciente 50 kg	Paciente 70 kg	Paciente 90 kg
Precio unitario (PVL+IVA) 1,2 mg: 656 € 2,4 mg: 1299 € 4,8 mg: 2572 €			
Posología 90 mcg/kg	4,5 mg (1 vial 4,8)	6,3 mg (1 vial 4,8 + 1 de 1,2)	8,1 mg (2 viales de 4,8)
1 dosis	2572 €	3228 €	5144 €
2 dosis	5144 €	6456 €	10288 €
3 dosis	7716 €	9684 €	15432 €

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

En nuestro Hospital la mayoría de las veces que se ha usado ha sido en postoperatorios de cirugía, siendo suficiente casi siempre un solo vial.

El Servicio de Hematología ha elaborado un protocolo de uso de eptacog α que se centra en las indicaciones y condiciones de uso vía compasivo para hemorragias masivas incohercibles.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La evidencia del uso de eptacog α en hemorragia masiva vía uso compasivo se basa en pequeños ensayos y series de casos que aportan grados recomendación muy bajos.
- Se necesitan más ensayos clínicos con poder estadístico adecuado que se centren en resultados clínicos como la mortalidad; y en los efectos adversos, particularmente los tromboembólicos.
- Parece que el uso de eptacog α podría estar indicado en el caso de hemorragia masiva cuando todas las medidas terapéuticas recomendadas han fallado.

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

La propuesta de los autores del informe es que se incluya eptacog α en la Guía Farmacoterapéutica para las indicaciones incluidas en la ficha técnica y vía uso compasivo según el protocolo de uso elaborado.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novoseven/H-074-PI-es.pdf>

² EPAR: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/novoseven/novoseven.htm>

³ CBER: <http://www.fda.gov/cber/approvltr/vianov101306L.htm>

⁴ Selin S, Tejani A. Recombinant activated factor VII for bleeding in patients without inherited bleeding disorders. (Issues in emerging health technologies issue 82). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006. Disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/396_niastase_cetap_e.pdf

⁵ Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Factor VIIa recombinante para la prevención y el tratamiento de las hemorragias en pacientes sin hemofilia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester,UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁶ Lam MS, Sims-McCallum P. Recombinant factor VIIa in the treatment of non-hemophiliac bleeding. Ann Pharmacoter 2005;39:885-91.

⁷ MacLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner MA, Tanzi M. A multicenter assesment of recombinant factor VIIa off-label usage : clinical experiences and associated outcomes. Transfusion 45 (9): 1434-1442.

⁸ Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding- a European perspective. Critical Care 2006. Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/4/R120>.

⁹ O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. JAMA, 2006;295 (3):293-298.

¹⁰ Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. NEJM, 2005;352:777-785.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/02/2008

Fecha de notificación: 20/05/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **Incluir en GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Hemorragias en hemofilia congénita y adquirida
- Tratamiento de hemorragias incohercibles según protocolo de utilización vía uso compasivo

ANEXO

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

Los autores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Eva M^a Fernández López de Vicuña 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.