

Estudio de utilización y descripción de costes de eritropoyetina en pacientes hematológicos

A. Pelufo Pellicer, E. Monte Boquet, J. L. Poveda Andrés, M. J. Cuéllar Monreal¹

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ¹Hospital Francisco de Borja. Gandía. Valencia

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad de la utilización de eritropoyetina en pacientes hematológicos, analizar el grado de aplicación de las recomendaciones de la ficha técnica española, de la guía publicada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH), así como de las recomendaciones específicas para los síndromes mielodisplásicos (SMD), y realizar un análisis de descripción de los costes.

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo. La selección de pacientes se llevó a cabo en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) durante un periodo de 3 meses. El seguimiento se realizó hasta los 9 meses posteriores al periodo de selección.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes (37% hombres). En el grupo de pacientes con mieloma múltiple y linfomas la efectividad fue del 57% y en el grupo de SMD fue del 45-64% (dependiendo del criterio de respuesta eritroide utilizado). De los 24 pacientes (excluidos los SMD), sólo 4 (17%) se ajustaron a los criterios de indicación, adecuación a la respuesta eritroide a las 4 y 8 semanas, y ajuste de la dosis en caso necesario. La continuación de tratamientos con eritropoyetina en todos los pacientes no respondedores ha supuesto entre un 59-69% del gasto de pacientes no respondedores.

Conclusiones: Existe un elevado porcentaje de fracaso terapéutico y de discordancia entre las recomendaciones de utilización de eritropoyetina y la práctica clínica. Esta circunstancia, así como el elevado impacto económico que ha supuesto, hace indispensable el establecimiento de estrategias de control y seguimiento que contribuyan a un óptimo empleo de los factores estimulantes de la eritropoyesis.

Palabras clave: Eritropoyetina. Epoetina. Hematología. Efectividad. Coste.

Summary

Objective: To assess the effectiveness of erythropoietin use in hematologic patients; to analyze the extent to which recommendations are applied as provided by Spanish prescribing information, American Society of Clinical Oncology (ASCO) and American Society of Hematology (ASH) guidelines, as well as specific recommendations for myelodysplastic syndromes (MDSs), and to perform a descriptive analysis of costs.

Method: A descriptive retrospective study. Patient selection was performed by *Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos* (UFPE: Pharmaceutical Outpatient Care Unit) during a 3-month period of time. Follow-up was performed to month 9 after selection.

Results: Thirty-six patients (37% males) were included. In the group of patients with multiple myeloma and lymphomas, effectiveness was 57%; while in the MDS group it was 45-64% (depending on criteria used to measure erythroid response). Of all 24 patients (MDSs excluded) only 4 (17%) met indication criteria – adjustment to erythroid response at 4 and 8 weeks, and dosage titration when needed. Continued treatment with erythropoietin in all non-responders amounted to 59-69% of total expense for non-responders.

Conclusions: There is a high percentage of therapy failures and inconsistency between erythropoietin use recommendations and clinical practice. This circumstance, as well as the high financial impact it entails, makes it essential that monitoring and follow-up strategies are implemented to contribute to an optimal usage of erythropoiesis stimulating factors.

Key words: Erythropoietin. Epoetin. Hematology. Effectiveness. Cost.

Pelufo Pellicer A, Monte Boquet E, Poveda Andrés JL, Cuéllar Monreal MJ. Estudio de utilización y descripción de costes de eritropoyetina en pacientes hematológicos. Farm Hosp 2006; 30: 343-350.

Recibido: 10-11-2005

Aceptado: 16-10-2006

Correspondencia: Ana Pelufo Pellicer. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. Fax: 961 973 302. e-mail: pelufo_ana@gva.es

INTRODUCCIÓN

La anemia en los pacientes con cáncer constituye actualmente un problema de elevada relevancia epidemiológica. Se estima que en el momento del diagnóstico de cáncer, entre un 30 y 50% de los pacientes presenta anemia. Esta incidencia aumenta en los pacientes con enfermedad en progresión y en aquellos que son sometidos a tratamientos mielosupresores como quimioterapia y radioterapia. Todo ello condiciona un importante impacto sobre el bienestar físico y psíquico de los pacientes y por tanto un deterioro de su calidad de vida. Además, la anemia es un factor pronóstico independiente negativo en lo que se refiere a la supervivencia de los enfermos con cáncer y puede tener impacto significativo en los resultados de los tratamientos antineoplásicos^{1,2}.

Hasta los años 90 la anemia asociada a tratamientos quimioterápicos se trató con transfusiones sanguíneas. Desde la comercialización de epoetina (eritropoyetina) a principios de los 90, sus indicaciones y utilización se han ido incrementando notablemente. Numerosos trabajos demuestran que el tratamiento con epoetina, como alternativa a la transfusión sanguínea, es efectivo en pacientes oncohematológicos con anemia, ya que reduce significativamente la necesidad de transfusiones sanguíneas, aumenta los niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto) y reticulocitos y mejora la calidad de vida de los pacientes que están recibiendo quimioterapia con o sin platino³⁻⁵. Sin embargo, existe constancia de algunas limitaciones en su efectividad en algunos pacientes, pues se ha estimado que sólo un 50-60% de los pacientes oncológicos con anemia responde adecuadamente al tratamiento con epoetina^{6,7}. El origen multifactorial de la anemia cancerosa y la ausencia de criterios uniformes de uso de epoetina, derivados de la falta de homogeneidad en la metodología y de la heterogeneidad de resultados de los estudios realizados hasta la fecha, podrían explicar la diferencia de respuesta observada entre la enfermedad renal y oncológica.

La indicación autorizada en España y por la FDA acerca del uso de epoetina en pacientes oncológicos sólo contempla el tratamiento de anemia en aquellos sometidos a quimioterapia⁸. Sin embargo, es frecuente la prescripción de epoetina en pacientes oncohematológicos donde la evidencia científica disponible sobre su beneficio en la respuesta hematopoyética y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes todavía es discutible^{4,9}. En el caso concreto de los pacientes hematológicos, el uso de epoetina está indicado para el tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de mieloma múltiple y linfoma maligno, en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión. En los pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD), a pesar de que la indicación de tratamiento de la anemia con eritropoyetina no está autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, su autorización como

medicamento de uso compasivo ha ido en aumento, aun cuando la eficacia demostrada en los ensayos clínicos es variable.

Por otra parte, los datos disponibles de ensayos clínicos y las aportaciones en investigación básica recientemente publicados han creado cierto grado de controversia en cuanto a su seguridad, ya que se plantean cuestiones acerca del efecto de los factores estimulantes de la eritropoyesis (FEE) sobre el crecimiento tumoral que podrían afectar a la supervivencia de los pacientes que reciben estos fármacos para el tratamiento de la anemia relacionada con cáncer¹⁰⁻¹⁵.

Por último, no debemos olvidar que se trata de un fármaco de elevado coste, con un consumo creciente, ocupando los primeros puestos en la distribución de Pareto del gasto anual de nuestros hospitales. La epoetina de 10.000 UI ha supuesto el 7,55% del consumo de la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) en 2004, situándose en la primera posición en el listado de consumo de especialidades por ABC. De hecho, si analizamos el consumo de medicamentos en la UFPE estratificado por diagnóstico en los 3 últimos años, la anemia en oncohematología se sitúa reiteradamente como el cuarto diagnóstico que mayor coste genera (7,78% en 2004), por detrás tan sólo de VIH, hepatitis C y esclerosis múltiple.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la efectividad de la utilización de eritropoyetina en pacientes hematológicos, analizar el grado de aplicación de las recomendaciones de la ficha técnica española y de la guía de práctica clínica basada en la evidencia, publicada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH). En el caso de los pacientes con SMD se han aplicado recomendaciones específicas para evaluar la efectividad del tratamiento con eritropoyetina y el grado de aplicación de dichas recomendaciones. Finalmente, se ha realizado un análisis descriptivo del coste que supone el tratamiento de pacientes respondedores y no respondedores a la terapia con epoetina.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas e historia farmacoterapéutica (HFT) de pacientes asistidos por el servicio de hematología y subsidiarios de tratamiento con epoetina. La selección de pacientes se llevó a cabo a partir de los datos de la HFT de la UFPE durante un periodo de 3 meses (enero-marzo de 2004). El seguimiento se realizó durante el tiempo que duró su tratamiento hasta los 9 meses posteriores al periodo de selección de pacientes (diciembre de 2004).

En la tabla I se especifican los criterios utilizados en nuestro trabajo para valorar la efectividad y el grado de aplicación de las recomendaciones de utilización de epoeti-

Tabla I. Criterios para valorar el grado de aplicación de las recomendaciones de utilización de epoetina y la efectividad

<i>Criterios generales</i>	<i>Variables</i>	
<i>Indicación</i>	-Diagnóstico (MM, LLC y LNH de bajo grado) y QT -Niveles de hemoglobina (Hb) base (Hb \leq 10 g/dL) -Pauta posológica inicial (450 UI/kg/semana)	
<i>Efectividad</i>	-Incremento de la Hb a las 4 y 8 semanas \geq 1-2 g/dL respecto Hb base	
<i>Seguimiento</i>	-Adecuación del tratamiento a la respuesta obtenida a las 4 semanas (900 UI/kg/semana en pacientes no respondedores) -Retirada de la epoetina, por ineficacia tras 8 semanas de tratamiento -Ajustes posológicos (si Hb > 13 g/dL, suspender tratamiento hasta Hb < 12 g/dL, entonces reiniciar tratamiento con dosis un 25% menor)	
<i>Recomendaciones específicas en pacientes con SMD de buen pronóstico (IPSS bajo e intermedio-1): Bowen y cols.¹⁹</i>		
Pacientes con AR, ARS o AREB y: -Nivel basal de s-EPO alto (> 500 UI/L) -Necesidades transfusionales > 2 UCH/mes	-No tratar con EPO. Dar tratamiento de soporte	
Pacientes con AR o AREB y: -Anemia sintomática -Nivel basal de s-EPO < 200 UI/L -Necesidades transfusionales < 2 UCH/mes	EPO 10.000 UI/día. Evaluar a las 6 semanas, y -Si no hay respuesta, duplicar dosis EPO + G-CSF diaria (6 semanas más) -Respondedores: alcanzada respuesta máxima, disminuir dosis de EPO hasta mínima efectiva -Respuesta a EPO + G-CSF disminuir dosis de ambos fármacos	
Pacientes con ARS y: -Anemia sintomática -Nivel basal s-EPO < 500 UI/L -Necesidades transfusionales < 2 UCH/mes	EPO 10.000 UI/día + G-CSF diario. Evaluar a las 6 semanas y: -No respondedores, aumentar dosis EPO escalonadamente durante 6 semanas más -Respuesta a EPO + G-CSF disminuir dosis de ambos fármacos	
<i>Criterio respuesta SMD</i>	<i>Respuesta parcial</i>	<i>Respuesta completa</i>
Hellström-Lindberg E	-Pte sin necesidad transfusional: ↑ Hb \geq 1,5 g/dL -Pte con necesidad transfusional: ↓ 100% transfusiones + niveles Hb estables \geq 4 semn	Niveles de Hb \geq 11,5 g/dL
Cheson BD	-Pte Hb < 11g/dL pre-tto: ↑ Hb 1-2 g/dL -Pte con necesidad transfusional: ↓ 50% transfusiones	-Pte Hb < 11g/dL pre-tto: ↑ Hb > 2 g/dL -Pte con necesidad transfusional: ↓ 100% transfusiones

MM: mieloma múltiple; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgking; QT: quimioterapia; Hb: hemoglobina; AR: anemia refractaria; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; s-EPO: eritropoyetina sérica; UCH: unidad de concentrados de hematíes.

na excluyendo los pacientes con SMD. Las recomendaciones de utilización de eritropoyetina en cuanto a indicación y seguimiento, así como el indicador de efectividad del tratamiento se ajustaron a los criterios indicados en la ficha técnica de epoetina alfa¹⁶ y beta¹⁷ y la guía de práctica clínica para el uso de epoetina en pacientes con cáncer publicada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH)¹⁸.

En el caso de los pacientes con SMD se evaluó el grado de aplicación de las recomendaciones publicadas por Bowen y cols.¹⁹ en la guía para el diagnóstico y tratamiento de SMD en adultos (Tabla I). Para evaluar la efectividad, se utilizaron los dos criterios más frecuentemente referenciados en la bibliografía²⁰: un criterio más estricto es el de Hellström-Lindberg²¹, y un segundo criterio, el de Cheson²², recomendado por la ASH (ambos se especifican en la tabla I).

En cuanto al análisis de costes, se calculó el coste de cada tratamiento a partir de los costes directos de adquisi-

ción del fármaco tomando el precio de venta del laboratorio (PVL) de cada especialidad farmacéutica en el momento de la realización del estudio. Se calculó el coste de tratamiento para cada paciente en función de las dispensaciones realizadas y, a partir del mismo, se estimó el coste total de los pacientes respondedores, el coste total de los pacientes no respondedores, el coste de pacientes con indicaciones aprobadas, coste total de pacientes con indicaciones no aprobadas y, finalmente, el coste asociado al tratamiento de pacientes que no habían conseguido respuesta y continuaban igualmente con el tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS® 11.05 (SPSS software, Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables continuas simétricas se expresaron como media \pm desviación estándar y las asimétricas como mediana (rango). Las variables categóricas se expresaron como número (porcentaje). También se realizó un análisis para evaluar las posibles diferencias de diversas variables entre el grupo de pacientes respondedores y el grupo de no respondedores al tratamiento con

EPO. Las variables continuas se comparan usando el test de la U de Mann Whitney. Las frecuencias se compararon mediante el test de Fisher.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 36 pacientes, 13 (37%) hombres y 23 (63%) mujeres, con una edad media de 67 ± 16 años.

La tabla II muestra la estratificación de los pacientes por diagnósticos y tratamiento con quimioterapia. Se consideró que no existía relación entre la anemia por quimioterapia y la prescripción de epoetina si había transcurrido más de dos meses entre ambas. De los 36 casos, 14 correspondieron a mieloma múltiple y tumores linfoides (diagnósticos en los que el uso de epoetina está aprobado según ficha técnica española), 12 correspondieron a pacientes con SMD (se valorarán por separado, siguiendo las recomendaciones específicas descritas anteriormente) y 10 a pacientes con otras indicaciones no aprobadas.

El nivel basal medio de hemoglobina fue de $9,3 \pm 1,0$ g/dL. En cuanto a la distribución de la prescripción de epoetina según la hemoglobina basal, que es la que motivó dicha prescripción, el 78% de los pacientes ($n = 28$) inició tratamiento de EPO con un valor de hemoglobina inferior o igual a 10 g/dL, el 14% ($n = 5$) se movió entre valores de 10-11 g/dL y finalmente hubo un 8% ($n = 3$) con valores entre 11 y 12 g/dL.

Tabla II. Estratificación por diagnósticos de los pacientes en tratamiento con epoetina

Diagnósticos	Indicaciones autorizadas	Pacientes $n = 36$	Pacientes con QT n (%)
MM	Sí	7	4 (67%)
LLC		4	1 (25%)
Linfoma no-Hodking		3	3 (100%)
Síndrome mielodisplásico	No	12	No procede
LMA		4	2 (50%)
SMPC + TE		1	No procede
Sarcoma Ewing		1	1 (100%)
Anemia aplásica por metamizol		1	No procede
Otros		3	No procede

MM: mieloma múltiple; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; SMPC: síndrome mieloproliferativo crónico; TE: trombopenia esencial.

Criterio de indicación (excluidos pacientes con SMD)

En la tabla III se muestra el grado de cumplimiento de diferentes criterios de indicación. Es destacable el hecho de que sólo 5 pacientes presentaban un mieloma múltiple o linfoma maligno, recibieron quimioterapia previamente o durante la administración de epoetina, e iniciaron tratamiento con epoetina a las dosis recomendadas, con un

Tabla III. Grado de cumplimiento de los criterios de indicación (excluido grupo de pacientes con SMD)

Criterios	$n = 24$	%
Linfoma maligno y MM	14	58
Linfomas y MM + quimioterapia	8	33
Niveles de Hb base ≤ 10 g/dL	19	79
Pauta posológica inicial recomendada	13	54
Cumplimiento todos los criterios	5	21

MM: mieloma múltiple; Hb: hemoglobina.

nivel de Hb basal inferior a 10,5 g/dL. Es decir, se han cumplido todos los criterios de indicación en un 21% de los pacientes.

Criterio de indicación en pacientes con SMD

En el estudio se incluyeron 12 pacientes con SMD, con una edad media de $73,6 \pm 12,9$ años. En seis de los pacientes (50%) hubo una falta de adecuación al tratamiento inicial debido a que no se les determinó el nivel basal de EPO sérica (s-EPO). En cuanto a la pauta posológica inicial, cuatro pacientes (33,3%) recibieron 10.000 UI vía subcutánea al día. En los casos restantes las dosis de epoetina prescritas fueron inferiores a las recomendadas. Al comienzo del tratamiento, tres pacientes (25%) recibieron de forma concomitante factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), de los cuales, en un caso estaba indicada la asociación, en otro caso la indicación era dudosa por falta de datos, y por último observamos un caso de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) con necesidades transfusionales elevadas [> 2 unidades de concentrado de hematíes (UCH) al mes], y con un nivel basal de s-EPO elevado (758 U/L), que fue tratado con EPO + G-CSF, a pesar de que las recomendaciones aconsejaban dar tratamiento de soporte y no tratar con EPO. Finalmente, otros dos pacientes tratados solo con epoetina eran candidatos a tratamiento concomitante con G-CSF desde el inicio de tratamiento.

Criterio de efectividad

En la valoración de la efectividad de los 24 pacientes (excluidos pacientes con SMD) a las 4 semanas de tratamiento, 9 pacientes (37%) presentaron respuesta al tratamiento con EPO (aumento de Hb $\geq 1-2$ g/dL), 11 pacientes (45,8%) no respondieron al tratamiento, y los 4 pacientes restantes no fueron valorados por el médico en la cuarta semana de tratamiento. De los 11 pacientes no respondedores, 2 suspendieron el tratamiento a las 4 semanas, 4 respondieron a las 8 semanas de tratamiento tras aumento de la dosis de EPO, y los 5 pacientes restantes no consiguieron respuesta en la semana 8 de tratamiento; en ninguno de estos 5 pacientes hubo un incremento de la dosis de epoetina al no obtener respuesta en la semana 4. De los cuatro

pacientes cuya respuesta al tratamiento no fue evaluada en la semana 4, dos pacientes obtuvieron respuesta al ser valorados en la semana 8. Tras la evaluación de la efectividad a las 8 semanas de tratamiento, se obtuvo respuesta eritroide en 15 pacientes (62,5%).

En el caso de los 12 pacientes con SMD, debido a la diferencia de rigidez de los dos criterios de respuesta eritroide utilizados (Tabla I) se obtuvieron diferentes resultados, alcanzando una efectividad (porcentaje de pacientes que obtienen respuesta parcial o respuesta completa) del 18 y 36% en la semana 6 según el criterio de respuesta eritroide utilizado (Hellström-Lindberg y Cheson, respectivamente), y del 45 y 64% respectivamente cuando se aplicaron los mismos criterios en la semana 12 de tratamiento; sin embargo estas diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística ($p = 0,5$, test de homogeneidad de Mc Nemar). De los 12 pacientes del grupo con SMD, tan sólo se incluyeron 10 pacientes en la valoración de la semana 12, ya que en un paciente se suspendió el tratamiento sin obtener respuesta en la semana 4, y otro paciente fue evaluado en la semana 17 y no en la semana 12 de tratamiento, por lo que también se excluyó de la valoración a las 12 semanas.

En el estudio estadístico se realizó un análisis para evaluar las diferencias de diversas variables basales entre el grupo de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con EPO. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables basales estudiadas en ninguno de los grupos (Tablas IV y V).

Criterio de seguimiento

La tabla VI muestra el grado de cumplimiento de las recomendaciones referidas a la adecuación y suspensión del tratamiento por ineficacia especificadas en la tabla I.

En cuanto al ajuste posológico por incremento excesivo

Tabla IV. Características basales de los pacientes respondedores y no respondedores a las 8 semanas de tratamiento (excluido grupo SMD)

Características	Pacientes respondedores <i>n</i> = 15 (62,5%)	Pacientes no respondedores <i>n</i> = 9 (37,5%)	<i>p</i>
Edad (años)	65 ± 19	61 ± 12	0,482
Sexo masculino, n° (%)	4 (27)	5 (56)	0,164
<i>Diagnósticos</i>			
Mieloma múltiple	4	3	
Linfoma no Hodking	2	1	
LLC	2	2	NE
LMA	2	2	
Otros	5	1	
Pacientes con necesidades transfusionales, n° (%)	2 (13 %)	4 (44%)	0,113
Nivel basal de Hb (g/dL)	9,8 ± 1,1	9,2 ± 0,7	0,263

LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; NE: no evaluado.

del nivel de Hb, de los 36 pacientes estudiados (se incluyen todos los pacientes dado que es una recomendación general), el nivel de Hb superó los 13 g/dL en 12 casos, y sólo en 4 hubo suspensión del tratamiento (33%). Si estratificamos por rangos de Hb, encontramos 4 casos en los que el nivel de hemoglobina fue superior a 15 g/dL, y sólo en uno de ellos se interrumpió el tratamiento con EPO; en los 3 casos restantes hubo una reducción de la dosis, suspendiendo el tratamiento finalmente en sólo uno de ellos. Se alcanzaron niveles plasmáticos de hemoglobina entre 14 y 15 g/dL en 3 casos; en 2 de ellos tuvo lugar la suspensión del tratamiento con EPO, y en el otro caso el paciente continuó con la misma pauta. Por último, el número de casos con niveles de hemoglobina entre 13 y 14 g/dL fue de 5 y sólo en uno de ellos se suspendió el tratamiento con EPO, en otro caso se redujo la dosis, y en los otros 3 casos los pacientes continuaron con la misma pauta de EPO.

Tabla V. Características basales de los pacientes con SMD respondedores y no respondedores a las 12 semanas de tratamiento según criterio de respuesta eritroide utilizado

Características	Criterio Cheson			Criterio Hellström-Lindberg		
	Ptes R + <i>n</i> = 7 (70%)	Ptes R - <i>n</i> = 3 (30%)	<i>p</i>	Ptes R + <i>n</i> = 5 (50%)	Ptes R - <i>n</i> = 5 (50%)	<i>p</i>
Edad (años)	73 ± 12	81 ± 16	0,383	70 ± 13	81 ± 12	0,222
Sexo masculino, n° (%)	2 (29)	2 (67)	0,333	2 (40)	2 (40)	0,738
<i>Diagnósticos</i>						
Tipo FAB, n (%)						
ARS	4	0		3	1	
AREB	2	1		1	2	
LMMC	1	2		1	2	
Pacientes con necesidades transfusionales, n° (%)	3 (43 %)	0	0,292	3 (60)	0	0,083
Nivel basal de Hb (g/dL)	9,2 ± 0,7	8,5 ± 0,6	0,383	9,1 ± 0,7	8,8 ± 0,8	0,690
Pacientes con G-CSF, n° (%)	3 (43%)	1 (33)	0,667	3 (60)	1 (20)	0,262

Ptes R +: pacientes respondedores; Ptes R -: pacientes no respondedores; FAB: French-American-British; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; Hb: hemoglobina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

Tabla VI. Grado de cumplimiento de las recomendaciones específicas en la valoración de la respuesta eritroide

<i>Criterios de seguimiento de tratamientos</i>	%
<i>Pacientes n = 24 (se excluye SMD)</i>	
Adecuación del tratamiento a la respuesta obtenida a las 4 semanas	36
Retirada del tratamiento por ineficacia tras 8 semanas de tratamiento	33
<i>Pacientes con SMD n = 12</i>	
Adecuación del tratamiento a la respuesta obtenida a las 6 semanas	42-44*
Retirada del tratamiento por ineficacia tras 12 semanas de tratamiento	20-33*

*El valor difiere según el criterio de respuesta eritroide aceptado en SMD (Hellström-Lindberg o Cheson respectivamente).

Análisis de costes

En la tabla VII se muestran los costes estimados para cada tipo de pacientes.

Tabla VII. Descripción de costes

<i>Grupo de pacientes</i>	<i>Coste (€)</i>	<i>% respecto del coste total</i>
Coste por paciente/mes (10.000 UI 3 veces x semana)	811,56	-
Todos los pacientes		
Coste total tratamientos con indicaciones aprobadas	345.772	-
Coste total tratamientos con indicaciones NO aprobadas (69% SMD)	97.349	28%
Coste de pacientes respondedores	248.423	72%
Coste de pacientes NO respondedores	242.145-284.481*	70-82%*
Coste de pacientes respondedores con indicaciones aprobadas	61.291-103.627*	18-30%*
Coste de pacientes respondedores con indicaciones aprobadas	69.282	20%
Coste total continuación de tratamientos en pacientes no respondedores	(24-29% del total de respondedores)	
	36.243-70.937 €*	10-20%*
	(59-69% del coste de no respondedores)	

*El valor difiere según el criterio de respuesta eritroide aceptado en SMD (Hellström-Lindberg o Cheson).

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta a todos los pacientes incluidos en nuestro estudio, hemos obtenido un valor global de efectividad del 59-65% (en función del criterio de respuesta eritroide escogido para evaluar los pacientes con SMD). Si comparamos estos resultados con otro estudio de similares características, vemos que el porcentaje de efectividad fue más bajo (44%)²³, debido principalmente a la menor tasa de respuesta a EPO de los SMD. Además, en este mismo estudio se consideraba que la epoetina era

efectiva cuando conseguía aumentar los niveles de Hb por lo menos en 2 g/dL (criterio más estricto que el adoptado en nuestro estudio).

En nuestro estudio hemos desglosado los resultados de efectividad por grupos de diagnósticos debido a que el grupo de SMD (indicación no autorizada por el MSC) adopta un criterio de efectividad que difiere del resto de indicaciones aprobadas. En el grupo de pacientes con mieloma múltiple y linfomas (LNH y LLC) se consigue un 57% de respuesta (62,5% si contamos con MM, linfomas y el resto de indicaciones, salvo SMD). Estos valores son algo inferiores a los referenciados en ensayos clínicos publicados para estos diagnósticos (67-75%)^{24,25}, si bien podría explicarse por el hecho de que en nuestro estudio no todos los pacientes estaban o habían estado en los dos meses previos bajo tratamiento con quimioterapia (a diferencia de los ensayos clínicos), por lo que la anemia podía deberse a otras causas, y además en 9 casos (37,5%) la dosis administrada fue inferior a la recomendada en función del peso de los pacientes. A pesar de que la dosis recomendada en ficha técnica es de 150 UI/kg tres veces por semana, en la práctica clínica esta suele ajustarse para un peso entre 60-80 kg a 10.000 UI tres veces por semana. En nuestro estudio, tras la revisión de historias clínicas y la obtención del peso de 23 pacientes (64%), la media fue de 67,8 kg (IC 95%: 64,4-71,3), por lo que se extrapoló para todos los pacientes (excluidos los SMD) la recomendación de 10.000 UI tres veces por semana.

En el caso de los pacientes con SMD el porcentaje de efectividad varía según el criterio de respuesta eritroide aceptado, entre un 45 y 64% (criterio Hellström y Cheson, respectivamente). Estos porcentajes son superiores a los encontrados en la bibliografía (10-60%)^{19,20,26}, probablemente debido a la baja potencia estadística motivada por el bajo número de pacientes del estudio. Además, por un lado, la pérdida de un paciente no respondedor en la semana 4 origina un porcentaje de respondedores mayor.

En cuanto al análisis del grado de aplicación de las recomendaciones de la ficha técnica española y de la guía de práctica clínica basada en la evidencia publicada por la ASCO y la ASH, podemos observar que existe cierto grado de inadecuación de la prescripción de epoetina. De hecho, de los 24 pacientes incluidos en el estudio (excluyendo el grupo de SMD), sólo 4 (17%) se ajustaron a los criterios de indicación, adecuación a la respuesta eritroide a las 4 y 8 semanas, y ajuste de la dosis en caso necesario. Este bajo porcentaje revela la necesidad de articular estrategias que optimicen el proceso farmacoterapéutico en estos pacientes. En el caso de los SMD (n = 12), no se ha podido cuantificar el grado de aplicación global de las recomendaciones específicas debido a las limitaciones existentes en cuanto a los criterios de indicación, puesto que por un lado, en el 50% de los casos el nivel basal de s-EPO no fue determinado, y por otro, en la mayoría de los pacientes no se estimó al inicio de tratamiento, o al menos no venía reflejado en su historia clínica su IPSS

(*Internacional Prognostic Scoring System*), utilizado para determinar qué pacientes con SMD presentan buen pronóstico (IPSS bajo e intermedio-1) y son candidatos al tratamiento con epoetina según las recomendaciones de la tabla I. Aun así, observamos también un bajo porcentaje de adecuación a las recomendaciones (33% de adecuación de la dosis, 42-44% de ajustes en la semana 6, y un 20-33% de retiradas en pacientes no respondedores a las 12 semanas).

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas entre las variables clínicas asociadas con la respuesta al tratamiento. En todos los grupos de pacientes hemos encontrado niveles basales de hemoglobina superiores en el grupo de pacientes respondedores sobre los no respondedores, aunque no se han apreciado diferencias significativas. En el caso de pacientes con necesidades transfusionales, en el grupo de pacientes con mieloma y linfomas encontramos un menor número de pacientes con necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en el grupo de respondedores, coincidiendo con los datos obtenidos de la literatura; sin embargo, en el grupo de pacientes con síndrome mielodisplásico encontramos que los pacientes con necesidades transfusionales se encuentran en el grupo de pacientes respondedores (aunque posteriormente uno de los 3 pacientes pierde respuesta al tratamiento). Este hecho no tiene significación estadística y es obvio que podría explicarse por el bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

En el análisis de costes cabe resaltar tres aspectos: en primer lugar, el elevado coste que supone el tratamiento con eritropoyetina de pacientes hematológicos (811,56 euros por paciente al mes, considerando la dosis estándar recomendada de 30.000 UI por semana). En segundo lugar, destaca que el coste de los pacientes respondedores con indicaciones aprobadas sólo supone entre un 24-29% del coste total de pacientes respondedores. Resulta llamativo que el 70% gasto de los pacientes respondedores corresponda a indicaciones no aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, ni por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) ni por la *Food and Drug Administration* (FDA), y quizás sea consecuencia de la falta de ensayos clínicos controlados encaminados a autorizar nuevas indicaciones. Se hace necesario plantear estudios prospectivos bien diseñados con grupo control

para determinar la eficacia y efectividad real de la epoetina en estas indicaciones. En tercer lugar, vemos que la continuación de tratamiento con epoetina en 8-10 pacientes no respondedores (dependiendo del criterio de respuesta eritroide aceptado en los SMD) ha supuesto entre el 59-69% del gasto de pacientes no respondedores (se ha restado el consumo de las 8-12 semanas durante las cuales se determina que son no respondedores), por lo que realmente si se hubieran suspendido dichos tratamientos tal y como se recomienda, podría haberse ahorrado entre 36.243-70.937 euros. Otro potencial ahorro adicional podría haberse conseguido mediante la suspensión de las continuaciones de tratamiento en los casos en que los niveles de epoetina fueron superiores a 13 g/dL; sin embargo, este ahorro no se puede estimar, dado que no es posible predecir cuánto tiempo hubiera sido necesario para que los niveles de Hb descendieran por debajo de 12 g/dL y se reiniciara el tratamiento de nuevo con epoetina a dosis un 25% inferiores a la dosis previa.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que existe un elevado porcentaje de fracaso terapéutico y de discordancia entre las recomendaciones de utilización de eritropoyetina y la práctica clínica. Esta circunstancia, así como el elevado impacto económico que ha supuesto hace indispensable la implicación y compromiso de los servicios de farmacia, en cuanto al establecimiento de estrategias multidisciplinares de control y seguimiento que contribuyan a un óptimo empleo de la epoetina y otros FEE (selección de pacientes, dosis y duración de tratamiento).

Por último, cabe resaltar la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados para incrementar la búsqueda de factores pronóstico que favorezcan la selección de los individuos beneficiarios de esta terapéutica, y demostrar que el tratamiento con epoetina en pacientes con cáncer produce beneficios significativos en la calidad de vida. También son necesarios estudios farmacoeconómicos formales que valoren la relación coste/efectividad–coste/utilidad y la comparen con la de otras estrategias de intervención (epoetina alfa 40.000 UI dosis semanal, epoetina beta 30.000 UI dosis semanal, darbepoetina 6,75 mg/kg cada 3 semanas).

Bibliografía

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decrease erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New Engl J Med* 1990; 322: 1689-92.
2. Tchekmedyian NS. Anemia in cancer patients: Significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 17-24.
3. Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum and non-platinum based chemotherapy: A retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *Oncologist* 2002; 7: 126-35.
4. Quirt I, Robenson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Tang SC, et al. and the Canadian Eprex Oncology Study Group. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4126-34.
5. Daneryd P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Semin Oncol* 2002; 29: 69-74.
6. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998; 25: 2-6.
7. Grabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin

- alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2005.
 9. Cella S, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003; 14: 511-9.
 10. Matchtay M, Pajak T, Suntharalingam M, Hershock D, Stripp D, Cmelak A, et al. Definitive radiotherapy +/- erythropoietin for squamous cell carcinoma of head and neck: Preliminary report of RTOG 99-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S132.
 11. Henke M, Laszig R, Rube C, Dchafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
 12. Leyland B. Breast cancer trial erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
 13. Arcasoy MO, Amin K, Chou SC, Haroon Z, Varia M, Raleigh JA. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in head and neck cancer: Relationship to tumor hypoxia. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 20-7.
 14. Bokemayer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Can* 2004; 40: 2201-16.
 15. Clopés A, Mesía R. Factores estimulantes de eritropoyesis y anemia en pacientes con cáncer: los estudios indican prudencia [editorial]. *Farm Hosp* 2005; 29: 73-4.
 16. Eprex®. [Ficha técnica del producto]. Laboratorios Janssen-Cilag, S.A. Última revisión: octubre de 2004.
 17. Neorecormon®. [Ficha técnica del producto]. Laboratorio Roche Registration Ltd. Última revisión: mayo de 2004.
 18. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennet CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100: 2303-20. Also published as *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
 19. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120: 187-200.
 20. Márquez Saavedra E, Artacho Criado S. Estudio de utilización de eritropoyetina en el síndrome mielodisplásico. *Farm Hosp* 2004; 28: 395-401.
 21. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: Results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68-75.
 22. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardized response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671-4.
 23. Fernández Martín JM, Villa Rubio A, Cameán Fernández M, Borrero Rubio JM, Martínez Díaz C, Díaz Navarro J, et al. Eritropoyetina: Estudio de utilización en oncología. *Farm Hosp* 2004; 28: 20-8.
 24. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-94.
 25. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
 26. Rodríguez JN, Diéguez JC, Muñoz R, Martino ML, Fernández-Jurado A, Amian A, et al. Eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de los síndromes mielodisplásicos. Estudio metaanalítico. *Sangre* 1994; 39: 435-9.