



Nº 8155 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, ...07...de07..... del 2009

VISTO: el MEMORANDO Nº 368-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA que adjunta el INFORME TECNICO Nº 053-2008 sobre la seguridad de AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS;

CONSIDERANDO:

Que, el 9 de marzo de 2007 la FDA informa sobre la inclusión de una advertencia en recuadro negro para los Agentes Estimulantes de Eritropoyetina (*Black Box Warning for Erythropoiesis-Stimulating Agents*), basado en un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* (NEJM) en noviembre 2006, que demostró que los pacientes con enfermedad renal que habían recibido tratamiento agresivo con eritropoyetina tenían un riesgo 34% superior de presentar problemas cardiovasculares (infarto al miocardio no fatal, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca, trombosis) o muerte que los que habían recibido un tratamiento menos agresivo. La advertencia fue contra el uso de eritropoyetina para alcanzar valores de hemoglobina superiores a 12 g/dL en pacientes con cáncer o con insuficiencia renal y ha solicitado a los fabricantes que incluyan una advertencia sobre el posible riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y de progresión tumoral en pacientes con cáncer. En enero y febrero de 2007, la FDA comunicó que un estudio demostró que en los pacientes con cáncer que recibían tratamiento con darbepoyetina, no disminuyó la necesidad de transfusiones y sí se detectó una tasa más elevada de muerte que en aquellos tratados con placebo;

Que, la eritropoyetina es una hormona glicoproteica de gran importancia para la formación de glóbulos rojos durante la hematopoyesis (generación de sangre). La palabra deriva del griego *erythros* "rojo" y *poiein* "hacer", y también se la suele llamar EPO, epoetina y antiguamente hematopoyetina. La EPO está entre los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Como medicamento, la eritropoyetina se fabrica de forma biotecnológica para el tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis, en los cuales la formación de sangre está alterada debido a falla en los riñones, y también después de ciclos de quimioterapia agresivos. La EPO también es tristemente famosa por los numerosos escándalos de dopaje en los que se ha visto implicada, en especial en el ciclismo, lo que ha hecho que algunos la llamen "droga del ciclista". El principal efecto adverso que produce es un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares si se usa para elevar los niveles de hemoglobina por encima de 12 gramos por decilitro de sangre;

Que, según los U.S. National Institutes of Health, los agentes estimulantes de la eritropoyesis, la eritropoyetina (Epogen y Procrit) y la darbepoetina (Aranesp), actúan estimulando la médula ósea para que produzca nuevos glóbulos rojos. Se utilizan para tratar la anemia causada por la quimioterapia y para tratar la anemia en pacientes de enfermedad renal crónica que reciben diálisis;





R.D. Nº 8155 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que, la FDA el 03 de enero de 2008, comunica los hallazgos de dos ensayos clínicos recientes suspendidos anticipadamente: Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp Study (PREPARE), y National Cancer Institute Gynecologic Oncology Group (COG-19), que muestran un incremento en la mortalidad y mayor progresión tumoral, en los pacientes con cáncer tratados con estimulantes de la eritropoyesis. En ambos ensayos, se observa este efecto. La FDA recomienda firmemente a oncólogos y nefrólogos fundamentalmente, valorar y discutir estas evidencias con los pacientes antes de iniciar o continuar con los tratamientos instaurados y anuncia futuros cambios en la ficha técnica.

En la reunión del comité de drogas oncológicas realizado del 4 de mayo del 2008 los expertos concluyeron en relación a:

Los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (ESAs), fueron aprobados para el tratamiento de la anemia derivada de la quimioterapia por cáncer, basados por la capacidad de los ESAs de reducir el número de transfusiones de glóbulos rojos en los pacientes que requieren transfusiones durante la quimioterapia. El uso de los ESAs en pacientes con cáncer no elimina la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, ya que en el mejor de los casos según lo observado en los ensayos clínicos para su aprobación, aproximadamente un 20 a un 30% tienen una reducción absoluta de riesgo de recibir una transfusión de RBC. Desde el momento de la aprobación original, los riesgos de infecciones graves y mortales transmitidas por productos derivados de la sangre han disminuido. En el momento de aprobación de epoetina alfa para la indicación de oncología en 1993, las preocupaciones con respecto a efectos adversos sobre el crecimiento del tumor fueron teóricos. Desde 1993, múltiples estudios randomizados han demostrado una menor supervivencia, disminución de tiempo para la progresión tumoral y/o pobres porcentajes de control del tumor, así como una mayor tasa de eventos trombovasculares.

En febrero de 2008 ocho ensayos clínicos: (BEST, ENHANCE, 2001-0103, 2000-0161, DAHANCA, EPO-CAN-20, GOG-191, PREPARE), han demostrado supervivencia disminuida, menor tiempo de progresión del tumor o pobre control de tumor. Dos de estos ensayos son nuevos estudios (GOG-191 y PREPARE), presentados al ONCOLOGIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE (ODAC) de la FDA desde el mayo de 2007. Los ensayos clínicos apuntaron a incremento de la hemoglobina ≥ 12 g/dL, pero basados en los datos disponibles, los riesgos pueden ser crecientes o estar presentes cuando los valores alcanzados de hemoglobina son menores de 12 g/dL. No hay estudios que establezcan claramente el efecto de ESAs sobre la supervivencia o al desarrollo del tumor cuando los ESAs se aplicaran de acuerdo con las dosis recomendadas en la etiqueta del producto y de múltiples subtipos de cáncer.

La incertidumbre sobre los riesgos de los ESAs, cuando se utilizan de acuerdo con la etiqueta del producto no ha sido abordado por el ODAC de manera satisfactoria en los cuatro años transcurridos desde el año 2004. Hay un ensayo clínico activo en desarrollo previsto para determinar los riesgos de ESAs en pacientes con el cáncer de mama metastásico, el estudio OEP-ENA-3010; este ensayo se ha diseñado de manera adecuada con respecto a las recomendaciones emitidas en el 2004 por el ODAC y se acciona para detectar un decremento del 25% en la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, debido a dificultades significativas con el reclutamiento de pacientes, los resultados de este estudio y no estar disponibles durante muchos años, se realizó un nuevo ensayo, el estudio 2007-0782, el cual ha sido propuesto por Amgen al ODAC desde 2007 para caracterizar mejor los riesgos de los ESAs en pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer y pacientes con carcinoma colorrectal metastásico





R.D. N° 8155 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

cuando se utiliza de acuerdo con la dosificación y la administración de la información de prescripción aprobada. Este protocolo de prueba no se ha iniciado. Por lo tanto, no hay un estudio que establezca el perfil de seguridad de los ESAs que se espera en el corto plazo.

Dada la actual falta de información sobre seguridad, la FDA solicita el asesoramiento del Comité en lo que respecta a nuevas restricciones de etiquetado y de forma óptima las estrategias de gestión de riesgo;

Que, en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en octubre de 2007 emitió un documento sobre la seguridad de las eritropoyetinas, en el cual manifiestan que el riesgo/beneficio continuaba siendo favorable mientras se cumplan las indicaciones de la ficha técnica;

Que, en diversos diarios de los estados unidos de Norteamérica se ha publicado artículos referidos a estas drogas, como en el New York Times o en Health Day:

En el New York Times se publicó el 11 de diciembre de 2007 un artículo sobre un estudio realizado en la Clínica Mayo: "*Mayo clinic study links anemia drugs to leukemia risk, Bloomberg*" que vincula a los Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoyetina con el riesgo de leucemia. Los medicamentos contra la anemia de Amgen y Johnson & Johnson pueden aumentar el riesgo de los pacientes con enfermedades de la médula ósea de desarrollar leucemia según un estudio de historias clínicas de 30 años.

Los investigadores de la clínica Mayo revisaron las historias clínicas de 311 pacientes con mielofibrosis primaria que habían sido diagnosticados entre 1976 y 2006. La utilización de los medicamentos Aranesp y Epogen de Amgen y Procrit de Johnson & Johnson se asoció al desarrollo de leucemia en 27 pacientes. Este estudio se presentó en una reunión de la Sociedad Americana de Hematología que tuvo lugar en diciembre en Atlanta.

En el Health Day, el 13 de marzo de 2008: Un panel asesor de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. votó recomendar el uso continuado de medicamentos para mejorar la anemia en pacientes de cáncer, con la advertencia de que algunos de los pacientes de cáncer deberían mantenerse alejados de esos medicamentos.

El 26 de febrero de 2008. Los medicamentos diseñados para combatir la fatiga y otros síntomas relacionados con la anemia asociada al tratamiento para el cáncer podrían hacer más daño que bien, sobre todo si se administran en dosis incorrectas.

Los medicamentos, llamados agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), aumentan el riesgo de muerte en diez por ciento y el riesgo de coágulos conocidos como tromboembolia venosa (TEV) en 57 por ciento, según una reseña publicada en la edición del 27 de febrero de la *Journal of the American Medical Association*.

"Lo que hemos hecho con esto es reunir la totalidad de la evidencia y hallamos dos cosas preocupantes, el mayor riesgo de tromboembolia venosa y el mayor riesgo de mortalidad", aseguró el Dr. Charles Bennett, autor del artículo y profesor A.C. Beuhler de medicina geriátrica de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern;





R.D. N° 8155 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que todos los Titulares de Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS (**ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, EPOETINA ALFA, EPOETINA BETA**) deben modificar los insertos según los ítems siguientes:

ADVERTENCIAS:

- Los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (ESA) sólo deben usarse en personas con cáncer para tratar la anemia causada específicamente por la quimioterapia y no por otras razones.
- El uso de los ESA se debe **descontinuar** en cuanto termine la quimioterapia del paciente.
- Los ESA aumentan el riesgo de muerte y la incidencia de eventos cardiovasculares serios cuando se administra para alcanzar valores de hemoglobina (Hb) mayores de 12g/dL.

En los estudios clínicos se ha observado:

- Que los ESA estimularon el crecimiento del tumor y redujeron la supervivencia de aquéllos sujetos con cáncer avanzado de mama, cabeza y cuello, sistema linfático y cáncer pulmonar de células no pequeñas, al administrarles una dosis con la que se pretendía alcanzar una concentración de hemoglobina de 12 gramos por decilitro (g/dL) o más.
- En el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica, los ESA deben usarse para mantener la concentración de hemoglobina entre 10g/dL y 12 g/dL. Mantener las concentraciones de hemoglobina por encima de ese límite en los pacientes con insuficiencia renal crónica aumenta el riesgo de muerte y otras afecciones graves.
- En los pacientes que recibieron ESAs en el preoperatorio para reducir la necesidad de transfusiones alogénicas se incrementaría la posibilidad de trombosis venosa profunda. Estos pacientes no habían recibido anticoagulación profiláctica.





R.D. N° 8155 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

PRECAUCIONES:

- Usar la dosis más baja de ESAs para aumentar gradualmente la concentración de hemoglobina, lo suficiente como para evitar la transfusión de sangre.
- El uso de ESAs en personas a punto de someterse a una cirugía mayor aumenta el riesgo de formación de coágulos.

Cuando se administran Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis a pacientes oncológicos:

- Recomendación general: No utilizar eritropoyetina en las primeras etapas del desarrollo del tumor en pacientes con esperanza de cura sometidos a quimioterapia tras la extirpación quirúrgica del tumor.
- Con cáncer avanzado de cabeza y cuello que reciben radioterapia, para alcanzar Hb mayores a 12 g/dL acorta el tiempo de progresión de la enfermedad, al favorecer la aparición de complicaciones que llevan al desenlace.
- En pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia, la administración de ESAs para alcanzar niveles de Hb > a 12 g/dL, puede acortar la sobrevida global e incrementar en número de muertes.
- En pacientes oncológicos que no reciben quimioterapia o radioterapia aumenta la mortalidad cuando se administra para superar valores de Hb >12.0g/dL, además de no estar indicado en esta población de pacientes.
- Se aconseja a los profesionales de la salud no utilizar Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis en determinados tipos de cáncer de mama, de cabeza y cuello.

Artículo 2º.- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE

FEGC/RP/CH/AMR/SGA

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL
Director Ejecutivo
Dirección de Autorizaciones Sanitarias



www.digemid.minsa.gob.pe

Calle Coronel Odriozola N° 103 - 111
San Isidro, Lima 27, Perú
T(511) 422-9200