

DROTRECOGINA alfa activada /PROTEÍNA C activada

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

19-3-2003 (actualizado 30-5-2003)

1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Identificación del fármaco: DROTRECOGINA alfa activada/PROTEÍNA C activada (Xigris®)

Autores del informe: Pere Ventayol, Francesc Puigventós, Andrés Carrillo. Revisores: Olga Delgado, Ricard Jordá, Joan M^a Raurich.

2.- Solicitud:

Dr.Jordi Ibañez. Servicio de Medicina Intensiva. 3-3-03.

3.- Area descriptiva del medicamento

PRESENTACIONES: Xigris® 5 mg polvo para solución para perfusión (Laboratorio Lilly). Coste para el hospital (P.V.L + 4% de IVA) = 236,91 €. Xigris® 20 mg polvo para solución para perfusión Coste para el hospital (P.V.L + 4% de IVA) = 985,52 €.

GRUPO TERAPEUTICO: B01AD10: Agentes antitrombóticos, enzimas.

DESCRIPCIÓN: Drotrecogina alfa (activada) es una versión recombinante de la Proteína C activada endógena producida por ingeniería genética a partir de una línea celular humana establecida. Difiere de la Proteína C natural activada en oligosacáridos específicos de la porción carbohidratada de la molécula. La Proteína C interviene en la regulación de la coagulación, limitando la formación de trombina por inactivación de los factores Va y VIIa. Paralelamente actúa como modulador de la respuesta sistémica a la infección y presenta propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas.

4.-AREA DE ACCION FARMACOLOGICA:

Indicaciones clínicas: Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico cuando se añade a los mejores cuidados estándar (*Ficha técnica Drotrecogina alfa activada*).

La FDA aprobó indicación de la Drotrecogina alfa para la "reducción de la mortalidad en pacientes adultos con sepsis severa (asociada a disfunción de órgano aguda con alto riesgo de mortalidad (ej: determinado por escala APACHE II)". Asimismo expone que "la eficacia de la Drotrecogina alfa no se ha establecido en pacientes adultos con un menor riesgo de mortalidad y sepsis grave". *Informe FDA. Clinical Review Drotrecogin alfa (activated) 2001.*

Posología: La dosis recomendada de Drotrecogina alfa es de 24 µg/Kg/hora, administrada en forma de perfusión intravenosa continua durante un periodo de 96 horas. En caso de interrupción de perfusión, ésta debe reiniciarse hasta completar el periodo de 96 horas recomendado. En pacientes adultos con sepsis grave no es preciso el ajuste de dosis en función de la edad, el sexo, la función hepática o la función renal.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Drotrecogina alfa activada en niños y adolescentes de menos de 18 años por lo que no se pueden realizar recomendaciones posológicas (*Ficha técnica Drotrecogina alfa activada*).

5.-EVALUACION DE LA EFICACIA:

Ensayo PROWESS

Las recomendaciones para la utilización de la Proteína C activada se basan en un único ensayo clínico comparativo en fase III, doble ciego, randomizado y multicéntrico, cuyo objetivo era determinar la mortalidad por cualquier causa en un periodo de 28 días tras el inicio de la infusión de Proteína C activada (ensayo PROWESS) (*Bernard GR; NEJM 344; 2001; Informe EMEA 2002, Informe FDA 2001*).

El protocolo inicial preveía incorporar 2.280 pacientes con dos análisis intermedios. Debido a evidencia de resultados favorables estadísticamente significativos el ensayo finalizó prematuramente con 1690 pacientes en total. Con la pauta de 24 mcg/kg/hora de drotrecogina alfa activada la mortalidad disminuyó de forma significativa respecto a placebo (24,7% vs 30,8%; p=0.0054). Ver tabla 1.

Tabla 1. Drotrecogina alfa/Proteína C activada. Análisis inicial.

La variable clínica principal correspondió a la mortalidad, de cualquier causa, tras un periodo de 28 días tras el inicio de la infusión				
Ensayo PROWESS Drotrecogin/Proteína C activa vs placebo	Eficacia		Significación p	NNT
	Porcentaje de mortalidad (1)			
	Drotrecogina (n= 850)	Placebo (n= 840)		
Bernard GP NEJM 2001, 334: 609-709 1690 pacientes, Julio 1998 a Junio de 2000	24,7%	30,8 %	0,005	16,3 (9,6-53,6)

Cabe indicar que el estudio sufrió una modificación en los criterios de inclusión durante el ensayo. Inicialmente éstos correspondían a: ser mayor de 18 años, presentar infección conocida o sospecha clínica, más de 3 o 4 signos de inflamación sistémica, **al menos un fallo de un órgano o más** en menos de 24 horas y los criterios de exclusión correspondían a riesgo de hemorragia y estados de hipercoagulabilidad. Durante el ensayo clínico (con 720 pacientes ya incluidos) se decidió excluir a aquellos que presentaban riesgos mayores de muerte no ligados a sepsis y se procedió a cambiar la línea celular productora de la Proteína C activada, así como incluir nuevos criterios de análisis. La diferencia en mortalidad no era estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes respondiendo a los criterios iniciales (28% vs 30%) mientras que sí era significativa en los pacientes incluidos tras el cambio de protocolo (22% vs 31%) (*Siegel JP NEJM Sounding Board; 2002; 347: 1030-4*).

En el 2001 la FDA confirmó los resultados principales del ensayo PROWESS pero cuestionó algunas puntos relacionados con la interpretación del ensayo y el uso apropiado del fármaco. Un comité de expertos (*Anti-infective Drugs advisory Committee*) de la FDA de los cuales **la mitad de los miembros votaron a favor y la otra mitad en contra de su aprobación**, procedió a reevaluar el ensayo clínico en función de la escala de valoración APACHE II (escala que contempla valores fisiológicos como temperatura, presión arterial, oxigenación,..., una escala de edad, y una escala de afecciones crónicas asociadas) obteniéndose información adicional respecto a la eficacia y toxicidad de la Proteína C activada en función de subgrupos de pacientes.

Análisis de subgrupos del ensayo PROWESS

-*Gravedad de los pacientes*: Drotrecogin sólo muestra eficacia sobre los pacientes más graves. La reducción significativa de la tasa de mortalidad absoluta se limitó a los pacientes en los que la puntuación APACHE-II basal fue superior a 25 (*Warren 2001*), y en aquellos que presentan dos o más disfunciones agudas orgánicas basales (*EMEA 2002*). No hay disminución significativa de mortalidad en caso APACHE-II < 25 o con < 2 disfunciones orgánicas. Tabla 2.

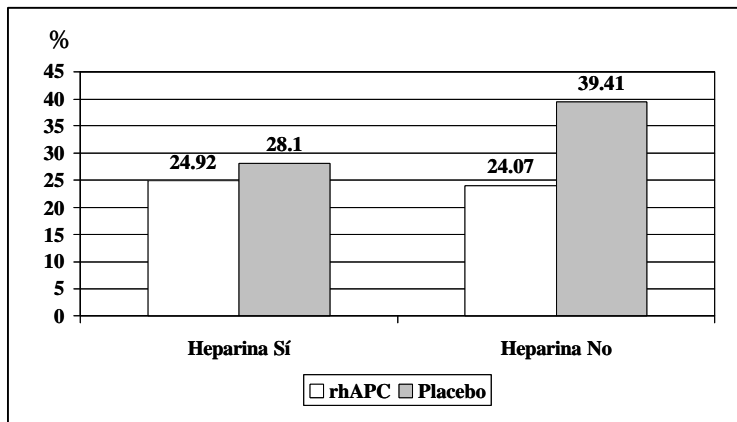
Tabla 2. Drotrecogina alfa/Proteína C activada. Análisis de subgrupos.

Ensayo PROWESS	Estratificación subgrupos		Eficacia		p	RR (95% IC)	NNT
			Porcentaje de mortalidad				
			Drotrecogina	Placebo			
Análisis post-hoc (Warren SH 2001)	Cuartil APACHE II	I (3-19)	15%	12%	ns	1,25 (0,78-2,02)	--
		II (20-24)	23%	26%	ns	0,88 (0,63-1,22)	--
		III (25-29)	24%	36%	s	0,66 (0,48-0,91)	8,3
		IV (30-53)	38 %	49%	s	0,78 (0,65-0,96)	9,1
Informe EMEA 2002.	APACHE II	> a 25	30,9 %	43,7 %	s	0,71 (0,59-0,85)	7,8 (5,2-16,2)
		< 25 (1,2)	19 %	19 %	ns	0,99 (0,75-1,30)	--
	Disfunciones organica aguda basal	Dos o más	26,5 %	33,9%	s	0,77(0,63-0,94)	13,5 (8,0-42,0)
		< Dos	20,2%	23,9%	ns	0,84(0,66-1,07)	--
Heparina profilactica concom.	Heparina si	24,9 %	28,1 %	0,2		--	
	Heparina no	24,1 %	39,4 %	0,007		6,5	
Heparina en cualquier momento	Heparina si	25,2 %	27,5 %	0,12	0,87 (0,73-1,04)	--	
	Heparina no	23,1 %	37,3 %	0,002	0,62 (0,45-0,85)	7	

(1) Ref :Siegel 2002 (2) Ref Informe FDA

-*Heparina*. Según el informe de la EMEA aproximadamente 2/3 partes de los pacientes recibieron dosis profilácticas de heparina durante el ensayo. La tasa de mortalidad entre los pacientes que recibieron concomitantemente Drotrecogina alfa activada y heparina en dosis bajas fue de 24,9% vs 28,1% en el grupo placebo (p=0.20). Tabla 2. Según el mismo informe podría ser que la interacción con Heparina disminuya o anule el efecto terapéutico de Drotrecogina alfa y concluye que son necesarios nuevos

estudios que permitan valorar la interacción, así como con otros fármacos activos en la coagulación (*Informe EMEA. Drotrecogina alfa activada 2002. CPMP/2471*). De todas maneras el grupo placebo que no recibió heparina presenta una alta mortalidad (39,4%), lo que parece indicar que heparina a dosis profilácticas tiene un efecto beneficioso que podría ser de intensidad similar al de la Drotrecogina. (ver gráfico).



Sorprende la mortalidad a los 28 días (ver tabla 2-1) del grupo que recibió Drotrecogina alfa/Proteína C activada y heparina de forma conjunta (pero no previamente al inicio de la infusión del fármaco a estudio) con el subgrupo que recibió placebo y heparina durante la infusión (C vs C'; 21,9% vs 20,8%, p=ns). Podríamos interpretar que la heparina administrada en este grupo aporta como mínimo el mismo beneficio que Drotrecogina alfa/Proteína C activada... y si comparamos este último grupo con el que recibió placebo exclusivamente, sorprende aún más (C' vs D'; 20,8% vs 37,3%; p= ???). **Resultados sorprendentes que nos plantean más dudas** ¿efecto antitrombótico, antiinflamatorio y fibrinolítico de las heparinas? ¿Papel beneficioso de las heparinas a dosis de prevención de trombosis venosa profunda en la sepsis grave? ¿En todos los subgrupos por cuartiles del APACHE-II los resultados son idénticos? Son necesarios nuevos estudios con un reclutamiento mayor de pacientes en cada subgrupo dirigidos a aclarar estos interrogantes.

Tabla 2-1 Heparina y Drotrecogina alfa

Grupo	Heparina Basal	Heparina durante el periodo de infusión	Mortalidad a los 28 días
A. rhAPC	Sí	Sí	132/515 (25,6%)
B. rhAPC	Sí	No	6/17 (35,3%)
C. rhAPC	No	Sí	26/119 (21,9%)
D. rhAPC	No	No	46/199 (23,1%)
A'. Placebo	Sí	Sí	159/541 (29,4%)
B'. Placebo	Sí	No	11/18 (61,1%)
C'. Placebo	No	Sí	20/96 (20,8%)
D'. Placebo	No	No	69/185 (37,3%)

Existe base suficiente para creer que los pacientes tratados con Drotrecogina alfa/Proteína C activada podría beneficiarse de la profilaxis heparínica, puesto que no se ha establecido la eficacia de la Drotrecogina alfa/Proteína C activada para prevenir la TVP. Sin embargo, desde el punto de vista teórico y clínico también hay ciertas inquietudes asociadas a la coadministración de Drotrecogina alfa/Proteína C activada y heparina de forma profiláctica. Los dos medicamentos poseen propiedades anticoagulantes y, en consecuencia, su administración concomitante podría aumentar la tasa de hemorragias graves asociada con cualquiera de ellos en solitario. Además, en una serie de estudios in vitro se ha documentado una mayor inhibición de la actividad de la proteína C activada por el inhibidor de la proteína C en presencia de heparina no fraccionada y de la heparina de bajo peso molecular, si bien esto se observó en condiciones de concentraciones locales elevadas (*Pratt y Church 1993; Aznar y cols 1996; Friedrich y cols 2001*). Por consiguiente, la administración concomitante de heparina podría aumentar la tasa de aclaración de la Drotrecogina alfa/Proteína C activada y resultar en una dosificación subterapéutica.

Así pues, del estudio F1K-MC-EVAD **no puede extrapolarse recomendaciones sobre la necesidad de profilaxis adicional** para la TVP con heparina en los pacientes tratados con Drotrecogina alfa/Proteína C activada.

-Otros factores estudiados : Drotrecogina es más eficaz en mayores de 75 años que en menores de esta edad (EMEA 2002) y en hombres que en mujeres (no significación estadística en este grupo aunque por escaso margen).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso grave fue similar en ambos grupos (12,5 vs 12,1%). **La incidencia de sangrado grave fue superior en el grupo con drotrecogina/Proteína C activada** que en el grupo placebo (3,5 vs 2%; $p=0.06$) durante el periodo de infusión (Bernard GP NEJM 2001, 334: 609-709). El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio hemorrágico fue de 24,9 % con Drotrecogina alfa y de 17,7 % con placebo, (EMEA 2002).

Seguridad	Drotrecogina alfa (n=840)	Placebo (n=850)	Valor P
Al menos una reacción adversa grave	12,5 %	12,1%	0,84
Sangrado grave	3,5 %	2,0%	0,06
-Gastrointestinal	1,1%	1,1%	
- Intraabdominal	0,4%	0,5%	
- Intratorácico	0,7%	0,1%	
-Retroperitoneal	0,5%	0	
- Intracraneal	0,2 %	0,1 %	
- Piel o tejido sensible	0,2%	0	
-Genitourinario	0,2 %	0	
-No identificado	0,2%	0,2%	
Eventos trombóticos	2,0%	3,0%	0,20
Al menos un episodio hemorrágico (EMEA 2002)	24,9 %	17,7 %	

Se consideró sangrado grave como: cualquier hemorragia intracraneal, sangrado que comprometiera la vida del paciente, cualquier sangrado considerado grave por el investigador y cualquier sangrado que precisara de la administración de tres bolsas de hematíes en un periodo de dos días consecutivos.

El análisis *post-hoc* llevado a cabo por el grupo de trabajo anti-infeccioso de la Comisión de autorización de la aprobación de la Drotrecogina alfa puso de manifiesto que el riesgo de hemorragia grave era estadísticamente más frecuente ($p=0.003$) en los enfermos menos graves (Cuartil con puntuación APACHE II entre 3 y 19: 4 casos en el brazo tratado con Drotrecogina alfa vs 0 casos en el grupo placebo) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Drotrecogina alfa/Proteína C activada

Datos estratificados en subgrupos en función de la valoración de la escala APACHE II obtenidos del Anti-infective Drugs advisory Comité en la reevaluación de la proteína C activada (Warren SH (Sunding Board) NEJM 2001, 334: 1027-1030).

Ensayo PROWESS Drotrecogina/Proteína C activa vs placebo tras la reevaluación realizada por la FDA	Cuartil APACHE II	Sangrado		Riesgo Relativo (95% IC)
		Drotrecogina alfa	Placebo	
Warren HS (Sunding Board) NEJM 2001, 334: 1027-1030	I (3-19)	4	0	18,3 (2,7-...) ($p=0,003$)
	II (20-24)	1	2	0,5 (0,004-6,1) ($p=1,0$)
	III (25-29)	3	0	10,3 (1,4-...) ($p=0,02$)
	IV (30-53)	1	1	1,1 (0,04-32,2) ($p=1,0$)

Hay que tener en cuenta que los pacientes menos graves (Cuartil I del APACHE-II) es donde menos eficaz es el fármaco y más incidencia de hemorragia grave se presenta.

Durante los 6 primeros meses de comercialización de la Drotrecogina alfa en Estados Unidos (de Noviembre a Mayo del 2001 se han presentado 44 casos de hemorragias graves, de las cuales 9 han resultado mortales, y de las que a su vez, 7 no presentaban ningún factor de riesgo distinto al propio tratamiento (La revue Prescrire Enero 2003; 235: 15-18).

Debe emplearse con precaución junto con cualquier otro medicamento que afecte la hemostasis: trombolíticos, anticoagulantes orales, aspirina, AINEs, agentes antiplaquetares, etc, debido a la falta de datos y a su riesgo potencial.

Contraindicaciones: Dado el mecanismo de acción de la Proteína C activada se puede aumentar el riesgo de sangrado; por lo que su uso está contraindicado en casos de:

- Edad < 18 años, Peso > 135 Kg.
- Sangrado interno activo
- Pacientes con patología intracraneal; neoplasias o de herniación cerebral.
- Tratamiento concomitante con heparina fraccionada o no fraccionada a dosis de anticoagulación.
- Tratamiento concomitante con acenocumarol.
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda relacionada con la sepsis.
- Hipercoagulabilidad conocida, incluida la resistencia a la proteína C, deficiencia proteína C, proteína S, o antitrombina III, presencia de anticuerpo anticardiolipina, anticuerpo antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia, o reciente documentación (dentro últimos 3 meses) o elevada sospecha de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.
- Enfermedad hepática crónica grave.
- Recuento plaquetario < 30000/mm³, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusión.
- Cualquier cirugía mayor realizada en las 12 horas inmediatamente anteriores a la administración del fármaco, o cualquier paciente postoperado que muestre evidencia de sangrado activo, o cualquier paciente que vaya a ser sometido a una cirugía planificada o anticipada durante el periodo de administración del fármaco en estudio.
- Historia de TCE grave requiriendo hospitalización, cirugía intracraneal o medular, o ictus hemorrágico en los 3 meses anteriores, o cualquier historia de malformación arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral o lesiones de masa a nivel del SNC. Pacientes con catéter epidural o a los que se le vaya a colocar un catéter epidural durante la perfusión del fármaco.
- Sangrado gastrointestinal en las últimas 6 semanas que haya requerido de intervención médica a menos que se haya llevado a cabo una intervención quirúrgica definitiva.
- Pacientes con traumatismos con riesgo incrementado de sangrado.
- Embarazo.
- Historia previa de trasplante de MO, pulmón, hígado, páncreas o intestino delgado.
- Pacientes con inmunodeficiencia humana con recuento de CD4 ≤ 50 mm³.
- Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis (hemodiálisis o peritoneal). No se considera contraindicación la insuficiencia renal aguda.
- Pancreatitis aguda sin foco infeccioso documentado.
- Especial atención en aquellas situaciones donde puede estar aumentado el riesgo de sangrado, debiéndose valorar beneficio/riesgo:
 - + administración reciente (en los últimos 3 días) de tratamiento trombolítico.
 - + administración reciente (en los últimos 7 días) de anticoagulantes orales.
 - + administración reciente (en los últimos 7 días) de aspirina o cualquier otro inhibidor plaquetario.
 - + ictus isquémico reciente (en los últimos 3 meses)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a drotrecogina alfa o a excipientes de la formulación o a la trombina bovina (residuo traza del proceso de fabricación).
- Cualquier otra situación en la que el médico considere que es probable un sangrado significativo.

7. EVALUACION ECONOMICA:

-Coste tratamiento completo. El coste del tratamiento completo medio por paciente de 70 Kg tratado con Drotrecogina alfa/Proteína C activa es de 8.121,1 €

Peso del paciente (kg)	Dosis a infundir en 96h (mg)	Dosis en viales de 5mg/20 mg	Coste en función de cada vial (€)	Coste total (€)
60	138,2	0/7	0/6.898,6	6.898,6
65	149,8	2/7	473,8/6.896,6	7.370,4
70	161,3	1/8	236,9/7.884,2	8.121,1
75	172,8	3/8	710,7/7.884,2	8.594,9
80	184,3	1/9	236,9/8.869,7	9.106,6
85	195,8	0/10	0/9.885,2	9.885,2

-Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta y coste estimado anual. La estimación anual de pacientes a recibir tratamiento de Drotrecogina alfa corresponde inicialmente a 12-15 pacientes. Considerándose una dosis media de un paciente de 70 kg. El coste para el hospital se estima entre 97.453,2 a 121.816,5 €/año.

Sin embargo dadas las condiciones de uso establecidas en este informe y que se tiene previsto la participación en dos ensayos clínicos, se estima que se reducirá de forma importante el impacto económico en nuestro centro.

-Coste-efectividad incremental

- *Manns BJ NEJM, 2002, 347:993-1000.* En un estudio farmacoeconómico posterior al ensayo PROWESS publicado en NEJM se establece un análisis de coste-efectividad en cohorte de pacientes ingresados en UCI por sepsis severa realizándose un seguimiento durante 3 años en los que se determinó el coste por año de vida ganado y coste por año de vida ganados ajustado a calidad de vida. En esa cohorte se aplicaron los resultados de reducción de mortalidad obtenidos en el ensayo PROWESS, y se realizó una estratificación en función de la escala APACHE II, edad y severidad de la enfermedad en en función del riesgo relativo de muerte determinado en el estudio de Warren SH (*Sunding Board NEJM 2001, 334: 1027-1030*) obteniéndose que resulta de forma significativa una mejor relación de coste-efectividad el tratar a pacientes con un valor de escala APACHE II \geq a 25 (19.723 dólares/año de vida ganado) que a aquellos que presentaban un valor de escala APACHE II a 24 (575.054 dólares/año de vida ganado) (*Manns BJ NEJM, 2002, 347:993-1000*).

- *Sacristán JA Comunicación ISPOR Nov 2002.* Un estudio que se basa también en el estudio PROWESS, aplicando costes directos sanitarios en España, esperanza de vida según tabla locales, y realizado sobre el subgrupo de pacientes con dos o más fallos orgánicos. Encuentra que el coste por muerte evitada es de 119.857 €, y el coste por año de vida ganado 9799 €.

- Solo teniendo en cuenta el coste del medicamento. Si aplicamos los datos del estudio PROWESS *post-hoc*, en los pacientes **más graves con apache 25** (NNT 8,3-9,1) y aplicamos el coste para un paciente estandar de 70 Kg. El coste efectividad incremental será del orden 67.404 € - 73.900 € (aprox 10 a 12 millones de ptas) por muerte evitada, solo teniendo en cuenta el coste del medicamento.

Tabla 6. Resumen estudios farmacoeconómicos					
Referencia	Origen datos eficacia y tipo de costes aplicados	Subgrupos de pacientes estudiados	Resultados estudios económicos		
			Coste por muerte evitada	Coste por año de vida ganado (AVG).	Coste por año de vida ganado de calidad (AVAC).
Manns BJ	Datos Prowess <i>post-hoc</i> Esperanza vida 8,1 años. Costes directos e indirectos	Apache II 24	--	19.723 \$	32.872 \$
		Apache II 25	--	575.054 \$	958.423 \$
		Total pacientes Prowess	--	27.937 \$	46.560 \$
Sacristán JA	Datos Prowess Esperanza vida 12,2 años. Costes directos	Dos o más fallos orgánicos	119.857 €	9.799 €	--
		Total pacientes Prowess	136.951 €	13.545 €	--
Datos propios	Solo coste del medicamento	Pacientes Prowess <i>post-hoc</i> Apache II 25	67.404-73.900 €		
		Dos o más fallos orgánicos	109.635 €		

Estudios realizado en otros países dan los resultados siguientes (información laboratorio): Francia: 18446 € por AVAC (Launois 2002, resumen congreso); Gran Bretaña: 13012 € por AVAC (Davies 2002, resumen congreso); Alemania: 14400 € por AVG (Neilson AR, resumen congreso)

Sacristán JA en una revisión de lo que se considera una tecnología sanitaria eficiente en España, señala un límite de coste-efectividad de 30.000 € por año de vida ganada (AVG) (*Sacristán JA Gac Sanit 2002, 16: 334-43*). Según los estudios de la tabla el uso de Drotrecogina alfa es inferior a esta cantidad, aunque la toma de decisión de aplicar una nueva tecnología depende también de considerar el coste oportunidad (*Donaldson C . BMJ 2002, 325: 891-4*).

-Estimación del impacto económico global para el hospital y del impacto sobre la mejora de la salud de los pacientes tratados:

Suponiendo que en el hospital se aplica el medicamento en los pacientes definidos en el ensayo PROWESS *post-hoc* con APACHE 25 o 2 disfunciones de órganos, se estima que en el periodo de 1 año:

Trataremos 15 pacientes. (Nota: dadas las condiciones de uso la participación en ensayos clínicos, se estima que el número real será mucho menor)

Nos costará 121.815 € (sólo en coste del medicamento)

Se evitarán entre 1 y 2 muertes al año (1,6 a 1,8 muertes año si se emplea en APACHE 25, y 1,1 muertes si en pacientes con dos o más disfunciones orgánicas)

Ver tabla 7

Tabla 7. Estimación del impacto económico global para el hospital y del impacto sobre la mejora de la salud de los pacientes tratado.				
Nº anual estimado de pacientes tratado en el hospital en 1 año	Coste por paciente (o coste incremental)	Numero Necesario a Tratar	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales evitadas (muertes)
D	C	NNT	D x C	D / NNT
15	8.121 €	8,3-9,1 (APACHE >25)	121.815 €	1,6 a 1,8
15	8.121 €	13,5 (dos o más disf. orgánicas)	121.815 €	1,1

8. CONCLUSIONES

RESUMEN:

-Eficacia respecto a placebo: Se dispone únicamente de un ensayo clínico comparativo fase III, doble ciego en 1690 enfermos. Durante **el ensayo clínico el protocolo se modificó**, excluyéndose a los enfermos con un mayor riesgo de fallecimiento no relacionado con la sepsis, e igualmente se **modificó el modo de fabricación** de la Proteína C activada. La interpretación de los resultados, es por tanto, **delicada**. La respuesta sobre mortalidad de cualquier causa pasa de 30,8% a 24,7 % (-6,1 %) sobre el global de los pacientes (NNT 16,4). Análisis *post-hoc* han evidenciado subgrupos de enfermos que podrían obtener un beneficio de la Drotrecogina alfa y otros que estarían expuestos a riesgos de sangrado grave. Sin embargo estos estudios no permiten **más que establecer hipótesis**.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la EMEA recomendó: *la concesión de la autorización de la comercialización de la Drotrecogina alfa “en circunstancias excepcionales” debido a que en el estado actual de conocimiento científico el solicitante no puede proporcionar información exhaustiva sobre la seguridad y la eficacia del medicamento, y que “el titular de la autorización de comercialización presentará información adicional sobre la posible interacción entre Drotrecogina alfa activada y Heparina, así como información sobre los casos de sangrado provocados por éste medicamento. Todos los estudios adicionales serán objeto de un cuidadoso seguimiento y sus resultados examinados por el Comité de Especialidades Farmacéuticas. (EMEA 2002: CPMP/2471/02)*

-Seguridad: Tasas de hemorragias graves, con incidencia de sangrado superior en el grupo con Drotrecogina/Proteína C activada que en el grupo placebo (3,5 vs 2%; p=0.06). Posible interacción con Heparina que disminuye o anula el efecto terapéutico de Drotrecogin. Alerta con interacciones de fármacos que alteran la coagulación. Hay que tener en cuenta que los pacientes menos graves es donde menos eficaz es el fármaco y más incidencia de hemorragia grave se presenta.

-Coste: El coste para el hospital por tratamiento es elevado. El coste del tratamiento completo medio por paciente de 70 Kg tratado con Drotrecogina alfa/Proteína C activa es de 8.121,1 €. Considerando 13-15 pacientes/año ello puede representar entre 97.453,2 a 121.816,5 €/año.

CONCLUSIONES:

-Clasificación del fármaco en **categoría D** (Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas): se propone aprobar el uso de Drotrecogina alfa temporalmente (1 año) en la indicación aprobada para sepsis grave asociada a fallo multiorgánico asociado a los mejores cuidados, ya que cabe considerar el ensayo PROWESS como un estudio preliminar cuyas conclusiones deberían interpretarse cautelosamente.

-Establecer unas condiciones de uso en nuestro hospital teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del fármaco y las evidencias disponibles. Definir los criterios de evaluación inicial del paciente para decidir el iniciar tratamiento con Drotrecogina alfa.

La selección de pacientes deberá limitarse estrictamente a aquellos que cumplan los requisitos determinados en el ensayo PROWESS tras la modificación de los mismos:

1. **CRITERIOS DE INFECCIÓN:** pacientes con infección conocida o sospecha de infección con sepsis grave o shock séptico tratados en UCI que presenten disfunción inducida por la sepsis **de al menos dos órganos** y cuya duración sea inferior a las 48 horas.
2. **CRITERIOS DE SIRS:** que a su vez cumplan con al menos 3 de los 4 criterios descritos a continuación:
 - a. Temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 - b. Frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos/ min (excepto en pacientes con medicación que incremente la frecuencia cardíaca o que prevenga taquicardia)
 - c. Frecuencia respiratoria ≥ 20 resp/min o una $\text{PCO}_2 \geq 32$ mm Hg o uso de ventilación mecánica debido a un proceso respiratorio agudo
 - d. Recuento de leucocitos $\geq 12.000/\text{mm}^3$ o $\leq 4.000/\text{mm}^3$ o un recuento diferencial de $> 10\%$ de neutrofilos inmaduros.
3. **CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA O SISTÉMICA:**
 - a. Disfunción cardiovascular: $\text{PAs} \leq 90$ mmHg o $\text{PAm} \leq 70$ mmHg al menos durante 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con volemia o la necesidad de usar soporte inotrópico para mantener $\text{PAs} \geq 90$ mmHg o $\text{PAm} \geq 70$ mmHg.
 - b. Disfunción renal: gasto urinario $\leq 0,5$ ml/kg/hora por 1 hora a pesar de una adecuada resucitación con volemia.
 - c. Disfunción sistema respiratorio: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ en presencia de otra disfunción orgánica o sistémica o ≤ 200 si el pulmón es el único órgano disfuncionante (origen de la sepsis)
 - d. Disfunción hematológica: recuento plaquetar $< 80.000/\text{mm}^3$ o reducción del recuento en un 50% respecto a un control 3 días previos.
 - e. Acidosis metabólica inexplicable: $\text{pH} \leq 7,30$ u, $\text{EB} \geq 5,0$ mmol/l asociado con un lactato plasmático $> 1,5$ veces del límite superior de la normalidad.

-Compromiso del Servicio de Medicina Intensiva a presentar un informe de los resultados obtenidos tras un año de uso de la Drotrecogina alfa con el objeto de tener resultados de eficacia/seguridad de la Drotrecogina en nuestro Hospital.

-Considerar de forma estricta los motivos de **contraindicación** del producto en función del riesgo manifiesto de hemorragias graves asociadas a su uso (ver apartado 4).

-Valorar el consenso de un protocolo común de uso de Drotrecogina en otros hospitales de la comunidad.

BIBLIOGRAFIA:

Bernard GP NEJM 2001, 334: 609-709.
Manns BJ NEJM, 2002 347:993-1000.
Warren SH (Sounding Board NEJM 2001, 334: 1027-1030.
Siegel JP NEJM Sounding Board; 2002; 347: 1030-4.
La revue Prescrire Enero 2003; 235: 15-18.
Ficha técnica Drotrecogina alfa activada.
Donaldson C . BMJ 2002, 325: 891-4.
Sacristán JA Gac Sanit 2002, 16: 334-43.
Informe EMEA. Drotrecogina alfa activada 2002. CPMP/2471.
Informe FDA. Clinical Review Drotrecogin alfa (activated) 2001.
Sacristán JA Comunicación ISPOR Nov 2002.
Monografía del producto Xigris
Pratt y Church 1993;
Aznar y cols 1996;
Friedrich y cols 2001.