

## Noticias terapéuticas y de prescripción

### Eritropoyetinas: un motivo más para aprender inglés.

Hace ya tiempo que venimos comentando noticias aparecidas en los medios especializados, sobre la seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Un asunto que resulta preocupante, por cuanto estas no solo se dan en el contexto del empleo ilícito o fuera de indicación, sino que concierne a indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Los ensayos clínicos más recientes (muchos no publicados), generan cuanto menos reparos sobre su relación beneficio/riesgo en determinadas situaciones clínicas, con especial relevancia en el caso de los pacientes oncológicos, donde ya habían dado lugar a intervenciones sucesivas de las agencias reguladoras de algunos países<sup>1,2,3</sup>.

La primera indicación autorizada para los AEE se produce en 1989 para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Fue en 1993 cuando se amplió su indicación para tratar los estados de anemia inducidos por la quimioterapia, aumentar los niveles de hemoglobina (Hb), disminuir la necesidad de transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

En España contamos actualmente con varias opciones terapéuticas: la *eritropoyetina alfa* (Eprex® y Epopen®), la *eritropoyetina beta* (NeoRecormon®), la *eritropoyetina delta* (Dynepo®) y la *darbepoetina alfa* (Aranesp®). Todas excepto la eritropoyetina delta, cuentan con estas dos indicaciones. La administración sanitaria en nuestro país decidió restringir su empleo al ámbito hospitalario (medicamento de uso hospitalario) de forma que su prescripción y seguimiento se realizara por médicos especialistas y su dispensación a través de unidades de pacientes externos de los servicios de farmacia de los hospitales.

Desde su aprobación han suscitado dudas sobre un posible incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y la posibilidad de que su interacción con receptores en determinados tipos de células cancerosas (mama y cuello de útero) pudiera estimular la proliferación celular y la progresión del tumor.

Es la FDA la que en el año 2004, a la vista de los resultados del ensayo BEST suspendido anticipadamente y el publicado por Henke y cols. ([Lancet 2003; 362:1255-60](#)), da los primeros pasos para establecer la seguridad de los AEE, recomendando que se incorporen variables de seguridad en los futuros ensayos clínicos.

En enero de 2007 Amgen y la FDA remiten una carta a los profesionales advirtiendo que Aranesp® no disminuye las necesidades transfusionales o la fatiga en pacientes con cáncer que presentan anemia no inducida por la quimioterapia. En mayo de 2007, el Comité Asesor de Oncología revisa cuatro nuevos ensayos (DAHANCA 10, 2000-0161, EPO-CAN-20 y 2001-0103) llegando a la conclusión de que los pacientes tratados con AEE presentan un incremento en la progresión del tumor o menor control locorregional del mismo y globalmente, acortan la supervivencia del paciente. Como consecuencia, remiten otra nueva carta a los profesionales e incluyen modificaciones y un *black-box* en la ficha técnica. La comunicación a la FDA de dos nuevos estudios (PREPARE y GOG-101) en noviembre, obliga a reforzar las advertencias, tanto en pacientes con insuficiencia renal como en cáncer. En la figura se muestra el *black-box* que

figura actualmente en el encabezado de la ficha técnica de estos fármacos, en EEUU.

#### WARNINGS: INCREASED MORTALITY, SERIOUS CARDIOVASCULAR and THROMBOEMBOLIC EVENTS, and TUMOR PROGRESSION

**Renal failure:** Patients experienced greater risks for death and serious cardiovascular events when administered erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to target higher versus lower hemoglobin levels (13.5 vs. 11.3 g/dL; 14 vs. 10 g/dL) in two clinical studies. Individualize dosing to achieve and maintain hemoglobin levels within the range of 10 to 12 g/dL.

#### Cancer:

- ESAs shortened overall survival and/or time-to-tumor progression in clinical studies in patients with advanced breast, head and neck, lymphoid, and non-small cell lung malignancies when dosed to target a hemoglobin of  $\geq$  12 g/dL.
- The risks of shortened survival and tumor progression have not been excluded when ESAs are dosed to target a hemoglobin of  $<$  12 g/dL.
- To minimize these risks, as well as the risk of serious cardio- and thrombovascular events, use the lowest dose needed to avoid red blood cell transfusions.
- Use only for treatment of anemia due to concomitant myelosuppressive chemotherapy.
- Discontinue following the completion of a chemotherapy course.

(See WARNINGS: Increased Mortality, Serious Cardiovascular and Thromboembolic Events, WARNINGS: Increased Mortality and/or Tumor Progression, and DOSAGE AND ADMINISTRATION.)

A este lado del océano, también la Agencia Europea (EMA) interviene en octubre de 2007 emitiendo una nota pública en la que comunica cambios en la ficha técnica de los AEE. En concreto, refieren el "inexplicable incremento de mortalidad" observado en ensayos de pacientes tratados con AEE para corregir la anemia asociada al cáncer y advierten que, en pacientes con insuficiencia renal crónica, establecer unos objetivos de Hb elevados puede incrementar la mortalidad y morbilidad cardiovascular<sup>1</sup>. De esta manera, resuelven modificar la sección 5.1 propiedades farmacodinámicas (¿?) para incluir los resultados de los nuevos ensayos clínicos y poco más. Eso sí, recomiendan que las autoridades nacionales competentes de la Unión Europea, adopten las intervenciones oportunas en aquellas especialidades que no hayan sido autorizadas por procedimiento centralizado (referido al Epopen® y Eprex®).

La agencia británica MHRA fue sin embargo más contundente y publica en noviembre de 2007 dos informes extensos: el primero en relación a las eritropoyetinas en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer<sup>4</sup>, y el segundo sobre las eritropoyetinas para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>5</sup>.

El último capítulo en relación a la FDA todavía se está escribiendo. El Comité Asesor de Oncología (ODAC) en una reunión reciente ha valorado los últimos ensayos publicados<sup>6</sup> y al parecer, adoptará la decisión de restringir los AEE en determinados tipos de cáncer.

Son varias las revisiones sistemáticas publicadas sobre la efectividad y seguridad de los AEE en el tratamiento de los estados de anemia en pacientes con cáncer. Casi todas coinciden en que la principal limitación es la heterogeneidad de los ensayos revisados (diferentes tipos de cáncer, niveles de Hb y pautas), así como en los sesgos evidentes que favorecen la publicación de los resultados positivos. Otro aspecto que han destacado frecuentemente los autores es la falta de ensayos diseñados específicamente para determinar el efecto del tratamiento en la supervivencia de los pacientes; un aspecto en el que la FDA ha incidido reiteradamente, sin demasiado éxito.

⊙ La última revisión sistemática publicada por la Cochrane<sup>7</sup> (2006), incluye 54 ensayos realizados entre 1985-2005 y un total de 9.353 pacientes. Los resultados revelan la efectividad

indiscutible de los AEE tanto en la respuesta hematológica (incremento de Hb de 2g/dl, RR 3,43; IC95% 3,07-3,84) como en la disminución de pacientes que necesitan ser transfundidos (RR 0,64; IC95% 0,60-0,68). Los autores sin embargo señalan dos cambios sustanciales respecto a la revisión anterior de 2004: los nuevos ensayos incorporados desde 2001 hasta abril de 2005 aumentan la certidumbre sobre las complicaciones tromboembólicas de los AEE (RR 1,67; IC95% 1,35-2,06) y aunque no de forma concluyente, los efectos en la supervivencia de los pacientes que dejan de ser favorables a los AEE para ser incluso lesivos. Del mismo modo, los autores establecen conclusiones aunque poco precisas, sobre la posible mejora de calidad de vida de los pacientes.

⊙ En la misma línea con la anterior, la evaluación económica realizada en 2007 para el NICE, concluye que *“los AEE son eficaces para mejorar la respuesta hematológica y reducir transfusiones, y parecen tener un efecto positivo sobre la calidad de vida. La incidencia de efectos secundarios y los efectos sobre la supervivencia siguen siendo muy imprecisos. Sin embargo, si no hay impacto en la supervivencia, parece muy poco probable que se considere un uso rentable de recursos sanitarios”*<sup>8</sup>.

⊙ Más recientemente, Bennet y cols. publican en JAMA una revisión sobre mortalidad y TEV en pacientes oncológicos tratados con AEE<sup>9</sup>. En su evaluación, los autores encuentran incrementos estadísticamente significativos del 57% en el riesgo de TEV y del 10% en la mortalidad. Destacan que la diferencia observada se debe fundamentalmente a los ensayos publicados a partir del 2005 (la mayoría no incluidos en la revisión de la Cochrane) que, contrariamente a los de años anteriores, sí que incorporan la mortalidad o la progresión del tumor, como medida de resultado primario o secundario.

Recientemente, en línea con las conclusiones de la FDA, la Sociedad Americana de Hematología y de Oncología, ha publicado una actualización de la guía de práctica clínica<sup>10</sup>. Considera que:

- Para pacientes con anemia asociada a la quimioterapia, la Comisión mantiene su recomendación de iniciar tratamiento con AEE para disminuir las transfusiones, cuando las cifras de hemoglobina se aproximan o cae por debajo de 10 g/dL. Por razones similares sigue siendo el tratamiento recomendado para los pacientes con bajo riesgo de mielodisplasia.
- No existen pruebas que muestren un aumento de supervivencia como consecuencia del tratamiento y se carece de pruebas definitivas de que iniciar el tratamiento con niveles de Hb mayores de 10 g/dL -salvo que razones clínicas requieran un tratamiento inmediato- evita transfusiones en un mayor número de pacientes o mejora sustancialmente su calidad de vida.
- Las dosis iniciales y modificaciones, basadas en la respuesta o en la falta de la misma, deben seguir las recomendaciones de la ficha técnica. La continuación del tratamiento más allá de 6 a 8 semanas en ausencia de respuesta siguiendo las directrices de la ficha técnica, no parece ser beneficioso y el tratamiento debe ser interrumpido.
- Deben utilizarse con cautela durante quimioterapia, o en estados clínicos asociados a riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas. El Comité no recomienda su uso para pacientes con cáncer que no están recibiendo quimioterapia, ya que los últimos ensayos muestran que aumenta el riesgo de TEV y disminuye la supervivencia.

A pesar de que no disponemos de datos publicados, todo parece apuntar a que en España, como en otros países desarrollados, su consumo ha experimentado un crecimiento sustancial en los últimos años. Tampoco hemos encontrado referencias a estudios de utilización que aporten información sobre el uso real en nuestro país a pesar de que, como ya hemos comentado anteriormente, su dispensación está controlada y circunscrita al ámbito hospitalario, un motivo que debería facilitar enormemente su análisis. Tan solo hemos podido recuperar un estudio retrospectivo, publicado como carta científica, que constata que el 38% de los pacientes tratados en el servicio de oncología de un Hospital de referencia superaron los valores máximos de Hb recomendados<sup>11</sup>.

Lo que si hemos podido constatar es que en España, el debate no se ha trasladado a la clínica. Ni la Agencia Española dio información sobre la alerta *“light”* de la EMEA ni, que sepamos, los laboratorios licenciatarios les comunicaron estos hallazgos a los médicos, como hicieran sus filiales en EEUU, de tal forma que actualmente, la ficha técnica todavía no refleja las recomendaciones de la EMEA. Muy por el contrario, durante este periodo se observa gran actividad promocional que culmina con la publicación de un “Documento de Consenso” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en octubre de 2007<sup>12</sup>. Documento que, entre otras propuestas, afirma que “no existe evidencia de que los AEE impacten sobre la supervivencia” y establece en 13 g/dl la cifra máxima de Hb a alcanzar.

1. [EMEA public statement. Rfº 496188/2007, 23 octubre 2007.](#)
2. [MHRA Recombinant human erythropoietins: New prescribing advice. 3 diciembre 2007.](#)
3. [FDA Communication about an Ongoing Safety Review.Erythropoiesis-Stimulating Agents \(ESAs\) Epoetin alfa \(marketed as Procrit, Epogen\) Darbepoetin alfa \(marketed as Aranesp\) Enero 2008](#)
4. [MHRA Public Assessment Report - Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality](#) Noviembre 2007
5. [MHRA Public Assessment Report - Epoetins for the management of anaemia in patients with chronic renal disease: mortality and cardiovascular morbidity](#) Noviembre 2007
6. [FDA Briefing Document. Oncologic Drugs Advisory Committee. March 13, 2008](#)
7. Bohlius J y cols. Erithropoietin or Darbepoetin for patients with cancer (review). Cochrane database of systematic reviews 2006, Issue 3. [Medline](#)
8. [A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technology Assessment 2007: Vol. 11: No. 13](#)
9. Bennett CL y cols. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. JAMA. 2008; 299: 914-24. [Medline](#)
10. [Rizzo JD y cols. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2008;26:132-49.](#)
11. Martínez G, Vallano A, Farriols A y cols. Utilización de eritropoyetinas en pacientes con cáncer. [Med Clin 2007;129:317-8](#)
12. [Consenso SEOM sobre manejo de la anemia en pacientes oncológicos. Noticias Amgen, octubre 2007](#)