



salud
Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

OCTUBRE 2008

DE: **MAGISTER ERIC CONTE**
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD QUE PRESCRIBEN, DISPENSAN Y MANEJAN
MEDICAMENTOS

ALERTAS 2008

PROGRESIÓN TUMORAL, REDUCCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA Y RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A LAS EPOETINAS: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMOLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la actualización de la información de los medicamentos que contienen epoetina, la cual consiste en una nueva advertencia para su uso en pacientes con cáncer.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea ha examinado los nuevos datos de los estudios, que mostraron un mayor riesgo de progresión del tumor, y tromboembolismo venoso y corta supervivencia en pacientes con cáncer que recibieron epoetinas en comparación con pacientes que no las recibieron.

La Agencia Española de Medicamentos¹⁵ indica en su nota informativa que los riesgos analizados se relacionan, por un lado, con los niveles elevados de hemoglobina, que pueden aparecer en todos los pacientes; y por otro lado, con el impacto de los propios medicamentos sobre la progresión del cáncer y la supervivencia en pacientes oncológicos.

En relación con los pacientes con insuficiencia renal crónica, varios estudios^{5,6}, y un metaanálisis⁷ de ensayos clínicos en los que se administró epoetina para obtener niveles elevados de hemoglobina (superiores a 12 g/dl), muestran que este uso puede asociarse con un incremento de la morbilidad cardiovascular y mortalidad global.

En relación con los pacientes oncológicos, se han analizado los siguientes resultados:

- Un meta-análisis publicado en la revista JAMA, cuyos resultados muestran un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de la mortalidad, asociados a la administración de epoetina en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer¹.
- Un estudio en mujeres con cáncer de cuello de útero, publicado también en 2008², que fue interrumpido prematuramente debido a los casos de tromboembolismo venoso observados en los pacientes que recibieron epoetinas.
- Los resultados provisionales de un estudio, aún no publicado, que muestran un incremento de la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con darbepoetina alfa.
- Estos resultados se incorporan a la evidencia procedente de estudios anteriores que muestran un incremento de riesgo de la morbi-mortalidad asociada al uso de epoetinas en pacientes con tumores sólidos para obtener niveles elevados de hemoglobina^{3,4}. En concreto, un riesgo de progresión del tumor, de tromboembolismo venoso y de menor tiempo de supervivencia. En algunos de estos estudios se utilizó epoetina en pacientes que no recibían quimioterapia (indicación no autorizada).

Con motivo de estos datos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) y su grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) ha realizado una revisión de toda la información disponible sobre la seguridad de la administración de epoetinas en pacientes con insuficiencia renal crónica y con neoplasias no mieloides. Las conclusiones de esta revisión indican que el uso de epoetina en estos pacientes mantiene un balance beneficio/riesgo favorable, recomendándose su uso para el tratamiento de la anemia únicamente si es sintomática y fijando como objetivo que los niveles de hemoglobina no superen los 12 g/dl.

Además, y específicamente para los pacientes con cáncer, el CHMP ha concluido que en pacientes con una expectativa de vida razonablemente larga, el beneficio de la utilización de epoetinas no compensa el riesgo de

"Salud igual para todos con todos en el siglo XXI"
APARTADO POSTAL 0816-06812; PANAMÁ, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsímil: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

progresión tumoral y de acortamiento de la supervivencia, y por tanto, que en estos pacientes las transfusiones sanguíneas deben ser el método preferido de tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes que lo requieran. Pueden consultarse a este respecto la nota pública de la EMEA de 26 de junio de 2008¹², y el correspondiente documento de preguntas y respuestas¹³.

Tomando como base la información disponible y las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por el CHMP, la Agencia Española de Medicamentos considera necesario informar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- La administración de epoetinas debe restringirse únicamente a las indicaciones autorizadas para cada una de ellas, en las cuales el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.
- El uso de epoetinas para el tratamiento de anemia asociada a insuficiencia renal crónica o a la quimioterapia antineoplásica debe realizarse únicamente si es sintomática y tiene un impacto en el estado de salud del paciente.
- La concentración de hemoglobina a alcanzar como objetivo del uso de epoetinas debe establecerse en el intervalo de 10 a 12 g/dl, sin superar los 12 g/dl. Niveles superiores a los necesarios para controlar la sintomatología del paciente o evitar la transfusión no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo de morbi-mortalidad.
- Se deben seguir estrictamente las recomendaciones establecidas en la ficha técnica de las distintas epoetinas, especialmente en lo que se refiere a la monitorización de las concentraciones de hemoglobina y el ajuste de dosis en función de sus resultados.
- Debido a que el uso de epoetinas en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y acortamiento de la supervivencia, las transfusiones sanguíneas deben ser la opción preferente para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con quimioterapia y con un buen pronóstico de la enfermedad. Deberá considerarse en primer lugar el uso de epoetinas sólo en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida del paciente, superan el posible riesgo de progresión de la enfermedad.

El CHMP también pidió que los titulares de los medicamentos que contienen epoetina deban llevar a cabo, con carácter prioritario, estudios adicionales para aclarar los riesgos y beneficios de las epoetinas en el tratamiento de pacientes con cáncer en el marco de las nuevas recomendaciones de tratamiento.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas les exhorta a tomar en cuenta todas las consideraciones realizadas por la EMEA y la AGEMED, y seguirá informándole de los avances de las investigaciones sobre la seguridad de estos productos.

Finalmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas de estos productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

Las epoetinas con registro sanitario vigente, disponibles en Panamá son las siguientes:

Epoetinas Alfa	Epoetinas Beta
Nombre Comercial	Nombre Comercial
Epex 40,000 UI/ml (0.336mg/ml) solución	Recormon 50.000 UI /vial polvo liofilizado
Epex 2000 UI /0.5 ml solución inyectable	Recormon 2000 UI /0.3ml solución inyec
Epex 4,000 UI/0.4 ml (33.6 mcg/0.4 m	Recormon 30000 UI /0.6ml jeringas
Epex 4000 UI /ml sol.inyectable	Exetin –a 2000 UI /ml solución Inyectable
Bioyetina 2000 UI polvo liofilizado para sol. inyect	Epotiv 2000 UI /0.5 ml y 4000 ui/ml sol. Inyec
Ephotin 2000 UI /ml solución inyectable.	Epotiv 2000 UI /0.5 ml jeringuillas prellenadas
Epex 10,000 UI /ml solución para iny	Epotiv 20000 UI /0.5 ml jeringuillas prellenadas
Epex 40,000 UI /ml (336 mcg/ml) solución	lor epocim -200 UI/ ml solución inyectable

Referencias:

1. Bennet C.L. et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008; 299:914-924
2. Thomas et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008, 108(2):317-325.
3. Wright JR et al. Randomized, Doble-Blind. Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-1032
4. Henke M et al. Do Erythropoietin Receptors on Cancer Cells Explain Unexpected Clinical Findings?. *J Clin Oncol* 2006;
5. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, KrumH. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388
6. Tilman BD et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
7. Singh AK et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
8. EMEA. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en:
9. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>.
10. EMEA. Committee for medicinal products for human use january 2008 plenary meeting monthly report. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf>.
11. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. November 2007
12. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia in patients with chronic renal disease: mortality and cardiovascular morbidity. November 2007
13. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients
14. EMEA Questions and Answers on Epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins.
15. www.agedmed.es