

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Deferasirox

1. RESUMEN

Título del reporte: Evaluación de efectividad y seguridad de deferasirox en Hemosiderosis Transfusional

Información general de la tecnología: deferasirox es un agente quelante que hace que metales como el hierro se unan a él. Es empleado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones de sangre (hemosiderosis transfusional) en adultos y niños de al menos 2 años de edad; se presenta en forma de comprimidos en concentraciones de 500, 250 y 125 mg. La tecnología cuenta con registro para la indicación.

Autores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Declaración de conflictos de intereses: se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en pacientes con diagnóstico de hemosiderosis transfusional ¿cuál es la efectividad y seguridad de deferasirox comparado con deferoxamina, en la reducción de depósitos de hierro hepático o cardíaco, niveles de ferritina sérica y mortalidad?

Población	Pacientes con diagnóstico de hemosiderosis transfusional
Intervención	Deferasirox
Comparación	Deferoxamina
Resultados	Reducción en depósitos de hierro hepático, niveles de ferritina sérica y mortalidad

Conclusiones:

Existen pocos ensayos clínicos que comparen ambos medicamentos, y la evidencia evaluada hace referencia principalmente a dos de las hemoglobinopatías que más frecuentemente se asocian a sobrecarga de hierro como complicación de su tratamiento.

- **Efectividad:** Deferasirox es una alternativa terapéutica de administración oral, efectiva para el tratamiento de la hemosiderosis transfusional. No existen diferencias significativas en mortalidad entre deferasirox y deferoxamina. La efectividad de deferasirox puede ser similar a deferoxamina dependiendo de la dosis y

proporción comparada; sin embargo, la satisfacción de los pacientes es mayor en el grupo de pacientes previamente tratados con deferoxamina, que recibieron posteriormente deferasirox, lo que puede llevar a una mejor adherencia al tratamiento.

- **Seguridad:** los eventos adversos más frecuentes se encuentran relacionados con síntomas gastrointestinales, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos agentes. Sin embargo, se demuestra una mayor probabilidad de presentar aumento en los niveles de creatinina sérica con deferasirox en comparación con deferoxamina.
- **Costo-efectividad:** no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Descripción de la condición de salud:

El cuerpo humano no posee un mecanismo activo para la excreción de hierro, y sus niveles son controlados principalmente por su absorción en el intestino delgado. Los pacientes que cursan con anemias crónicas y que son dependientes de transfusiones sanguíneas, reciben un exceso de hierro con cada transfusión (cada unidad de glóbulos rojos contiene aproximadamente 250mg de hierro); este hierro es acumulado de forma gradual en diferentes tejidos, tales como corazón e hígado. Aunque no existe evidencia que determine categóricamente que todos los pacientes anémicos politransfundidos cursarán con sobrecarga de hierro, es conocido que las transfusiones con concentrados eritrocitarios en un volumen ≥ 120 ml/kg de peso pueden ocasionar sobrecarga de hierro que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores de 1.000 $\mu\text{g/l}$. Esta sobrecarga puede detectarse después de las primeras 10-20 transfusiones, lo que ocurre aproximadamente después de los 3 años de su inicio. La edad de inicio para el requerimiento de la terapia transfusional depende de la patología de base, siendo aproximadamente 4 años para talasemia y 13 años para la enfermedad de células falciformes; en adultos, 40 en anemia aplásica, y 60 para síndromes mielodisplásicos.

El estudio conocido como "*Registro de Pacientes en América Latina con Hemosiderosis transfusional*" (RELATH), en el cual participaron nueve países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), mostró que los pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes y que presentaron valores elevados de hierro fueron aquellos con diagnóstico de anemia de células falciformes (48.3%), talasemia (24%), y síndromes mielodisplásicos (7.2%). El número promedio de transfusiones sanguíneas recibidas por estos pacientes anualmente fue de 12 ± 8.8 , y el nivel promedio de ferritina sérica fue de 2564 ± 1834 mg/l.

Se ha establecido que sin una adecuada terapia quelante de hierro, los pacientes presentarán una mayor morbilidad y mortalidad. Más de la mitad de las muertes en pacientes con talasemias han sido tradicionalmente atribuidas a complicaciones cardíacas o hepáticas, resultado de la sobrecarga de hierro o una terapia quelante inadecuada. El estudio RELATH reporta que las complicaciones relacionadas con sobrecarga de hierro se presentaron en el 68% de pacientes con síndrome mielodisplásico, 86% en pacientes con enfermedad de células falciformes, y en el 87% de pacientes con talasemia, y las complicaciones más frecuentes se presentaron a nivel hepático, reportándose en un 62.8% de todos los pacientes.

A pesar que desde hace más de cuatro décadas se ha venido utilizando la deferoxamina como agente quelante, las infusiones subcutáneas prolongadas se traducen en limitaciones en la adherencia al tratamiento, así como afecciones en la calidad de vida de estos pacientes, por lo que nuevos agentes orales, tales como el deferasirox se encuentran disponibles.

Resumen de la evidencia

Efectividad

Una revisión sistemática de alta calidad, compara el uso de deferasirox con deferoxamina en pacientes con talasemia y sobrecarga de hierro secundaria a repetidas transfusiones; el análisis de dos estudios y 657 pacientes, demuestra que posterior a un seguimiento de aproximadamente 52 semanas, no se evidencian diferencias significativas en mortalidad entre ambos agentes quelantes (RR: 0.33 IC 95% 0.03 , 3.12).

La disminución de la concentración hepática de hierro, evaluada mediante el cambio en mg Fe/g dry weight (dw), medido por biopsia o suceptometría magnética (SQUID), muestra en un estudio con 541 pacientes una diferencia media de reducción de 2.37 mg Fe/g dw menos con deferasirox en comparación con deferoxamina; es decir que la reducción fue mayor con este último agente; sin embargo, esta efectividad se relaciona con la dosis empleada en cada uno de los grupos. Los resultados muestran que deferasirox resultó más efectivo solamente en el subgrupo de pacientes con mayores niveles de hierro hepático, y a una razón de 1:1.8 con deferoxamina, correspondiendo a dosis promedio de 28.2mg/d para deferasirox y 51.6mg/d para deferoxamina.

En relación con los niveles de ferritina sérica (ug/l), el análisis de 1 estudio con 563 pacientes, muestra que la disminución promedio fue de 521.82 ug/l menor con deferasirox en comparación con deferoxamina; sin embargo, de manera similar a los resultados en depósitos hepáticos, los datos muestran un efecto dosis-respuesta para los niveles de ferritina sérica. A una razón menor de 1:2.2 de deferasirox a deferoxamina, este último fue significativamente más efectivo; efectividad similar se alcanza solamente en el subgrupo de pacientes con mayor sobrecarga de hierro a una razón promedio de 1:1.8.

A pesar de los resultados descritos previamente, la satisfacción y disposición de continuar con el tratamiento, evaluadas mediante cuestionarios en un estudio con 571 pacientes, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes previamente tratados con deferoxamina, que recibieron posteriormente deferasirox (RR: 1.82 IC 95% 1.61 , 2.05).

En la revisión sistemática de Meerpohl en pacientes con enfermedad de células falciformes y hemosiderosis transfusional, solo un estudio con 203 pacientes cumple con los criterios de inclusión definidos por el autor para la evaluación de efectividad y seguridad de deferasirox comparado con deferoxamina. Los resultados muestran que la reducción en la ferritina sérica fue similar en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (DM: 375.00 μ g/l IC 95% -106.08 , 856.08). De manera similar, en el análisis de concentraciones de hierro hepático medidas con SQUID, no se encontraron diferencias significativas entre deferasirox y deferoxamina (DM -0.20 mg Fe/g dw; IC 95% -3.15 , 2.75). En este estudio no se reportan datos de mortalidad. La satisfacción con el tratamiento en pacientes previamente tratados con deferoxamina que recibieron deferasirox, fue significativamente mayor en comparación con el grupo que recibió deferoxamina (RR: 3.56 IC 95% 2.00 , 6.35).

Para el caso de efectividad y seguridad de deferasirox comparado con placebo, u otros agentes quelantes como la deferoxamina, la revisión de Meerpohl publicada en el 2010 refiere que no se identificaron ensayos

clínicos para dicha evaluación.

Seguridad

La revisión sistemática en pacientes con talasemias y hemosiderosis transfusional, muestra una baja frecuencia de eventos adversos en ambos grupos, siendo más frecuentes los síntomas gastrointestinales, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Sin embargo, se demuestra una mayor probabilidad de presentar aumento en los niveles de creatinina sérica con deferasirox en comparación con deferoxamina (RR: 2.57 IC 95% 1.88 , 3.51).

En la revisión sistemática en pacientes con enfermedad de células falciformes, los resultados son similares, aunque no se presentan diferencias estadísticamente significativas en el aumento de la creatinina sérica entre ambos grupos (RR: 3.24 IC 95% 0.45 , 6.03).

Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Referencia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (2013). Evaluación de efectividad y seguridad de deferasirox en hemosiderosis transfusional.