

DEFERASIROX PARA EL TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

Resumen

El exceso de hierro es la principal complicación de la transfusión sanguínea recurrente, realizada para el tratamiento de la betatalasemia, enfermedad falciforme, síndrome mielodisplásico y otras anemias raras. El hierro en exceso es acumulado en casi todos los tejidos. Los daños más graves ocurren en el hígado, corazón, tiroides, hipófisis, hipotálamo, páncreas y en las articulaciones. Actualmente, están disponibles tres medicamentos que actúan como quelantes de hierro: deferasirox, desferroxamina y deferiprona.

Este boletín tiene como tema un medicamento recientemente incorporado por el Sistema Único de Salud –SUS–, el deferasirox. Aplicado por vía oral, ese medicamento es indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro, debido a transfusiones de sangre, en pacientes adultos y pediátricos.

La desferroxamina tiene más indicaciones y está asociada a una sobrevida de aproximadamente 50 años; pero la adhesión al tratamiento es baja, debido a los dolores y a la intolerancia a la aplicación por vía subcutánea. La deferiprona, a pesar de ser aplicada por vía oral, tiene uso limitado por su perfil de reacciones adversas.

Existen actualmente tres ensayos clínicos publicados, de baja calidad metodológica, que evaluaron el uso del deferasirox en relación a la desferroxamina. No fueron encontrados estudios comparativos entre el deferasirox y la deferiprona. En los ensayos clínicos identificados la concentración hepática de hierro (CHF) fue considerada como resultado primario, a pesar de que en la práctica clínica la cantidad de hierro es monitoreada por la concentración de ferritina sérica.

Los datos de los ensayos clínicos que involucraron pacientes con betalasemia sugieren que la dosis de deferasirox equivale numéricamente a la mitad de la dosis de desferroxamina. En pacientes con enfermedad falciforme, el deferasirox no fue más eficaz que la desferroxamina. El deferasirox no fue evaluado en pacientes con síndrome mielodisplásico, en los estudios identificados. Los cambios en la ferritina sérica se revelan más favorables en pacientes con betalasemia y enfer-

medad falciforme que recibieron desferroxamina, de lo que en aquellos que recibieron deferasirox. Hasta el momento, no existen ensayos clínicos que hayan hecho la evaluación de la concentración de hierro en el miocardio de pacientes que usaron deferasirox.

Como el deferasirox fue introducido recientemente en el mercado, las informaciones post-comercialización de fármaco-vigilancia deben ser monitoreadas, principalmente en lo que se refiere al riesgo de insuficiencia renal, citopenias (agranulocitosis y trombocitopenia) y a los disturbios gastrointestinales, hepáticos, renales y sanguíneos.

Algunos aspectos importantes deben ser considerados en la elección del medicamento para el tratamiento del exceso de hierro, entre ellos se destacan: la eficacia y el perfil de seguridad presentados en los ensayos clínicos, las particularidades de cada medicamento y como estas influyen en la adhesión al tratamiento y las estimativas de costo de cada una de las opciones escogidas.

Situación Clínica

El hierro es un elemento vital para la mayoría de los organismos. Participa de una variedad de procesos bioquímicos, incluyendo el transporte de oxígeno, la síntesis del DNA y el transporte de electrones. Los disturbios relacionados al metabolismo del hierro incluyen una serie de enfermedades, con diversas manifestaciones clínicas, que varían desde anemia ferropénica al exceso de hierro¹.

El exceso de hierro, condición en la cual el hierro se acumula en el organismo, tiene baja prevalencia², y puede ser causada, o por una absorción mayor que la normal del mismo en la dieta o, más habitualmente, por transfusiones sanguíneas recurrentes. En cada sesión de transfusión una parte del hierro es incorporada y no puede ser eliminada por el organismo. Los pacientes a los que se les deben realizar transfusiones sanguíneas recurrentes pueden acumular cerca de 0,3 a 0,5 mg/kg de hierro por día. Como no existe

un mecanismo natural para la eliminación del exceso de hierro, se observa un acumulo gradual en los tejidos, con la consecuente elevación a niveles tóxicos y a la formación de radicales libres que pueden inducir daño celular, fibrosis y esclerosis³.

El hierro en exceso es acumulado en casi todos los tejidos. Los daños más graves ocurren en el hígado, corazón, tiroides, hipófisis, hipotálamo, páncreas y en las articulaciones. Cuando el cuerpo acumula de 12 a 24g de hierro, normalmente se inician las señales y síntomas relacionados a la toxicidad. Los valores normales de hierro en el organismo son de 2,5g en mujeres y 3,5 en hombres³.

Usualmente, cuando los síntomas de la sobrecarga ocurren, los daños ocasionados a los tejidos son reversibles. Ellos incluyen: fatiga, hepatomegalia, pigmentación broncea de la piel, pérdida de libido, artralgias, diabetes y/o cardiomiopatía. El compromiso del hígado puede llevar al aumento sérico de transaminasas y puede tener una evolución hacia fibrosis y/o cirrosis³.

La sobrecarga de hierro es identificada por la elevación de las concentraciones plasmáticas de hierro y ferritina sérica, bien como por la saturación de transferrina. La medición directa del depósito de hierro en el hígado, por medio de biopsia, apunta una medida detallada de hierro almacenado en el organismo pero hay que tener en cuenta que este método es invasivo, el depósito de hierro puede ser incompleto en el órgano y los resultados son poco reproducibles. Además, la medición del hierro hepático puede no representar el acumulo del elemento en otros órganos vitales, como el corazón³.

Métodos no invasivos para cuantificar el depósito de hierro incluyen susceptometría magnética del hígado y resonancia nuclear magnética del hígado y/o del corazón. En la práctica clínica, la cantidad de hierro es monitoreada por la concentración de la ferritina sérica. En los ensayos clínicos, la concentración hepática de hierro (CHF) es considerada como resultado primario².

El tratamiento de anemias crónicas –principalmente aquellas ocasionadas por la betatalasemia, enfermedad falciforme y síndrome mielodisplásico– se realiza por medio de transfusiones sanguíneas recurrentes. Así como la etiología, el pronóstico de estos pacientes es dependiente de la enfermedad de base que ocasiona la anemia crónica. Pero, independientemente de la enfermedad de base, el exceso de hierro en pacientes que reciben transfusiones sanguíneas recurrentes debe ser tratado². Niños que son tratados con medicamentos quelantes de hierro se desarrollan naturalmente y sobreviven hasta la fase adulta³.

Las evidencias del uso de quelantes de hierro son mayoritariamente provenientes de estudios que reclutaron pacientes con betatalasemia, en los cuales fue mostrada una relación directa entre el exceso de hierro y la reducción de la sobrevida, principalmente debido a complicaciones cardíacas^{4,12}.

En virtud de la baja prevalencia, existen pocas evidencias de las implicaciones pronosticas del exceso de hierro en pacientes con enfermedad falciforme o síndrome mielodisplásico, así como de los beneficios del uso de quelantes de hierro en los mismos. A parte de eso, transfusiones recurrentes pueden no ser necesarias en pacientes con anemia falciforme¹³, y pacientes con síndrome mielodisplásico normalmente poseen edad avanzada y pueden no sobrevivir el tiempo necesario para acumular el hierro en el umbral de sobrecarga². De esa forma, las consecuencias relacionadas con el exceso de hierro en pacientes con enfermedad falciforme y con síndrome mielodisplásico pueden no ser las mismas que las observadas en pacientes con betatalasemia.

Epidemiología

Hasta el momento no existen en Brasil datos sobre la incidencia y prevalencia de la sobrecarga de hierro. Es posible hacer estimaciones indirectas, mediante el cálculo de la población que requiere transfusión recurrente y, posteriormente, de aquellos pacientes que desarrollarán exceso de hierro.

La betatalasemia afecta principalmente pacientes de ascendencia mediterránea, asiática y africana. Según la Asociación Brasileira de Talasemia, existen cerca de 490 pacientes con betatalasemia *major* en el Brasil, siendo que la mayor parte de esa población se concentra en la región sudeste¹⁴.

Con relación a la enfermedad falciforme, el Programa Nacional de Clasificación Neonatal del Ministerio de la Salud estima el nacimiento anual de cerca de 3.500 niños con la enfermedad en el Brasil. Las mayores prevalencias son encontradas en los estados de Bahía, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais y Maranhão¹⁵.

Pocos datos sobre la incidencia del síndrome mielodisplásico en el mundo están disponibles¹⁶. En algunos países ocurren 4,1 a 12,6 nuevos casos cada 100.000 habitantes por año, observándose un aumento de la incidencia con el envejecimiento.

Tecnología

El deferasirox es un quelante de aplicación oral, altamente selectivo para el hierro (III). Es un agente tridentado que

se liga al hierro con una elevada afinidad, en una razón de 2:1¹⁸. Con la aplicación de 10, 20 y 40 mg/kg/día de deferasirox son depurados, respectivamente, 0,119; 0,329 y 0,445 mg de hierro/kg/día. El deferasirox promueve la eliminación del hierro principalmente por las heces¹⁹.

El medicamento fue registrado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) en enero de 2006. La patente de molécula para deferasirox fue concedida en 2005 por el Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI), siendo válida hasta 2017.

Indicaciones terapéuticas

Deferasirox está indicado para el tratamiento de exceso crónica de hierro debido a transfusiones de sangre (*bemosi-derosis transfusional*) en pacientes adultos y pediátricos (con 2 años de edad o más)¹⁸.

El medicamento está disponible en la forma de píldora soluble y debe ser tomado una vez al día, preferentemente en el mismo horario, con el estómago vacío y 30 minutos antes de la ingestión de alimentos. La dosis recomendada es de 10 a 30 mg/kg/día¹⁸.

Opciones Terapéuticas

La *desferroxamina* y la *deferiprona* son los medicamentos quelantes de hierro que integran el tratamiento convencional del exceso de hierro. Como se describe a continuación, esos medicamentos poseen indicaciones distintas²⁰. La terapéutica con esos medicamentos es orientada por el grado de exceso de hierro sumado a la necesidad de transfusiones de sangre por parte de los pacientes².

1. Desferroxamina

La *desferroxamina* está registrada en el Brasil desde 1981, y es indicada en casos de exceso de hierro en pacientes diagnosticados con betatalasemia, enfermedad falciforme y síndrome mielodisplásico, así como otras anemias dependientes de transfusiones sanguíneas recurrentes a enfermedades que aumentan la concentración de hierro. La *desferroxamina* también es indicada para el tratamiento de la acumulación crónica de aluminio²¹.

Algunas características de la *desferroxamina*, como su vida media corta y la incapacidad de ser absorbida en el intestino, exigen que el tratamiento sea hecho por medio de infusión subcutánea, por 8 a 12 horas, normalmente en período nocturno, cinco a siete veces por semana². La dosis de *desferroxamina* depende del grado del exceso de hierro y de la edad del paciente. Normalmente, en sobrecarga

establecida, la dosis es de 20 a 60 mg/kg/día. En casos de sobrecarga excesiva de hierro, el medicamento es aplicado por infusión intravenosa continua²¹.

El aparato que hace la infusión permite la adaptación de una jeringa que, ajustada al cuerpo del paciente, inyecta la *desferroxamina* lentamente en el organismo. Además del malestar que esto implica para el paciente, debido a la duración de la infusión y las reacciones cutáneas locales de la punción, el equipo no está ampliamente disponible en muchos países. Estos factores, muchas veces, dificultan la realización del tratamiento y la adhesión del paciente al mismo. En el contexto del Sistema Único de Salud, la distribución del equipo se hace en régimen de comodato para que el paciente pueda utilizarlo en casa.

Entre las reacciones adversas observadas las más comunes incluyen: dolor en el lugar de la aplicación, artralgia/mialgia, dolor de cabeza, urticaria, náuseas y fiebre. Disturbios visuales y auditivos son descriptos en la terapia prolongada, por lo tanto, se sugiere que estos problemas sean investigados en pacientes que hicieron uso del medicamento antes del inicio del tratamiento y cada tres meses después del inicio del mismo. Las dosis excesivas de la *desferroxamina* pueden estar asociadas al déficit de crecimiento, debiendo ser monitoreados el peso y la altura de niños tratados con ese medicamento².

2. Deferiprona

La *deferiprona* tiene su registro concedido por la ANVISA en 2002. Ese medicamento es indicado para el tratamiento del exceso de hierro en pacientes con talasemia *major*, para los cuales la terapia quelante con la *desferroxamina* no es recomendada. En adultos y niños con más de 10 años, la posología de la *deferiprona* es de 25mg/kg, tres veces al día (dosis máxima de 75mg/kg/día)²².

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con el uso de la *deferiprona* son: náuseas, dolores abdominales, vómitos, artralgias, aumento de los niveles séricos de *alanina* transaminasa, neutropenia, aumento del apetito y agranulocitosis. En virtud del riesgo de neutropenia y de agranulocitosis, la *deferiprona* esta contraindicada en pacientes con historia previa de haber padecido esos eventos. Semanalmente, se recomienda el conteo de neutrófilos de los pacientes que están utilizando este medicamento².

Evidencias

Para la síntesis de las evidencias científicas de eficacia y seguridad del deferasirox en el tratamiento del exceso de hierro fue realizada una búsqueda de informes de agencias

de evaluación de tecnologías en salud y de revisiones sistemáticas en la base de datos de *Medline* (Vía PubMed). Adicionalmente, en la misma base, se buscaron ensayos clínicos para actualización de la información disponible.

De las referencias identificadas fue seleccionado el trabajo de McLeod², por ser una revisión sistemática y una evaluación económica elaborada por una agencia de evaluación

de tecnologías en salud. Para una mejor comprensión del texto, están descriptos los resultados primarios usados en los ensayos clínicos (concentración hepática de hierro –CHF–). Hasta el momento, no fueron identificados nuevos ensayos clínicos que puedan actualizar esos hallazgos.

En la tabla siguiente, están descriptas las estrategias de búsqueda usadas en MedLine.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en el Medline (vía PubMed)

Búsqueda por informes de agencias de Evaluación de Tecnologías en Salud	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox "[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND ((technology assessment, biomedical) OR (assessment, biomedical technology) OR (assessments, biomedical technology) OR (biomedical technology assessment) OR (technology assessments, biomedical) OR (biomedical technology assessment) OR (technology assessment) OR (assessment, technology))
Búsqueda por revisiones sistemáticas	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox"[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND (systematic[<i>sb</i>])
Búsqueda por ensayos clínicos	("Iron Overload"[Mesh]) AND ("deferasirox "[Substance Name] OR ICL670A OR ICL670 OR ICL-670 OR ICL-670A OR (ICL 670) OR (ICL 670A) OR Exjade) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

1. Eficacia

En la etapa de revisión sistemática del estudio de McLeod² fueron recuperados tres ensayos clínicos que evaluaron el uso del deferasirox en comparación a la desferroxamina: Capellini⁴, Piga⁵ y Vichinsky²³. No fueron encontrados estudios en los cuales el deferasirox fue comparado a la deferiprona.

Adicionalmente, fueron encontrados ensayos clínicos que evaluaron la desferroxamina en comparación a la deferiprona asociada o no a la desferroxamina.

De modo general, la calidad metodológica de todos los estudios fue baja, pues el proceso de pesquisa aleatoria y el modo de evitar los sesgos, tanto de los investigadores, como en la asignación de los participantes de cada estudio no fue explicitada²⁴.

De los estudios que evaluaron el deferasirox, el estudio de no-inferioridad de Capellini⁴ involucró el mayor número de participantes (n=586) y sus resultados están descriptos a continuación.

En ese estudio fueron utilizados los siguientes criterios de éxito del tratamiento: (i) pacientes que iniciaron el tratamiento con la concentración hepática de hierro (CFH) <10mg Hie/g/kg y que terminaron con 1-7mg Hie/g/kg; y (ii) pacientes que lo iniciaron con la CFH>10mg y que tuvieron esa medida reducida en por lo menos tres unidades.

En la evaluación general, 52,9% (47-58; IC 95%) de los pacientes que recibieron deferasirox respondieron satisfactoriamente al tratamiento, en cuanto 66,4% (60,9-72; IC 95%) de los pacientes respondieron adecuadamente a la desferroxamina. Esto indica que el deferasirox puede no haber sido tan eficaz comparado con la desferroxamina, o sea, el estudio no comprobó la no inferioridad del deferasirox en relación a la desferroxamina cuando son considerados todos los pacientes.

Posteriormente, fue observado que los pacientes con CHF<7mg Hie/g/kg recibieron una dosis de deferasirox con menor equivalencia a desferroxamina, a pesar del deferasirox numéricamente equivaler a la mitad de la dosis de desferroxamina. En ese subgrupo no se notó la no inferioridad del deferasirox en relación a la desferroxamina.

En la población con CHF ≥ 7mg Hie/g/kg, la dosis del deferasirox fue numéricamente equivalente a la mitad de la dosis de desferroxamina (ver Tabla 2). En ese subgrupo fue alcanzada la no-inferioridad del deferasirox en relación a la desferroxamina.

La unión de los dos grupos revela una heterogeneidad estadísticamente significativa. Este hecho explicita que los resultados son distintos entre los subgrupos, principalmente debido al desequilibrio de dosis del deferasirox en relación

a la desferroxamina, de debe tener cuidado ya que la adopción de ese resultado aislado puede no ser apropiada. Por otro lado, cuando los ensayos clínicos incluyen una muestra heterogénea de pacientes en términos de edad y de enfermedades de base, es necesario un cálculo de muestra adecuado

para un análisis apropiado de subgrupo²⁵. Alternativamente pueden ser empleadas técnicas que minimicen esas diferencias (como se hace en los estudios observacionales)²⁶ o la realización de nuevos ensayos clínicos que estudien la franja de edad pretendida y /o la enfermedad de base²⁷.

Table 2. Resultados del estudio de Cappellini⁴

Nivel de la CHF antes del inicio del estudio		Grupo Deferasirox	Grupo Desferroxamina
< 7 mg Hie/g/kg (nivel bajo) Ψ	Posología (mg/kg/día)	5 - 10	20 - 30
	Número de pacientes	83	87
	Resultado (media \pm DP)	5 \pm 3,8	0,13 \pm 2,2
\geq 7 mg Hie/g/kg (nivel elevado) Φ	Posología (mg/kg/día)	20 - 30	35- \geq 50
	Número de pacientes	185	186
	Resultado (media \pm DP)	5,3 \pm 8	-4,3 \pm 5,8
Todos los pacientes Υ	Posología (mg/kg/día)	5 - 30	\geq 20
	Número de pacientes	268	273
	Resultado (media \pm DP)	- 2,4 \pm 8,2	- 2,9 \pm 5,4

Abreviaturas: CHF - concentración hepática de hierro, DP - desvío-estándar.

Ψ Los valores positivos de los resultados reflejan un aumento de la CHF, en vez de la reducción. Φ Los valores negativos de los resultados apuntan hacia una disminución de la CHF. Υ El agrupamiento de los grupos revela heterogeneidad estadísticamente significativa (Chi2 = 45,55; grados de libertad = 1; p < 0,00001; I² = 97,8%).

El estudio de Piga⁵, con un menor número de participantes con betalasemia, reforzó los hallazgos encontrados por Cappellini⁴ con la posología de 20mg/kg/día de deferasirox, según el cual la eficacia puede ser comparada a la de la des-

ferroxamina y la dosis de deferasirox equivale numéricamente a la mitad de la dosis de desferroxamina, como explica la Tabla 3.

Table 3. Resultados del estudio de Piga⁵

	Grupo 10 mg/kg/día de deferasirox	Grupo 20 mg/kg/día de deferasirox	Grupo 40 mg/kg/día de deferasirox
Número de pacientes	24	22	21
Resultado (media \pm DP)	- 0,4 \pm 2,2 Ψ	- 2,1 \pm 2,6 Φ	- 2,0 \pm 2,0

Abreviatura: DP – desvío-estándar.

Ψ En la posología de 10 mg/kg/día, el deferasirox fue inferior a la desferroxamina (teste t = 2,56; grados de libertad = 43; p= 0,014). Φ En la posología de 20 mg/kg/día, no fue identificada diferencia estadísticamente significativa entre el deferasirox y la desferroxamina (teste t= 0,14; grados de libertad = 39; p=0,89).

Con relación a los pacientes con enfermedad falciforme, en el estudio de Vichinsky²³, según la tabla siguiente, el

deferasirox no fue más eficaz que la desferroxamina en la reducción de la CHF.

Tabla 4. Resultados del estudio de Vichinsky²³

	Grupo deferasirox	Grupo desferroxamina
Posología (mg/kg/día)	5 - 30	\geq 20
Número de pacientes	113	54
Resultado (media \pm DP) Ψ	- 3 \pm 6,2	- 2,8 \pm 10,4

Abreviatura: DP – desvío-estándar.

Ψ Diferencia considerada estadísticamente no significativa (test t=0,13; grados de libertad=72; p=0,896).

McLeod² relata las dificultades en la comparación de los resultados obtenidos con los pacientes que usaron deferasirox y aquellos que usaron desferroxamina. Esas dificultades fueron atribuidas a las diferencias en la población estudiada con relación a: (i) la edad y a la enfermedad de base (betalasemia en dos estudios y enfermedad falciforme en otro); (ii) la posología definida o la CHF en dos de los estudios; (iii) diferentes métodos iniciales y finales de medición de la CHF; y (iv) medios distintos de reportar los cambios en la ferritina sérica entre los ensayos.

A pesar de eso, los datos de los ensayos clínicos que involucraron pacientes con betatalasemia^{4,5}, sugieren que, en la dosis de 20mg/kg/día, el deferasirox presentó la misma eficacia que la desferroxamina en términos de reducción de la CHF. Ese hallazgo fue confirmado por los criterios de éxito del tratamiento adoptados por los ensayos clínicos en la reducción de ese marcador bioquímico. En pacientes con enfermedad falciforme, deferasirox no fue más eficaz que la desferroxamina.

Con excepción de la dosis de 30mg/kg/día de deferasirox, usada en el estudio de Cappellini⁴, los cambios en la ferritina sérica fueron más favorables en pacientes con betatalasemia y enfermedad falciforme que recibieron desferroxamina, que en aquellos que recibieron deferasirox. Hasta el momento no existen ensayos clínicos en los cuales haya sido medida la concentración de hierro en el miocardio en pacientes que usaron deferasirox.

Como seguimiento al estudio de Cappellini⁴, fue posteriormente publicado que los pacientes que participaron del ensayo clínico prefirieron recibir deferasirox a desferroxamina, en lo que se refiere a los parámetros: satisfacción (85,47 vs 38,97%), conveniencia (92,91 vs 11,38%), preferencia (96,9 vs 0,7%) y disponibilidad para continuar con el tratamiento (85,8 vs 13,8%)²⁸. Como limitación, cabe destacar que esos resultados presentan una medición no validada de los resultados relatados por los pacientes, a pesar de ser reflejo indirecto de la adhesión al tratamiento. En el modelo económico propuesto por Delea²⁹, fue estimado que la adhesión al tratamiento era de 74% con deferasirox y de 64% con desferroxamina, información no confirmada en investigaciones clínicas.

2. Seguridad

En los ensayos clínicos identificados por McLeod² que evaluaron el deferasirox en comparación a la desferroxamina, la mayoría de los pacientes evaluados (en ambos grupos) experimentó al menos una reacción adversa, siendo los disturbios gastrointestinales los más comúnmente relatados. Esos efectos son los más frecuentes en niños y son dosis-dependientes.

Las crisis dolorosas relacionadas a la anemia falciforme fueron relatadas en cerca de un tercio de los pacientes evaluados en el ensayo clínico de Vichinsky²³, en ambos grupos. De modo semejante a los ensayos clínicos, estudios de seguimiento de larga duración revelan que no existen diferencias estadística y clínicamente significativas en el perfil de reacciones adversas en los pacientes que utilizaron deferasirox en comparación a la desferroxamina².

Entretanto, datos de reacciones adversas del deferasirox post comercialización apuntaron casos fatales, agudos e irreversibles de insuficiencia renal y citopenias (incluyendo *agranulocitosis* y *trombocitopenia*)³⁰. La agencia norteamericana *Food and Drug Administration* detalló esas reacciones adversas con algunas limitaciones, tales como el registro doble del mismo evento adverso³¹. Las que más prevalecieron involucraron al sistema gastrointestinal (que incluye daños hepáticos), el renal y el sanguíneo. Ese hecho hizo que las informaciones del prospecto fuesen actualizadas e indujo mayor sensibilización de los profesionales de salud en relatar cualquier reacción adversa relacionada al uso del deferasirox. En el Brasil, el laboratorio fabricante del medicamento también alteró el prospecto del producto.

Informaciones Económicas

En el trabajo desarrollado por McLeod² fueron revisados todos los estudios de costo-efectividad que evaluaron el uso del deferasirox en pacientes con exceso de hierro. De los ocho (8) estudios identificados, apenas uno se encuentra disponible en formato de artículo²⁹ y siete son carteles publicados en congresos científicos. De esos carteles, uno fue elaborado en la perspectiva brasileña³¹.

El estudio de Delea²⁹ es un análisis de costo-efectividad en el cual el deferasirox fue comparado a la desferroxamina en el tratamiento de pacientes con exceso de hierro asociado a la betatalasemia, en la perspectiva del sistema de salud de los Estados Unidos y en un horizonte temporal de 50 años.

En el modelo adoptado fue presumido que, a largo plazo el uso de quelantes de hierro previene el desarrollo de enfermedades cardíacas y mortalidad y que la adhesión al tratamiento con deferasirox fue superior a la desferroxamina (74 vs 64%). El riesgo de la enfermedad cardiovascular y mortalidad fueron inversamente relacionados a la adhesión al tratamiento.

Con relación a la calidad de vida, también fue presumido que los pacientes tendrán mayor beneficio si se ven libres de complicaciones cardíacas y que los beneficios serán mayores en la aplicación oral que en la aplicación subcutánea. En el modelo no fueron incorporadas informaciones de las

consecuencias relacionadas con las reacciones adversas. Para cada punto porcentual de disminución de la adhesión fue atribuido el aumento del riesgo cardiovascular en 7,3% y con el desarrollo de riesgo cardiovascular, la mortalidad fue estimada en 16%.

La relación de incremento del costo-efectividad del deferasirox en relación a la desferroxamina fue de US\$28.255/QALY. El medicamento fue considerado costo-efectivo, considerando un límite de US\$50.000/QALY.

No existen informaciones suficientes que permitan evaluar críticamente el trabajo realizado desde la perspectiva brasileña. Entretanto, con base en algunas características del estudio de Delea y del cartel brasileño, como semejanza de la población (pacientes con betatalasemia), semejanza en el horizonte temporal adoptado (50 años), sobre-posición de datos y de autores (algunos patrocinados por el poseedor de la licencia), se presumió que ambos trabajos usaron el mismo modelo económico. Posiblemente, el uso del modelo partió de la adopción de parámetros de efectividad semejantes (sobre-vida libre de complicaciones, sobre-vida con enfermedad cardíaca, muerte, adhesión al tratamiento y calidad de vida) con diferencias en el uso de recursos y costos.

El trabajo brasileño reveló que la razón de incremento de costo-efectividad del deferasirox en comparación a la desferroxamina es de US\$23.425/QALY. Pero, la ausencia de algunas informaciones en el mapa sugiere cautela en la interpretación de los resultados, a la vez que no fue posible evaluar la validez de las fuentes de datos utilizadas (ausencia de descripción de los recursos utilizados, separados de los costos del medicamento), del método (ausencia de detalles del análisis de la sensibilidad) y de los parámetros asumidos en el modelo económico (como la extrapolación de la adhesión y sobre-vida en 50 años).

Considerando las dificultades relacionadas con el desarrollo de modelos económicos que adoptan largos horizontes temporales, serían necesarias informaciones válidas sobre las consecuencias del exceso de hierro en el contexto brasileño y realizar un seguimiento sistematizado de los pacientes que padecen las enfermedades de base.

Estimativa del costo del tratamiento

Actualmente, son comercializados en el mercado brasileño tres medicamentos para el tratamiento del exceso de hierro (deferiprona, desferroxamina y deferasirox). Para efecto de comparación del costo de tratamiento mensual de los tres medicamentos, fueron utilizados los precios fábrica máximos autorizados por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED), la amplitud de posología y la frecuencia de administración en un paciente adulto de 70kg.

Cabe resaltar que, a diferencia de la deferiprona y del deferasirox, que son píldoras aplicadas por vía oral, la desferroxamina es aplicada por medio de una bomba de infusión subcutánea portátil, por un periodo de 8 a 12 horas al día. De esa forma, considerando la necesidad del paciente de poseer la bomba de infusión, se sumó al costo del tratamiento, el gasto con la adquisición de la misma. La bomba usada para el cálculo del costo de tratamiento fue la de la marca *Infusa T Medis*, comercializada en el Brasil por la distribuidora de materiales hospitalarios *CEI Com. Exp. Imp. de Materiales Médicos Ltda.*, por R\$3.300,00. La garantía de ese producto es de un año y se considera que la vida útil del mismo sería de 5 años, de acuerdo a información prestada por la Asociación Brasileira de Talasemia (ABRASTA). Por tanto, el costo de adquisición fue diluido en 60 meses, apurando así un costo mensual de R\$55,00.

A continuación se presenta la comparación de costo de tratamiento de los medicamentos deferiprona, desferroxamina y deferasirox:

Tabla 5. Comparación de costo de tratamiento del exceso de hierro en un paciente de 70kg

Medicamento	Presentación	Precio Fábrica (ICMS 18% - Lista Positiva)	Precio por mg	Posología diaria		Valor mensual	
				(mg) Min	(mg) Max	(R\$) Min	(R\$) Max
Deferasirox	125 mg COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 553,78					
	250 mg COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 1.107,56	R\$ 0,16 / mg	10	30	3.322,68	9.968,04
	500 mg COM DISP CT BL AL/AL X 28	R\$ 2.215,13					
Desferroxamina	500 mg PO LIOF CT 5 FA VD INC + 5 AMP DIL	R\$ 159,22	R\$ 0,06 / mg	20	60	6.524,9*	1.874,69*
Deferiprona	500 mg COM REV CT FR PLAS OPC X 100	R\$ 877,70	R\$ 0,02 / mg		75		2.764,94

(*) Ya considerando el costo mensual de la bomba de infusión de R\$55,00.

Fuente: http://www.amisa.gov.br/monitora/emed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acceso en 17/02/2009. La amplitud de la posología y la frecuencia de uso están disponibles en el texto.

Consideraciones Finales

El exceso de hierro es la principal complicación de las transfusiones sanguíneas recurrentes, usadas para el tratamiento de la betatalasemia, la enfermedad falciforme, el síndrome mielodisplásico y otras anemias raras. Entre los medicamentos actualmente disponibles en el Brasil para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro, la desferroxamina atiende a un mayor número de indicaciones y está asociada a una sobrevida de aproximadamente 50 años; sin embargo, la adhesión al tratamiento es baja, debido a los dolores e intolerancia a la infusión subcutánea³. La deferiprona, a pesar de ser aplicada por vía oral, tiene uso limitado por su perfil de reacciones adversas³. Estos hechos hacen que un nuevo medicamento quelante de hierro, aplicado por vía oral, pueda ser atractivo, considerando que el mismo llegue a ser efectivo, lleve a mayor adhesión al tratamiento y mejore la calidad de vida de los pacientes con sobrecarga de hierro.

Las evidencias disponibles revelan que, en corto periodo de tiempo (12 meses), existe una pequeña diferencia entre los quelantes de hierro, en términos de eficacia terapéutica, para la reducción de la concentración hepática de hierro y de ferritina sérica. Aún es incierto como esos parámetros pueden ser utilizados para evaluar la concentración de hierro en otros órganos, como el corazón, o en desenlaces de largo plazo, como la mortalidad. De los medicamentos quelantes disponibles apenas la desferroxamina posee efectos comprobados sobre la morbi-mortalidad.

Los resultados de satisfacción del paciente y la adhesión al tratamiento con deferasirox sugieren alguna superioridad en relación a la desferroxamina, entretanto esos parámetros no fueron evaluados en los ensayos clínicos o fueron mensurados de modo inadecuado. Es posible que la adhesión se relacione a la situación clínica del paciente.

Entre las reacciones adversas descritas, atribuidas al deferasirox, se destacan aquellas relacionadas a los disturbios gastrointestinales y aumento de la concentración sérica de creatinina. A pesar de algunos relatos de casos agudos, fatales e irreversibles de citopenia o insuficiencia renal, la relación causal de estos eventos con deferasirox es incierta.

Informaciones sobre las consecuencias a largo plazo de uso de quelantes de hierro deben ser investigadas, como las

reacciones adversas, la adherencia, la morbilidad y la mortalidad. Una estrategia para sistematización de esas informaciones sería la creación de una base de datos de monitoreo de los pacientes que usan esos medicamentos.

Investigaciones sobre la validez de nuevas técnicas diagnósticas deben ser realizadas, como puede ser la medición del hierro cardíaco, así como también se deben efectuar estudios sobre la relación entre esos marcadores y las consecuencias en el largo plazo para los pacientes.

En el Brasil existe una demanda oculta de pacientes que necesitan del aparato de infusión para quelación de hierro. Entretanto, la oferta del equipo esta restringida y su adquisición ocurre por medio de la importación de los mismos. Además de la dificultad de manutención del dispositivo su precio es inaccesible para la mayoría de la población brasileña. El fomento al desarrollo de un aparato de infusión nacional se revela estratégico para el mayor acceso a las mismas de los pacientes que necesitan transfusiones sanguíneas recurrentes.

El perfil del exceso de hierro y las características del medicamento hacen que la dispensación de deferasirox sea hecha en carácter excepcional en el ámbito del Sistema Único de Salud³². En la Salud Suplementar, la cobertura de los medicamentos quelantes es obligatoria solamente cuando es prescrita por el médico asistente, en un régimen hospitalario, y de acuerdo a las indicaciones previstas³⁵.

Finalmente, considerando lo expuesto en este boletín, algunos aspectos importantes deben ser tenidos en cuenta para elegir el medicamento para el tratamiento de la sobrecarga de hierro, de entre los cuales se destacan: la eficacia y el perfil de seguridad demostrados en los ensayos clínicos, las particularidades de cada medicamento que influye en la adhesión del paciente al tratamiento; y las estimaciones de costo para cada una de las opciones escogidas.

Agradecimientos

A la Dra. Merula Emmanouel Anargyrou Stagall, presidente de la Asociación Brasileira de Talasemia (ABRASTA) por las aclaraciones relevantes sobre el tema.

Referencias

1. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2001 Feb-Apr; 22(1-2):1-87.
2. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, Dickson R, Dundar Y, Greenhalgh J, Modell B, Olujuhunge A, Telfer P, Walley T. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009 Jan; 13(1):iii-iv, ix-xi, 1-121.
3. Smith K, Gibson V. Review of iron chelators (deferiasirox, deferiprone, desferrioxamine) for iron overload. London New Drugs Group APC/DTC Briefing. October 2007
4. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, Capra M, Galanello R, Fattoum S, Drelichman G, Magnano C, Verissimo M, Athanassiou-Metaxa M, Giardina P, Kouraki-Symeonidis A, Janka-Schaub G, Coates T, Vermynen C, Olivieri N, Thuret I, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Marks P, Alberti D. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006 May 1; 107(9):3455-62.
5. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, Sechaud R, Hewson N, Ford JM, Opitz H, Alberti D. Randomized phase II trial of deferiasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica.* 2006 Jul; 91(7):873-80.
6. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, Di Gregorio F, Garozzo G, Malizia R, Magnano C, Mangiagli A, Quarta G, Rizzo M, D'Ascola DG, Rizzo A, Midiri M. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Mar-Apr; 28(2):196-208.
7. Ha SY, Chik KW, Ling SC, Lee AC, Luk CW, Lam CW, Ng IO, Chan GC. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin* 2006; 30(2):263-74.
8. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006 May 1; 107(9):3738-44.
9. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2003 Apr; 121(1):187-9.
10. Gomber S, Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr.* 2004 Jan 7; 41(1):21-7.
11. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, Voi V, Lund U, Tricta F. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating-deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica.* 2006 Sep; 91(9):1241-3.
12. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007 Apr 10; 115(14):1876-84.
13. Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1): CD003146.
14. Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta). Disponível em: <http://www.abrasta.org.br/>. Acesso em: 19.02.2009.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. Gestação em Mulheres com Doença Falciforme. Fevereiro de 2006.
16. Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, Yee K, Olney HJ, Larratt L, Vickars L, Timmouth A. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res.* 2008 Sep; 32(9):1338-53.
17. Magalhães SMM, Lorand-Metze I. Síndromes mielodisplásicas: protocolo de exclusão. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004, vol. 26, no. 4, pp. 263-267.
18. Novartis Biociências S.A. Exjade™: deferiasirox. 2009.
19. Klasco RK (Ed): DRUGDEX(r) System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> 2009.
20. Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. [Internet database]. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically. 2009.

21. Novartis Biociências S.A. Desferal(r): mesilato de desferroxamina. 2009.
22. Farmalab Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda. Ferriprox(r): deferiprona. 2009
23. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, Files B, Hassell K, Kelly P, Wilson F, Bernaudin F, Forni GL, Okpala I, Ressayre-Djaffer C, Alberti D, Holland J, Marks P, Fung E, Fischer R, Mueller BU, Coates T; Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007 Feb; 136(3):501-8.
24. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. January 2009.
25. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess*. 2001;5(33):1-56.
26. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005 Apr 30; 330(7498):1021-3.
27. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005 May 7-13; 365(9471):1657-61.
28. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther*. 2007 May; 29(5):909-17.
29. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(4): 329-42.
30. Kontoghiorghes GJ. Deferasirox: uncertain future following renal failure fatalities, agranulocytosis and other toxicities. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 May;6(3):235-9.
31. Calabró A, Delea TE, Sofrygin O, Coates TD, Phatak PD, Araújo A. Cost-effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox (Exjade(r)) versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemic patients: a brazilian perspective. *European Hematology Association (EHA), Amsterdam, The Netherlands, June 17, 2006. Abstract # 309.*
31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Newsletter Volume 1, Number 1. Fall 2007.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 1.869 de 04 de setembro de 2008. Altera o Anexo II da Portaria n° 2.577/GM de 27 de outubro de 2006, que aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa - RN n° 167, de 10 de janeiro de 2008, que atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

En destaque

Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías en Salud (REBRATS)

El Ministerio de la Salud, por medio del Departamento de Ciencia y Tecnología de la Secretaria de Ciencia, Tecnología e Insumos Estratégicos, subsidió la creación de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías en Salud (REBRATS). El objetivo de la misma es congrega gestores e Instituciones de Enseñanza e Investigación para la promoción y desarrollo de prioridades en Evaluación de Tecnologías en Salud (ATS) para el Sistema Único de Salud (SUS).

La REBRATS también tiene como objetivos diseminar estudios y pesquisas en ATS, unificar metodologías, validar y evaluar la calidad de los estudios, brindar formación profesional y educación continua, así como establecer mecanismos para monitorear el horizonte tecnológico, facilitando de esa manera el proceso de incorporación, retirada o continuidad de las tecnologías de salud en el ámbito del SUS.

Para facilitar el funcionamiento de la REBRATS, fueron creados cinco grupos de trabajo de acuerdo con la afinidad por los temas propuestos, siendo: (i) estudios e investigaciones prioritarias en el campo de la ATS; (ii) tipificación de metodologías; (iii) formación profesional y educación continua; (iv) diseminación e información; y (v) monitoreo del horizonte tecnológico.

Las actividades de corto plazo ejecutadas en el segundo semestre de 2008 por los grupos de trabajo fueron: (a) revisión de las directrices de elaboración de Informes Técnico-Científicos en ATS para el Ministerio de la Salud; (b) asociación con el equipo Sentinelas em Ação para el curso a distancia de Salud Basada en Evidencias; (c) propuesta para la organización del libro / artículos sobre los resultados de las maestrías profesionales y especializaciones; (d) relevamiento preliminar sobre grupos y redes que trabajan con el monitoreo de tecnologías; y (e) definición del formulario de solicitud de estudios en ATS, que está disponible en la red electrónica de la REBRATS.

Más informaciones sobre la REBRATS están disponibles en la dirección: www.saude.gov.br/rebrats

Expediente

Redacción

Marcus Tolentino Silva
Vania Cristina Canuto Santos

Colaboradores

Aline Monte de Mesquita
Cintia Maria Gava
Clarisse Lopes de Castro Lobo
Everton Nunes da Silva
Gabriela Mosegui
Luís Henrique Furlan
Misani Akiko Kanamota Ronchini
Rodolfo Delfini Cançado
Suzana Yumi Fujimoto
Taís Freire Galvão

Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal
d'Oliveira
Clarice Alegre Petramale
Isabela Santos
Flávia Tavares Silva Elias

Consejo Consultivo

Adolfo Rubinstein
Afrânio Lineu Kritsky
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa
Osório de Castro
Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria
Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Luís Guilherme Costa Lyra
Ronir Raggio Luiz
Rosimary Terezinha de Almeida
Sebastião Loureiro
Thais Queluz

Revisión y Traducción

Giselle Balaciano
Carolina Interlandi
Victoria Wurcel

Dirección

SEPN Quadra 515, Bloco B
Ed. Ômega Brasília-DF CEP 70770-502
Teléfono: (61) 3448-1468
E-mail: brats@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br
www.ans.gov.br
www.saude.gov.br/sctie

Apoyo

Organización Panamericana de la Salud OPS
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: brats@anvisa.gov.br