



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
REGISTRO INTERNO
S.G. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
SALIDA

N. de Registro: 1402
Fecha: 26/06/2008 17:31:20

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2008/10
26 de junio de 2008

NOTA INFORMATIVA

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

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario informar a los profesionales sanitarios de los cambios en las condiciones de uso de las epoetinas, como consecuencia de la evaluación realizada en Europa de las actuales evidencias científicas sobre los riesgos asociados al uso de estos medicamentos.

Las epoetinas (análogos de la eritropoyetina humana) disponibles en España son: epoetina alfa (Epopen®, Eprex®), darbepoetina alfa (Aranesp®), epoetina beta (Neorecormon®), metoxi-polietilenglicol epoetina beta (ΔMircera®) y epoetina delta (ΔDynepo®). Aún no están comercializadas en España ΔBinocrit® (epoetina alfa) y ΔRetacrit® (epoetina zeta). Todas ellas están indicadas para el tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica; además algunas están indicadas para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias tratados con quimioterapia (Aranesp®, Epopen®, Eprex®, Neorecormon®).

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 cancer¹.
- 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.

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30 y 31
FAX: 91 822 53 36



- 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 EMEA (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.

Pueden consultarse a este respecto la nota pública de la EMEA de 23 de octubre de 2007⁸ y la nota de prensa de la reunión del CHMP de enero de 2008⁹. Para una información más detallada también pueden consultarse los informes públicos de evaluación adoptados por el PhVWP^{10,11}.

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 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 AEMPS CONSIDERA NECESARIO INFORMAR A LOS PROFESIONALES SANITARIOS DE 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.

Se puede consultar la nota pública y documento de preguntas y respuestas de la EMEA con estas consideraciones en su página web (www.emea.europa.eu).

Esta información se está incorporando a las fichas técnicas de las distintas epoetinas disponibles, las cuales pueden consultarse en la web de la AEMPS: www.agemed.es.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


Fdo: Emilio Vargas Castrillón



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, Double-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; 24: 4708-4713
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: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>.
9. 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>.
10. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. November 2007
11. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia in patients with chronic renal disease: mortality and cardiovascular morbidity. November 2007
12. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients
13. EMEA Questions and Answers on Epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins.