



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



PROTOCOLOS DE AUTORIZACIÓN Y AUDITORÍA

FARMACOS Y ELEMENTOS RELACIONADOS

- **NORMATIVAS DE USO**
- **REQUISITOS DE SOLICITUD DE ELEMENTOS MÉDICOS**

Índice

- RENVELA (sevelamer)
- THYROGEN (TSH recombinante)
- EPO (uso en IRCT y OncoHematología)
- MIRCERA (m-peg-EPOetin beta)
- BOMBA INFUSORA DE INSULINA
- PRADAXA (dabigatran)

El presente documento pretende ser una guía para la Auditoría Médica IAPOS en la consideración de casos clínicos particulares, más una normativa de ordenamiento de los datos indispensables para su correcta evaluación, en el uso de elementos médicos comunes ligados a las prácticas solicitadas.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



RENVELA® / RENAGEL® (carbonato/clorhidrato de sevelamer)

Descripción General de la Tecnología

El sevelamer (clorhidrato o carbonato) es una macromolécula sintética no absorbible de características acídicas, utilizada como quelante del fósforo a nivel intestinal. La indicación de su uso es en los casos de hiperfosfatemia con hipercalcemia para pacientes **EN DIÁLISIS cuando se evidencia fracaso de terapia con quelantes de calcio convencionales.**

Aunque el resultado de la terapéutica es evidente en muchos casos tratados, existen contradicciones sobre la efectividad neta en términos de impacto sobre la sobrevida y comorbilidad de los pacientes, la tasa de efectos colaterales o intolerancia a la terapia, y las condiciones de costo/efectividad inherentes al uso de sevelamer.

Requisitos de Solicitud

- Historia clínica, consignando (si corresponde) antecedentes de patología digestiva obstructiva o cirugía mayor abdominal (con firma de médico responsable).
- Dieta prescrita con estimación de aporte diario de Calcio y Fósforo (con firma de nutricionista).
- Considerar dosis y posología de fármacos convencionales en el mismo período:
 - Fosfatemia persistente > 5.5 mg/l (> 3 meses)
 - Calcemia persistente > 10,5 mg/l (> 3 meses)
 - Producto CaXP persistente > 55 mg/l (> 3 meses)
 - iPTH persistente < 100 pg/dl (o Dx histológico de enfermedad ósea adinámica: esto contraindica el uso de quelantes cálcicos)
- Rx de manos o imágenes de calcificaciones en partes blandas ó depósitos vasculares (con fecha).
- Plan terapéutico sobre metabolismo óseo de los últimos 6 meses, consignando droga, posología y dosis diaria ó semanal de quelantes de fósforo y calcitriol si corresponde (con firma de médico responsable).
- Tiempo de diálisis por sesión y concentración de Ca⁺⁺ en dializado.
- Adjuntar resultados de los últimos 6 meses: Kt/V, calcemia, fosfatemia y CaXP, más últimos 2 valores de iPTH (con firma de bioquímico).

CONTRAINDICACIONES:

Obstrucción intestinal – Pacientes menores de 18 años – Pacientes en IRC estadio 4 o inferior – Intolerancia a sevelamer - Hipoparatiroidismo



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



PRECAUCIONES:

Antecedentes de cirugía abdominal previa – Trastornos en la ingestión/deglución – Enfermedad inflamatoria intestinal activa – Gastroparesia – Diverticulosis – Deficiencia de vitaminas liposolubles

Dadas las contradicciones inherentes al uso de sevelamer analizadas, se sugiere la aplicación estricta del protocolo precedente para considerar la autorización del tratamiento.

Se recomienda como plazo de los mismos para renovación con reevaluación **cada 3 meses.**

Protocolo de Uso

Se presenta para su uso en comprimidos de 400 mg que deben ingerirse preferentemente con la comidas principales, con una dosis basal de inicio de 800 mg, pudiendo elevarse a 8 – 12 comprimidos diarios de acuerdo a la respuesta terapéutica (descenso de la fosfatemia) y tolerancia al fármaco (alta tasa de trastornos gastrointestinales con dosis crecientes).

Los tratamientos no requieren ser sostenidos de manera indefinida (no se dispone de datos ni experiencia sobre el uso de la droga por más de 12 meses), pudiendo retomarse tratamiento convencional (quelantes cálcicos) cuando se produzca normalización de calcemia y/o fosfatemia.

Medidas generales para disminuir calcemia y fosfatemia (sin utilizar Sevelamer):

- Tiempo de hemodiálisis semanal: mínimo 12 hs.
- Revisar Ca^{++} baño de diálisis (debe ser 2.5 mg/l para disminuir aporte).
- Dieta con 1 -1.2 g/kg proteínas/día (para acotar aporte de fósforo y calcio).
- Utilizar quelantes cálcicos a dosis máxima (se prefiere acetato de Ca^{++} por mejor efecto y menor aporte de Ca^{++} por dosis). ESTOS PUEDEN COMBINARSE CON SEVELAMER.
- Utilizar cursos cortos (3 meses) de hidróxido de Al.
- Optimizar (ó disminuir) uso de Calcitriol o revisar indicación de paratiroidectomía con iPTH persistente > 900 pg/dl.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



THYROGEN® (TSH humana recombinante)

Descripción General de la Tecnología

La rhTSH (tirotropina alfa – Thyrogen®) es una herramienta de diagnóstico adyuvante de los test de tiroglobulina en suero con o sin escaneado I131. Fue desarrollada para su uso en pacientes con cáncer de tiroides bien definido a los que les había sido eliminada la glándula tiroides. Estos pacientes deben tomar suplementos de hormonas tiroideas y someterse a revisiones periódicas para evitar la metástasis del cáncer.

Hasta el lanzamiento de rhTSH, los pacientes debían dejar de tomar sus suplementos hormonales durante entre dos y seis semanas antes de las pruebas (media 40 días). Esta carencia de hormonas tiroideas elevaba el nivel de las hormonas de estimulación tiroidea en la sangre del paciente de forma que la recurrencia en el cáncer o la metástasis podría ser detectada con o sin el escaneado I131 y los test de suero TG, dos métodos comúnmente utilizados para la visualización del cáncer de tiroides.

Esta carencia hormonal, sin embargo, puede causar fatiga, aumento de peso, constipación, letargo, depresión y otros efectos secundarios. Thyrogen es una fuente recombinante externa de TSH humano que puede ser utilizado para cualquiera de estos métodos de escaneado, y evita que los pacientes deban dejar sus suplementos de hormonas tiroideas.

Existe el riesgo de que los test de tiroglobulina en suero o de escaneado I131 estimulados por Thyrogen puedan subestimar el alcance de la enfermedad al no alcanzar índices de estimulación adecuados, dando lugar a fallos en el diagnóstico, o no lograr la prolongación necesaria del efectos terapéuticos de I131. Por este motivo el test de tiroglobulina en suero mediante la abstinencia de hormonas tiroideas continúa siendo la **modalidad standard** de diagnóstico. Los efectos secundarios más comúnmente asociados con Thyrogen (>5%) son el dolor de cabeza y las náuseas.

La sintomatología asociada a suspensión de dosis terapéuticas de T3-T4 se describe en el siguiente cuadro:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



Table 1. Incidence of hypothyroidism symptom during thyroxine withdrawal (modified according to Billewicz)

Frequency range	Symptoms
> 50%	Periorbital swelling Slow movements Cold intolerance Weight increase
20–50%	Slowing of the ankle jerk reflex Decrease in heart rate Constipation Hoarseness Dry skin
< 20%	Diminished sweating Paraesthesia Rough skin Deafness

Requisitos de Solicitud

Para la solicitud de Thyrogen se requerirá:

- historia clínica completa detallando inicio de la enfermedad y momento de la cirugía
- descripción de estudios de seguimiento previo (suspensión hormonal)
- evaluación cardiovascular por cardiólogo de presentar cardiopatía
- evaluación por psiquiatra de presentarse síndrome depresivo o similares
- otras evaluaciones sobre cuadros clínicos concomitantes (fallo renal, gastropatía, etc)

Protocolo de Uso

Thyrogen ® se provee en un kit con 2 ampollas de aplicación diferida para realizar la fijación del fármaco previo al scan.

Las indicaciones del uso pueden dividirse en:

→ Relacionadas al paciente:

Hipopituitarismo

Pacientes con alto riesgo o antecedentes de padecer complicaciones mayores de hipotiroidismo por suspensión de dosis sustitutivas T3-T4, con **riesgo vital** por exacerbación o aparición de lo siguiente:

- Isquemia coronaria
- Fallo renal
- Isquemia cerebral



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



- Depresión mayor
- Debilidad severa
- Gastritis severa que requiera hospitalización

→ Relacionadas a la patología:

Metástasis actuales comprobadas del Ca tiroideo (especialmente en cráneo o columna vertebral) con posibilidad de expansión y compresión neural por estímulo TSH (en supresión de T3-T4) o de expansión en órganos (pulmón, ganglios).

A su vez, el uso de Thyrogen® no está aún validado en:

- Pacientes jóvenes.
- Etapas precoces Ca tiroideo.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



EPO (eritropoyetina humana recombinante)

USO EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Descripción General de la Tecnología

La anemia afecta entre el 60% y el 80% de pacientes con insuficiencia renal crónica, reduce la calidad de vida y es un factor de riesgo de muerte temprana. Las opciones de tratamiento son transfusión de sangre, eritropoyetina (EPO) alfa o beta y darbepoetina alfa.

La eritropoyetina alfa se utiliza tanto en pacientes en hemodiálisis crónica como en pacientes con IRC avanzada en etapa prediálisis. Se presenta en ampollas para inyección subcutánea, usualmente en dosis de 2000, 3000, 40000 y 10000 unidades internacionales (UI). La posología varía entre 1 a 3 aplicaciones por semana de acuerdo a respuesta terapéutica.

Dados los costos de la terapéutica, su uso optimizado fármaco se encuentra en revisión y ajuste permanente.

Recientemente se han defendido los niveles objetivo superiores de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) a partir de datos concluyentes de estudios observacionales. Sin embargo, el nivel objetivo superior puede llevar a trombosis del acceso vascular, fenómenos trombóticos sistémicos e hipertensión arterial en los pacientes en hemodiálisis.

Al respecto, una revisión reciente identificó 16 ensayos en los que estaban incluidos 2512 pacientes. Doce ensayos (673 pacientes) compararon los beneficios de EPO comparada con placebo o ningún tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica. Cuatro ensayos (1839 pacientes) utilizaron específicamente dos dosis de EPO o EPO y ningún tratamiento para estudiar un nivel objetivo de hemoglobina "normal" (Hb 133 g/L) o uno "por debajo de lo normal" (Hb < 120 g/L). Dos de estos estudios también reclutaron a pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardiovascular. Los valores de Hb por debajo de lo normal de 120 g/L (obtenidos con dosis de EPO bajas o ningún tratamiento) se asociaron con una mortalidad más baja comparado con los valores de Hb normales de 133 g/L o más (obtenidos con dosis de EPO elevadas) en la población con enfermedades renales crónicas e insuficiencia cardiovascular (tres ensayos, 1795 pacientes: RR 0,84; IC del 95%: 0,71 a 1,00). Los niveles objetivo inferiores obtenidos con placebo dieron lugar a un mayor riesgo de ataques (cuatro ensayos, 219 pacientes: RR 5,25; IC del 95%: 1,13 a 24,34) comparado con niveles objetivo superiores alcanzados con el tratamiento de EPO. Por último, hubo un riesgo reducido de episodios hipertensivos con niveles inferiores de Hb (Hb < 100 g/L) que se alcanzaron con un placebo comparados con niveles objetivo superiores (Hb > 133 g/L) logrados con EPO (seis ensayos, 387 pacientes: RR 0,50; IC del 95%: 0,33 a 0,76). La calidad de vida no se evaluó adecuadamente en los estudios.

Por otro parte, si bien hay clara evidencia de que el tratamiento con EPO en pacientes en diálisis es altamente efectivo en cuanto a la corrección de la



anemia y la mejoría de la calidad de vida, existe una discusión en cuanto a los beneficios del uso de la EPO en pacientes prediálisis en relación al enlentecimiento en la velocidad del deterioro en la función del riñón. En el punto de vista opuesto, se estima que si la EPO es tan efectiva para los pacientes prediálisis es porque mejora la sensación de bienestar de los mismos, retrasando así el inicio de la diálisis.

Sobre este tema específico se presenta una revisión sistemática reciente. En la misma se incluyeron 15 ensayos (461 participantes). Hubo una mejoría marcada en la hemoglobina (DMP 1,82 g/dL; IC del 95%: 1,35 a 2,28) y el hematocrito (DMP 9,85%, IC del 95%: 8,35 a 11,34) con el tratamiento y una disminución del número de pacientes que requerían transfusiones de sangre (RR 0,32; IC del 95%: 0,12 a 0,83). Los datos de los estudios que informaron la calidad de vida o la capacidad para realizar ejercicios demostraron una mejoría en el grupo de tratamiento. La mayoría de las medidas de progresión de la enfermedad renal no mostraron diferencias estadísticamente significativas. No se identificó un aumento significativo de los efectos adversos.

INDICACIONES DE USO DE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Indicaciones ^{1,2}	Eprex® / Epopen®
Tto de la anemia asociada a IRC (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis	✓
Tto de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis	✓
Tto de la anemia en adultos con que reciben QT para el tto de tumores sólidos	✓
Tto de la anemia en adultos con que reciben QT para el tto de tumores hematológicos ³	✓
Aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación	✓
Disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en adultos sin déficit de hierro antes de la Cx mayor ortopédica electiva	✓

Condiciones basales para optimizar el uso de EPO

Para la adecuada efectividad del fármaco (medida con > niveles de Hb) hay que asegurar un adecuado control o aporte de hierro. El aporte puede realizarse VO, aunque nuevas pautas terapéuticas recomiendan el uso de dosis periódicas de Fe⁺⁺ EV para asegurar carga adecuada. Se mide con ferritinemia (> 200) y % saturación de transferrina (>30%), a evaluar cada 4 meses.

La dosis media en pacientes en situación pre-diálisis ronda los 4000-6000 UI por semana.



Fármaco	Posología
<i>TTº de la anemia en pacientes adultos con IRC</i>	
EPREX® / EOPEN® (epoetina alfa)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrección</i> = HD/pre-diálisis 50 UI/kg 3v/sem. En DP 50 UI/kg 2v/sem • <i>Mantenimiento</i> = HD dosis semanal total 75-300 UI/kg. Pre-diálisis 17-33 UI/kg 3v/sem, dosis máxima 200 UI/kg 3v/sem. En DP, 25-50 UI/kg 2v/sem

Se puede duplicar la dosis si, tras 4 semanas de tratamiento, no se objetiva respuesta. Se considera mala respuesta cuando un paciente ante estas dosis no incrementa en ese lapso su Hb >2 g/dl.

Si se producen incrementos mensuales superiores a los 2 g/dl se recomienda reducir la dosis al 50%.

Debido a la concreta evidencia obtenida de estudios clínicos y revisiones sistemáticas, no se recomienda su continuación en caso de sobrepasar los 12 g/l de Hb, por aumento de la mortalidad y efectos adversos sobre estos niveles. En este caso se reducirá la dosis en un 50% y se seguirá control con Hb mensual. Si ésta persiste >12 g/l a las 8 semanas, se suspenderá la administración de EPO. Se reiniciará el tratamiento con el 50% de la dosis una vez que la hemoglobina descienda por debajo de los 11-12 g/dl.

Tabla 3. Resumen de los estudios con FEE en el tratamiento de la anemia en ERC, que señalan el riesgo de mantener niveles de Hb por encima de 13g/dL

Estudio	Pacientes incluidos	Diseño/objetivo/duración	Resultados
CHOIR (Singh et al, 2006)	N= 1432 MCR no en HD (GFR 15-50 ml/min) Hb basal media 10.1 g/dL	Abierto-aleatorizado Epoetina alfa para mantener la Hb alta (13.5 g/dL) vs Hb baja (11.3 g/dL) Duración media 16 meses (ensayo parado prematuramente)	Muerte + IM + hospitalización por ICC o ictus Hb alta= 125 (17.5%) Hb baja= 97 (13.5%) (HR 1.34; p= 0.03)
CREATE (Drueke et al, 2006)	N= 603 MCR no en HD (GFR 15-35 ml/min) Hb basal media 11.6 g/dL	Abierto-aleatorizado Epoetina alfa para mantener la Hb alta (13.5-15 g/dL) vs Hb baja (10.5-11.5 g/dL) Duración 3 años	Muerte por cualquier causa Hb alta= 31 Hb baja= 21 (HR 0.66; p= 0.014)

ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; GFR: filtración glomerular; Hb: hemoglobina; IM: infarto de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva



USO EN ONCOHEMATOLOGÍA

Descripción General de la Tecnología

La eritropoyetina humana recombinante se indica para el tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia como tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión sanguínea.

Las indicaciones, dosis ideal y la pauta de administración de EPO para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer ha intentado establecerse en los últimos años.

Tabla IV. Indicaciones y posología autorizadas en pacientes con anemia y cáncer

Fármaco	Indicaciones y Posología
EPREX® / EOPEN® (epoetina alfa)	Tratamiento de la anemia y disminución de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben QT para el tto de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. Dosis inicial: 150 UI/kg-3v/sem ó 450 UI/kg- sem. Vía admón.: SC

La posología inicial recomendada se sitúa en las 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana (media para pacientes de 60 kg = **30.000 UI/sem aprox**). Se han usado otras pautas de administración de rHuEPO, y un estudio reciente ha demostrado la eficacia y tolerabilidad de la administración de ésta en **dosis única semanal de 40.000 UI**.

Se puede duplicar la dosis si, tras 4 semanas de tratamiento, no se objetiva respuesta. Se considera mala respuesta cuando un paciente ante estas dosis no incrementa en ese lapso su Hb >2 g/dl. Si luego de 2 cursos de tratamiento (8 semanas) o de producirse descensos de hemoglobina superiores a 1 g/dl con el primer ciclo de quimioterapia **no se recomienda continuar con el tratamiento**.

Si se producen incrementos mensuales superiores a los 2 g/dl se recomienda **reducir la dosis al 50%**.

El tratamiento debe mantenerse hasta 3 semanas de haber terminado la quimioterapia y **no se recomienda su continuación en caso de sobrepasar los 12 g/l de hemoglobina**. En este último caso **se reiniciará el tratamiento**



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



con el 50% de la dosis una vez que la hemoglobina descienda por debajo de los 11-12 g/dl.

Al igual que en la anemia de la insuficiencia renal, cuando se usa rHuEPO hay que **asegurar un control o aporte de hierro**. Se mide con ferritinemia (> 200) y % saturación de transferrina ($>30\%$), a evaluar cada 4 meses.

Las **tasas de respuesta informadas varían del 32 al 85%** probablemente como reflejo de los diferentes criterios usados para definir la respuesta.

El alto costo de este tratamiento hace deseable establecer unos criterios predictivos. Sin embargo, no se ha podido determinar un modo seguro de predecir la respuesta antes de iniciar el tratamiento. Quizás el mejor criterio de baja probabilidad de respuesta sea una subida de la Hb menor de 0,5 g/dl a las dos semanas junto a un nivel de EPO sérico > 100 U/l.

Los **efectos secundarios** parecen iguales que en la población renal y por ello van asociados a excesivos aumentos de la hemoglobina (**hipertensión arterial, eventos trombóticos**). No se ha establecido una asociación clara en el riesgo de progresión tumoral, aunque diferentes estudios han mostrado mayor mortalidad en el grupo de pacientes bajo tratamiento con EPO (quizás debido a mala randomización inicial).

La eritropoyetina (EPO) reduce las transfusiones en los pacientes anémicos con cáncer, pero **aumentan el riesgo de complicaciones trombóticas**. No se sabe si ejerce algún efecto sobre la supervivencia.

La transfusión de sangre es una opción de tratamiento para la anemia grave (nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dl) relacionada con cáncer. Una revisión Cochrane (2005) mostró pruebas consistentes de que la administración de **EPO reduce el riesgo de las transfusiones de sangre y el número de unidades transfundidas en pacientes anémicos con cáncer**. La calidad de vida podría mejorar después del tratamiento con EPO. Sin embargo, el riesgo de complicaciones trombóticas aumenta y **siguen existiendo dudas sobre el modo en que el control tumoral y la supervivencia se ven afectados por EPO** (si de hecho ejercen algún efecto).



Tabla 2. Resumen de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas para el tratamiento de la anemia en cáncer asociada a la quimioterapia

Recomendaciones	SEOM 2007	EORTC 2006	ASCO/ASH 2007
Objetivos del tratamiento con FEE	Mejorar la calidad de vida y disminuir las transfusiones	Mejorar la calidad de vida y prevenir las transfusiones	Aumentar la Hb plasmática y disminuir las transfusiones
Hb inicial	< 11 g/dL	9 a 11 g/dL	≤ 10 g/dL
Hb objetivo	12 g/dL sin superar 13 g/dL	De 12 g/dL a 13 g/dL	12 g/dL
Conducta frente no respuesta	No se recomienda escalar la dosis	No se recomienda escalar la dosis	Escalar la dosis si no respuesta entre 4 y 8 semanas
Tratamiento con FEE de anemia por cáncer sin quimioterapia	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda Se puede considerar en los SMD
Suplementos de hierro	No rutinarios, sólo si la ferritina es < 100µg/L y el IST es <20%	Evidencia nivel II de mejora de respuesta con hierro IV	Cuando sea necesario pueden ser útiles para disminuir los requerimientos de FEE i mejorar la respuesta
Seguridad: supervivencia	No hay evidencia de impacto en las condiciones de uso recomendadas	No hay evidencia suficiente para evaluar el impacto positivo o negativo	No hay evidencia de impacto en las condiciones de uso recomendadas

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; EORTC :European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ASCO/ASH :American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology; IST: índice de saturación de transferrina; SMD: síndrome mielodisplásico

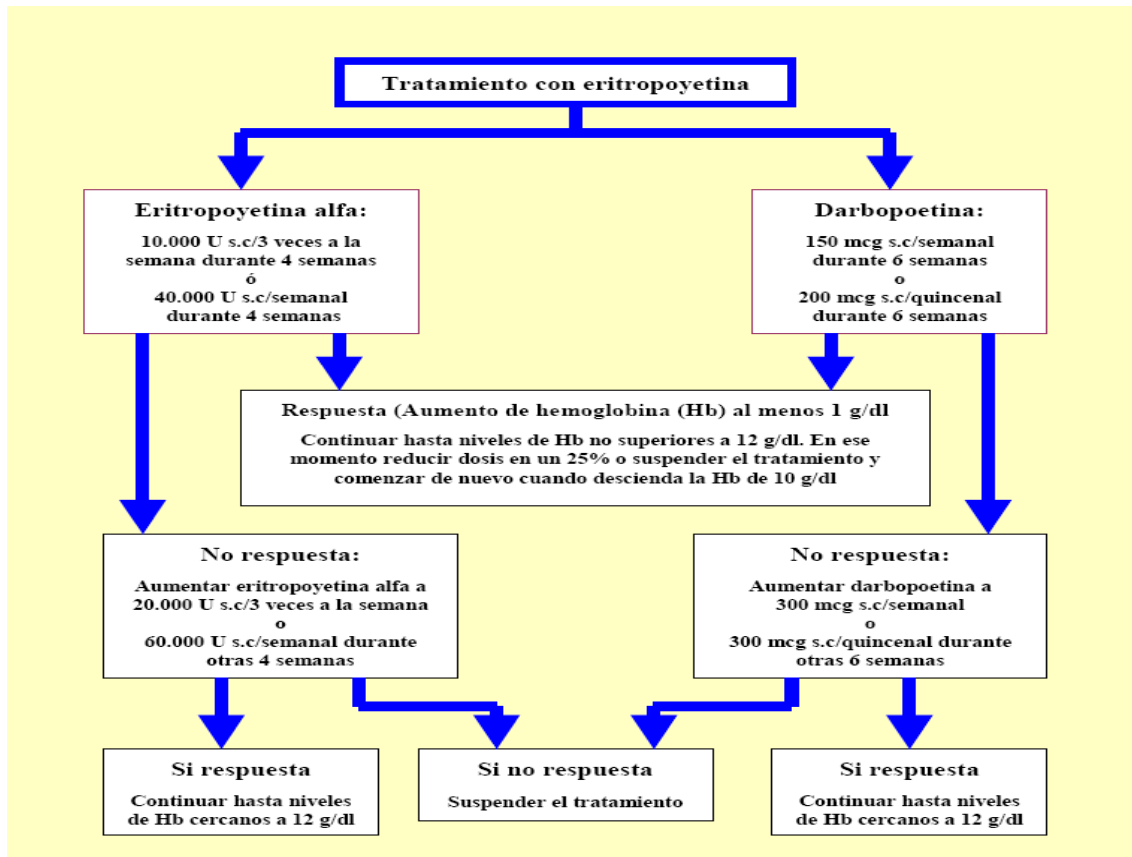
Hay pruebas consistentes de que la administración de EPO reduce el riesgo relativo de transfusión de sangre y el número de unidades transfundidas en los pacientes con cáncer. Para los pacientes con un valor inicial de hemoglobina inferior a 12 g/dl (anemia leve), existen pruebas sólidas de que EPO mejora la respuesta hematológica. La evidencia sugiere que EPO puede mejorar la calidad de vida (CdV). Sin embargo, existen pruebas sólidas de que EPO aumenta el riesgo relativo de complicaciones tromboembólicas. Existen dudas sobre el modo en que la respuesta tumoral y la supervivencia general se ven afectadas por epo/darbepo (si de hecho ejerce algún efecto).

Por lo tanto no habría en general datos convincentes para apoyar el uso de EPO y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes oncológicos. Su uso puede lograr una disminución de las necesidades de transfusión de glóbulos rojos y mantener los niveles de hemoglobina objetivo, aunque esta respuesta no afecta de manera significativa la supervivencia ni tiene impacto global en la mortalidad. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, el uso de EPO tiene que ser estrictamente evaluado frente a cualquier posible riesgo de mayor mortalidad por eventos colaterales adversos.

EPO en Hematología

Similar contexto a la aplicación oncológica, especialmente en casos de síndromes mielodisplásicos con anemia como principal manifestación:

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN ONCOHEMATOLOGÍA:



Sobre el uso en hematología, se registran importantes tasas de respuesta eritroide principalmente en los estudios más recientes que utilizaron scores como IWG para definir la respuesta. Con el uso de la selección de pacientes estandarizados y métodos específicos de evaluación de respuesta, la epoetina alfa y darbopoetina alfa muestran tasas de respuesta eritroide comparable en pacientes con MDS, con una dosis requerida de hasta 30000 – 40000 UI semanales.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



MIRCERA® (metoxipolietilenglicol beta EPO)

Evaluación de la Tecnología

Fármaco:

Metoxi-polietilenglicol-beta EPO

Principal Indicación: Tratamiento de la anemia asociada a la IRC.

Presentaciones disponibles en el mercado:

- 50 mcg/0,3 mL en jeringa precargada
- 75 mcg/0,3 mL en jeringa precargada
- 100 mcg/0,3 mL en jeringa precargada
- 150 mcg/0,3 mL en jeringa precargada
- 200 mcg/0,3 mL en jeringa precargada
- 250 mcg/0,3 mL en jeringa precargada

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Epoetin beta metoxipolietilenglicol estimula la eritropoyesis al interactuar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares. La metoxipolietilenglicol epoetina beta, 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. La masa molecular media es de aproximadamente de 60 kDa, de la que el componente proteínico más el componente glucídico representan aproximadamente 30 kDa.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

EMEA: Mayo 2007. Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica.

FDA: Noviembre 2007. Anemia asociada a la IRC. No está indicada para la anemia de pacientes debido a la terapia anticancerosa.

El tratamiento se halla extendido para aplicación en pacientes en etapa prediálisis (IRC IV) y diálisis (IRCTerminal). El uso en pacientes trasplantados está informado en series de casos con buena respuesta terapéutica pero sin información adicional sobre bioseguridad.

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 agente estimulador de eritropoyesis:
La dosis inicial recomendada es de 0,6 microgramos/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 1,0 g/dl durante un mes y realizar incrementos posteriores del 25 % respecto a la dosis anterior 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.

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

→ Pacientes tratados actualmente con un AEE:

Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a Epoetin beta metoxipolietilenglicol. La dosis inicial de metoxipolietilenglicol epoetina beta se basará en la dosis semanal previa calculada de epoetina alfa en el momento del cambio.

Dosis semanal previa de epoetina (UI/semana)	Dosis de Epoetin beta metoxipolietilenglicol (mcg/mes)
<8.000	120
8.000-16.000	200
>16.000	360



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



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.

Farmacocinética.

La farmacocinética de Epoetin beta metoxipolietilenglicol se estudió en voluntarios sanos y en pacientes anémicos con IRC, incluyendo algunos dializados y otros no dializados.

Las concentraciones séricas máximas de Epoetin beta metoxipolietilenglicol:

- 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 Epoetin beta metoxipolietilenglicol 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.

Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el mercado farmacéutico

En la actualidad se dispone de otro agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) en el mercado: Epoetina alfa (en sus diferentes nombres comerciales). Este fármaco se encuentra en uso desde hace más de 20 años, mostrando una respuesta adecuada para la resolución de la anemia en la insuficiencia renal crónica y en otras patologías en las cuales la anemia se presenta como signo secundario (ej: hematooncología).

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Durante el desarrollo clínico Epoetin beta metoxipolietilenglicol se ha evaluado en 11 ensayos clínicos en fases II y III, tanto en pacientes naive 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 IV ó SC.

Se han realizado 6 estudios pivotaes en fase III: 2 estudios de corrección en pacientes naive (ARCTOS Y AMICUS) y 4 estudios de mantenimiento en pacientes en diálisis (estudios MÁXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA).



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



Todos los estudios tuvieron la misma metodología: estudios randomizados, 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 1 g/dL) durante el periodo de screening.

La mayor parte de los pacientes recibieron suplementos de hierro de acuerdo con la práctica de cada centro y los protocolos individuales del estudio.

Resultados de los ensayos clínicos

→ Estudios de corrección:

La variable primaria en los estudios de corrección fue la tasa de respuesta definida como un incremento en la hemoglobina igual a 1 g/dL y una hemoglobina igual a 11 g/dL desde el inicio hasta el momento de evaluación. En los estudios de corrección esta variable se analizó en la población “por intención de tratar”.

El porcentaje de pacientes con Hb > 13 g/dL fue superior durante los primeros 4 meses con la terapia alternativa en el estudio BA16736, invirtiéndose la tendencia en el 5° y 6° en el brazo de Epoetin beta metoxipolietilenglicol. En el estudio BA16738 el porcentaje de pacientes con Hb >13 g/dL fue superior en los grupos comparadores, invirtiéndose la tendencia en el brazo de Epoetin beta metoxipolietilenglicol a partir del 5° mes.

En los dos estudios de corrección la mediana de tiempo hasta la respuesta fue estadísticamente superior en el caso de Epoetin beta metoxipolietilenglicol: En el estudio BA16736 la mediana fue de 57 días para Epoetin beta metoxipolietilenglicol y 31 días para la epoetina, y en el estudio BA16738 de 43 días para Epoetin beta metoxipolietilenglicol frente a 29 días para darbepoetina. El número de transfusiones fue bajo y comparable en ambos grupos de ambos estudios.

La variable de eficacia primaria en los estudios de mantenimiento fue el cambio en la concentración media de hemoglobina entre los periodos basal y el periodo de evaluación. En los estudios de mantenimiento el objetivo fue demostrar la no-inferioridad de la nueva molécula con respecto a la terapia anterior, por lo que la variable principal se evaluó mediante análisis por protocolo.

Se consideró que se cumplían criterios de no-inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% era superior a $-0,75$ g/dL. El cambio en la concentración de hemoglobina entre los periodos basales y de evaluación fue comparable entre las ramas de tratamiento en cada uno de los cuatro estudios. Los diferentes regímenes de Epoetin beta metoxipolietilenglicol fueron equiparables en sus efectos sobre la concentración de Hb.

→ Variables de eficacia secundarias:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



Niveles de hemoglobina:

Entre el 66 % y el 76% de los pacientes mantuvieron concentraciones de ± 1 g/dL de hemoglobina en el periodo de mantenimiento con respecto al basal. Estos porcentajes fueron similares entre los grupos. Los resultados en el análisis por intención de tratar y en el análisis por protocolo fueron similares.

El porcentaje de pacientes que presentaron una Hb > 14 g/dL fue superior en los pacientes en tratamiento con Epoetin beta metoxipolietilenglicol, con respecto a los comparadores. Dividiendo estos resultados por periodos se observó que la diferencia era más acusada durante el periodo de titulación de dosis con respecto al periodo de evaluación-seguridad.

En todos los estudios durante el periodo de titulación de dosis este porcentaje fue más del doble en la rama de tratamiento con Epoetin beta metoxipolietilenglicol cada 2 semanas que en los respectivos comparadores. Estas diferencias se redujeron en el periodo posterior de evaluación. La tabla 4 resume el porcentaje de pacientes con una hemoglobina superior a 14 g/dL en los estudios de mantenimiento.

Con respecto al número de transfusiones, en total entre el 6% y el 12% de los pacientes en el grupo de Epoetin beta metoxipolietilenglicol y entre un 8 y un 11% de los pacientes en los grupos comparadores recibieron transfusiones sanguíneas.

Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

➔ Validez interna: Limitaciones de diseño y/o comentarios.

Los estudios fueron abiertos. El análisis elegido para los estudios de corrección (intención de tratar) y mantenimiento (per protocolo) fue adecuado. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a características basales. Se excluyeron pacientes en edad pediátrica

En total 2737 pacientes con IRC incluyendo aquellos en diálisis y en prediálisis fueron incluidos en los estudios en fase II y III de los cuales 1789 pacientes recibieron Epoetin beta metoxipolietilenglicol y 948 fueron tratados con los comparadores. Todos los pacientes tuvieron una edad igual o superior a 18 años. Se realizaron tanto estudios de corrección en pacientes naive cuya Hb basal en el inicio oscilaba entre 8-11 g/dL, y estudios de mantenimiento en los que se realizó el cambio desde otro estimulante de la eritropoyesis, : epoetinas alfa o beta o darbepoetina. Se incluyó a pacientes tanto en diálisis como en prediálisis, con diferentes regímenes de administración, por vía IV o SC. Los resultados en general son aplicables a la práctica clínica habitual

➔ Validez externa: Relevancia clínica de los resultados:

Epoetin beta metoxipolietilenglicol es eficaz en la corrección de la anemia, aunque la mediana de tiempo requerida para obtener las concentraciones objetivo fue significativamente superior con respecto a sus comparadores. Por otra parte el porcentaje de pacientes con concentraciones superiores a 14 g/dL fue mayor con Epoetin beta metoxipolietilenglicol que con los comparadores. Esto puede estar en relación el tiempo de consecución de las concentraciones, que al ser más prolongado podría llevar a incrementos excesivos de dosis durante la fase de titulación.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



Teniendo en cuenta que la guía actualizada en 2007 de la National Kidney Foundation recomienda una concentración de Hb objetivo para pacientes en entre 11 g/dL y 12 g/dL sin superar los 13 g/dL. Una concentración 14 g/ dL se consideraría excesiva.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Descripción de los efectos adversos más significativos (frecuencia o gravedad)

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 pivotaes en fase III. 1789 pacientes recibieron Epoetin beta metoxipolietilenglicol y 948 recibieron un comparador de referencia. La mayoría de estos pacientes participaron en los 4 estudios de mantenimiento (76% y 78% para Epoetin beta metoxipolietilenglicol 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.

Referencia: Informe EPAR de la Agencia Europea de Medicamentos		
. Efecto adverso (EA)	Mircera (N=1789)	Comparador N=948)
-Cualquier EA	1589 (88.8%)	862 (90,9 %)
-EA serio	660 (36.9%)	383 (40.4%)
-EA severo	563 (31.5%)	301 (31.8%)
-EA que suponga retirada	45 (2.5%)	17 (1.8%)
-EA relacionado con tratamiento	108 (6.0%)	33 (3.5%)
-Abandonos (incluyendo muerte)	399 (22,3%)	146 (15.4%)
-Muerte	126 (7.0%)	58 (6.1%)

El número de abandonos es más alto en el grupo de Epoetin beta metoxipolietilenglicol, aunque este número más elevado se debió a causas no relacionadas con la seguridad del tratamiento (14 % en el grupo de Epoetin beta metoxipolietilenglicol 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.

Entre los efectos adversos más comunes, el principal 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 Epoetin 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%).



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



Efecto adverso (EA)	Mircera (N=1789)	Comparador (N=948)
-Hipertensión	239 (13%)	131 (14%)
-Diarrea	189 (11%)	106 (11%)
-Nasofaringitis	194 (11%)	93 (10%)
-dolorde cabeza	167 (9%)	85 (9%)
-Infección del TRS	154 (9%)	76 (8%)
-Espasmos musculares	135 (8%)	70 (7%)
-Hipotensión	147 (8%)	53 (6%)
-Sobrecarga hídrica	120 (7%)	62 (7%)
-Catarro	110 (6%)	51 (5%)
-Vómitos	98 (5%)	60 (6%)
-ITU	93 (5%)	55 (6%)
-Dolor de espalda	100 (6%)	47 (5%)
-Dolor en una extremidad	92 (5%)	55 (6%)

La frecuencia de acontecimientos adversos serios fue del 37% y del 40% en los grupos Epoetin 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 Epoetin beta metoxipolietilenglicol fue la hemorragia digestiva alta: 2,1 % para Epoetin 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 Epoetin 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 Marcera ® y comparador respectivamente.

Se observaron 9 casos de embolismo pulmonar en el grupo de Epoetin beta metoxi polietilenglicol y ninguno en el grupo placebo.

Hay un efecto sobre el recuento plaquetario que 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 Epoetin beta metoxipolietilenglicol presentó un descenso marcado, definido como una reducción de al menos el 30%.

El número de muertes fue del 7% para el grupo de Epoetin beta metoxi polietilenglicol y del 6% para el grupo comparador. La causa de muerte más frecuente fue la insuficiencia cardíaca, que ocurrió en el 0,8% de los pacientes en cada grupo. Dos muertes fueron relacionadas con los tratamientos:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



insuficiencia cardiaca y sepsis. El resto de los fallecimientos no se consideró relacionado con los tratamientos.

Mortalidad y niveles de Hb

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 Epoetin 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.

El estudio CREATE 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 randomizaron 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. Aunque las diferencias en la variable primaria y en la mortalidad o en la muerte por causa cardiovascular no fueron significativas se observó una tendencia a favor del grupo con la hemoglobina entre 10,5 – 11,5 g/dL.

En el estudio CHOIR se randomizaron 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 Hgb presentó un riesgo superior de presentar alguno de los efectos adversos incluido en la variable primaria: Hazard Ratio: 1,34 (IC al 95% 1,03 – 1,74)

Un meta-análisis posterior 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. 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.

Precauciones de empleo en casos especiales



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



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%.

Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos anti eritropoyetínicos 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 debería cambiarse su tratamiento a MIRCERA®.

Concentración de hemoglobina

En pacientes con enfermedad renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder 12 g/dl durante un periodo de tiempo prolongado.

Vigilancia de la presión arterial

Como ocurre con otros AEE, puede elevarse durante el tratamiento y ello debe valorarse adecuadamente.

CONCLUSIONES

Epoetin beta metoxipolietilenglicol ha demostrado eficacia en la corrección de la anemia en pacientes naive no tratados previamente con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y no inferioridad con respecto a los AEE disponibles en el mercado en el mantenimiento de los niveles de Hb actualmente aceptados. En el desarrollo clínico se ha incluido un número elevado de pacientes en varios estudios que han evaluado tanto la administración SC como IV en pacientes en diálisis o en prediálisis. El diseño de los estudios fue adecuado, y como criterios de exclusión destacan los pacientes menores de 18 años. No está comprobado en estudios clínicos su efectividad y/o efectos adversos en pacientes trasplantados o neoplásicos.

Basándose en que Epoetin beta metoxipolietilenglicol no incluye todas las indicaciones de EPO alfa convencional no necesariamente supondrá un mejor manejo de la anemia.

Con respecto a sus comparadores Epoetin beta metoxipolietilenglicol puede presentar como principal ventaja un menor número de administraciones en diálisis (2 a 1 vez por mes) y una vez al mes en pacientes no en diálisis.

Si bien la comodidad posológica de 1-2 administraciones mensuales (en comparación con el rango de 4 – 12 aplicaciones con EPO alfa) puede resultar una ventaja, la administración mensual también puede estar sujeta a posibles confusiones en la fecha de administración y/o potenciales duplicidades/omisiones de dosificación principalmente por ser un fármaco de uso común en personas de edad y fundamentalmente por los datos sobre seguridad expuestos, con el potencial riesgo de efectos adversos.

Epoetin beta metoxipolietilenglicol tiene el inconveniente de tardar un tiempo más prolongado en alcanzar las concentraciones objetivo. El porcentaje de pacientes que alcanza concentraciones superiores a las recomendadas (por encima de 13 g/dL) es superior para Epoetin beta metoxipolietilenglicol, siendo esta diferencia superior en la fase de titulación de dosis que en la fase de



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



mantenimiento de los ensayos clínicos. Un meta-análisis ha asociado un nivel objetivo de la concentración de Hb superior a 13 g/dL con un aumento de la mortalidad y de los eventos cardiovasculares (aunque no existen estudios que evalúen como variable primaria la mortalidad con Epoetin beta metoxipolietilenglicol).

De acuerdo a los valores disponibles de mercado no existen estudios que avalen la superioridad (sino en sentido contrario) del fármaco en relación a una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual con EPO alfa, a excepción de la comodidad posológica.

Una alternativa posible es que el medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Si bien no aporta ninguna mejora validada en la relación coste-efectividad, la potencial incorporación del fármaco en sistemáticas diferenciales sobre procedimientos de compra (en desarrollo) podría suponer ventajas en la gestión.

Resumen de la Evidencia

MIRCERA® (metoxipolietilenglicol epoetin beta) no ha demostrado ser superior en su efecto clínico primario (elevación de niveles de Hgb) a eritropoyetina alfa, que se considerará como la opción inicial de tratamiento en todos los casos.

El beneficio que aportaría MIRCERA® se halla en relación a una mayor comodidad posológica en su frecuencia de administración. Sin embargo el impacto de este beneficio no ha sido valorado hasta el momento en condiciones de estudios validados (ej: mediciones de preferencia revelada, evaluaciones de impacto en calidad de vida relacionada con la salud). A su vez, la administración en intervalos más prolongados conlleva el riesgo potencial de omisión o superposición de dosis.

Dada la estructura actual de costos de mercado, la opción de este fármaco resulta desventajosa desde el análisis general de costo-minimización o costo-efectividad.

Requisitos de Solicitud

Como consideraciones excepcionales, podrá evaluarse la aplicación del fármaco como una opción terapéutica (de acuerdo a historia clínica detallada y datos accesorios que se consideren relevantes), en las siguientes condiciones clínicas:

- fracaso documentado (correlación entre analítica y dosis) en el tratamiento inicial con eritropoyetina alfa
- patologías que requieran administración frecuente de drogas por inyecciones SC o IV múltiples (ej: regímenes de insulina ≥ 4 aplicaciones diarias)
- pacientes con anticoagulación con fenómenos hemorrágicos locales severos por administración frecuente de medicación vía SC



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



De considerarse apropiada la provisión del fármaco, la autorización requerirá de los siguientes parámetros:

- hemograma completo al inicio del tratamiento y actualización en forma mensual para ajustar las dosis administradas
- analítica para evaluar la corrección adecuada de niveles de Fe++ (funcional y de depósito) al igual que para otros AEE al inicio del tratamiento y cada 4 meses (% saturación de transferrina $\geq 20\%$ y ferritinemia ≥ 100 mcg/l).



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



BOMBA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA

Descripción General de la Tecnología

El tratamiento mediante la infusión subcutánea continua de insulina se recomienda como opción terapéutica en adultos y niños mayores de 12 años con diabetes mellitus tipo 1, en los que los intentos por llegar a niveles deseados de HbA1c utilizando múltiples inyecciones diarias (MDI) producen hipoglucemias incapacitantes, definida como la aparición repetida e imprevisible de episodios de hipoglucemia que provocan ansiedad persistente ante el temor de la recurrencia y se asocian con un efecto adverso significativo sobre la calidad de vida, ó en aquellos pacientes en que los niveles de HbA1c se han mantenido altos (8,5% o superior) a pesar del tratamiento optimizado MDI (incluyendo el uso de análogos de la insulina de acción prolongada como la glargina) y a pesar de un alto nivel de cuidados integrales (que incluyen la asistencia médica, nutricional, y sobre la actividad física).

Se recomienda que la terapia con CSII sea iniciada por un equipo de especialistas entrenados, que debería contar normalmente con un médico experimentado en este tipo de tecnologías, una enfermera especializada en diabetes y un/a nutricionista. Los equipos especializados deberían ofrecer programas estructurados de educación y asesoramiento sobre la dieta, el estilo de vida y el ejercicio adecuado para las personas con CSII.

Una vez iniciada la terapia con CSII, sólo debe ser continuada si se produce una mejoría sostenida del control glucémico, evidenciada por una caída en los niveles de HbA1c, y una disminución sostenida de la tasa de episodios hipoglucémicos. Los objetivos adecuados deben ser decididos por el médico responsable, en discusión con la persona que recibe el tratamiento o su cuidador.

CSII resulta costo efectivo cuando los niveles de base de HbA1c superan el 9% en términos de complicaciones a largo plazo evitadas.

Para la elaboración de las presentes conclusiones y recomendaciones se parte de un cuerpo de evidencias aceptadas y validadas por la comunidad científica internacional (que como tales no fueron cuestionadas), referidas a la conveniencia del tratamiento intensivo, optimizado y precoz en la Diabetes Mellitus Insulinodependiente para la prevención de complicaciones (N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86) y a los mejores resultados obtenidos en términos de eficacia por los nuevos análogos de la insulina (Glargina y Lispro) respecto a las insulinas clásicas en pacientes diabéticos tipo 1 (The clinical effectiveness and cost effectiveness of long acting insulin analogues for diabetes <http://guidance.nice.org.uk/TA53>). Sobre esta base, se analizan los artículos que resultaron de las búsquedas de evidencia realizadas.

La mayoría de los estudios analizados, si bien son Ensayos Clínicos Controlados y Randomizados, incluyen números bajos de participantes y el seguimiento es de corta duración. Además presentan gran heterogeneidad en las intervenciones: si



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



bien todos comparan el tratamiento mediante Infusión Subcutánea Continua de Insulina (CSII) vs el tratamiento optimizado con Múltiples Dosis de Insulina (MDI), los regímenes y los tipos de insulina varían de un estudio a otro lo que dificulta la elaboración de conclusiones.

De los estudios que presentan mejores resultados para CSII, la mayoría se comparan con MDI basados en regímenes de insulina NPH+corriente, o MDI sin automonitoreo o MDI sin una descripción clara del régimen o el tipo de insulina. La mayoría de los estudios que comparan CSII con MDI basados en análogos de la insulina, con regímenes claramente optimizados, intensivos y automonitoreados en general no presentan diferencias de resultados entre ambas opciones excepto en las evaluaciones de satisfacción de los usuarios y de costos (a favor y en contra de CSII respectivamente). Esto incluye también a las mujeres embarazadas, en las que el tratamiento con CSII no es superior a MDI en términos de control glucémico, prevención de hipoglucemias y resultados perinatales.

Conclusiones y Recomendaciones

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que de los estudios analizados no surgen evidencias claras a favor o en contra del método en cuestión (CSII), consideramos adecuadas como parámetro las siguientes **recomendaciones para el uso de infusión subcutánea continua de insulina** en pacientes adultos, con diabetes tipo 1 que presenten:

-hipoglucemias incapacitantes, definidas como la aparición repetida e imprevisible de episodios de hipoglucemia que provocan ansiedad persistente ante el temor de la recurrencia y se asocian con un efecto adverso significativo sobre la calidad de vida;

-niveles de HbA1c persistentemente altos (8,5% o superior) a pesar del tratamiento optimizado MDI (incluyendo el uso de análogos de la insulina de acción prolongada como la glargina) y a pesar de un alto nivel de cuidados integrales (que incluyen la asistencia médica, nutricional y programa de actividad física adecuadamente detallados por un equipo acreditado en este enfoque).

Las mismas consideraciones sobre CSII se aplican para pacientes diagnosticados de diabetes tipo I:

- que hayan completado un programa educativo sobre el cuidado en la diabetes.
- que se hayan mantenido, **al menos seis meses** antes de adoptar la bomba, en un programa de inyecciones múltiples, como mínimo tres diarias, con autoajustes frecuentes de la dosis de insulina y hayan utilizado regímenes basados en análogos de la insulina.
- que acrediten una frecuencia media de cuatro autocontroles diarios de glucemia **durante los dos meses previos a la adopción de la bomba.**



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



-que, manteniéndose en régimen de inyecciones múltiples y a pesar de un alto grado de cuidados integrales (que incluyen la asistencia médica, nutricional, y sobre la actividad física) experimenten alguna de las siguientes circunstancias:

- a. Hemoglobina glucosilada $>8,5\%$ persistente
- b. Historia de hipoglucemias incapacitantes, definidas como la aparición repetida e imprevisible de episodios de hipoglucemia que provocan ansiedad persistente ante el temor de la recurrencia y se asocian con un efecto adverso significativo sobre la calidad de vida.
- c. Amplias variaciones en la glucemia preprandial.
- d. Fenómeno del alba con glucemias que superen los 200 mg/dl.
- e. Historia de desviaciones glucémicas severas.

Sobre lo expuesto, podrían proponerse la siguiente serie de requisitos para solicitud de ingreso de pacientes DM tipo 1 a CSII, a completarse de manera ordenada y consistente por el médico prescriptor:

- Definición precisa sobre el tipo de diabetes y su estadio evolutivo.
- Historia clínica completa con referencia a episodios destacables de la patología desde el diagnóstico a la fecha
- Tratamiento farmacológico instituido consignando tipo, dosis y duración de las distintas alternativas terapéuticas, y correlación de las mismas con los controles glucémicos referidos
- Adhesión a conductas terapéuticas complementarias (ej: dieta, ejercicio, hábitos, psicoterapia, etc)
- Opinión del profesional y del paciente sobre la asimilación de la educación diabetológica recibida y grado de conocimiento de la patología
- Copia de registro de los automonitoreos en al menos los últimos 2 meses
- Otros parámetros bioquímicos de los últimos 6 meses disponibles y referenciados a la terapéutica utilizada (HbA1c, fructosamina)
- Informes de estudios o tests que valoren potenciales o reales lesiones de órgano diana (fondo de ojo, microalbuminuria, clearance de creatinina, tests de disautonomía o polineuropatía).

LA PRESENTE REVISIÓN NO INCLUYE LA CONSIDERACIÓN DE LA BOMBA CON SENSOR PERMANENTE DE GLUCEMIA (“INTELIGENTE”), LA CUAL SE ENCUENTRA FUERA DE LA COBERTURA DE LA OBRA SOCIAL POR NO HABERSE ENCONTRADO EVIDENCIA SUFICIENTE SOBRE SU SEGURIDAD, EFECTOS SOBRE LA SOBREVIVENCIA Y RESULTADOS EN LOS PACIENTES NI TAMPOCO SER CONSISTENTE Y FAVORABLE EN EL BALANCE COSTO EFECTIVIDAD.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud



PRADAXA ® (Dabigatran)

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA NO VALVULAR

1- El tratamiento validado por IAPOS para la prevención de complicaciones tromboembólicas de la Fibrilación Auricular crónica es el uso de antagonistas de la vitamina K (Warfarina o Acenocumarol).

2- Condiciones a tener presente para la autorización del uso de nuevos antitrombóticos: DABIGATRAN

A) Complicaciones hemorrágicas documentadas con el uso previo de dicumarínicos.

B) Contraindicaciones absolutas para el uso de dicumarínicos o dificultades para lograr un adecuado rango de anticoagulación con dicumarínicos a lo largo del tiempo determinado por opinión de Hematólogo en forma expresa.

C) Adjuntar Historia clínica completa con Score de riesgo CHADS 2 detallado y ECG actualizado.