

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO PARA EL TRATAMIENTO DE DEFICIENCIAS CONGÉNITAS O ADQUIRIDAS EN FACTORES DE COAGULACIÓN

IP-12-011-015



Marzo 2012



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **concentrado de complejo protrombínico (Octaplex®)** para el tratamiento de deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Marzo 2012.

Expediente de solicitud: 2074/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

González-Vacarezza N, Alemán A, Pérez-Galán A. *Concentrado de complejo protrombínico para el tratamiento de deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación.* IP-12-011-015, Marzo 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
Descripción de las tecnologías en evaluación	8
OBJETIVOS	8
Objetivo principal.....	8
Objetivo específico.....	8
METODOLOGÍA	8
Revisión sistemática.....	8
RESULTADOS	10
Resultados de la búsqueda.....	10
Otros estudios.....	12
Ensayos con Octaplex®	13
Resultados de eficacia	13
Resultados de seguridad	13
Ensayos con otras marcas comerciales.....	14
DISCUSIÓN	15
Consideraciones Farmacoeconómicas.....	15
Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	16
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
CONTENIDO	3
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
Descripción de las tecnologías en evaluación	9
OBJETIVOS	9
Objetivo principal.....	9
Objetivo específico.....	9
METODOLOGÍA	9
Revisión sistemática.....	9
RESULTADOS	11

Resultados de la búsqueda.....	11
Otros estudios.....	13
Ensayos con Octaplex®.....	14
Resultados de eficacia.....	14
Resultados de seguridad.....	14
Ensayos con otras marcas comerciales.....	15
DISCUSIÓN.....	16
Consideraciones Farmacoeconómicas.....	16
Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	17
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

Introducción. Los FII, FVII, FIX y FX son denominados como factores de coagulación dependientes de vitamina K. La deficiencia adquirida de estos factores comúnmente ocurre durante el tratamiento de antagonistas de la vitamina K. Estas situaciones pueden ser revertidas por la suspensión del tratamiento con antagonistas de vitamina K, la administración de vitamina K o la administración de plasma fresco congelado (PFC). Sin embargo, en pacientes con hemorragia severa espontánea o inducida por traumatismo, o pacientes con riesgo de hemorragia que requieran una intervención de emergencia, la administración de concentrado de complejo protrombínico parece ser una opción más adecuada.

La Hemofilia A (deficiencia de FVIII), B (deficiencia de FIX) y la enfermedad de von Willebrand (deficiencia de factor von Willebrand) representan la mayor parte los desórdenes de la coagulación congénitos. El tratamiento consiste básicamente en la reposición de los FVIII y FIX en dos modalidades: a demanda o preventivo. En Uruguay se encuentra incluido en el FTM únicamente el FVIII, el cual está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) y deficiencia adquirida del FVIII. Adicionalmente se encuentra disponible en el mercado nacional, pero no incluidos en el FTM el FVIIa, FVIII con factor de Willebrand y FIX. Octaplex® es un concentrado de complejo protrombínico (CCP) de administración intravenosa conteniendo como principios activos Factor II, Factor VII, Factor IX, Factor X, proteína C, proteína S y heparina.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad del concentrado de complejo protrombínico (CCP) para el tratamiento deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia clínica y posterior análisis de las principales variables de eficacia y seguridad.

Resultados. Los 2 principales estudios de Octaplex® incluyeron pacientes en tratamiento con anticoagulantes con hemorragia grave o que requerían de una intervención quirúrgica o de un procedimiento diagnóstico invasivo urgente. El estudio LEX-201 incluyó solamente 10 pacientes con hemofilia B o deficiencia del FVII, por lo que no fue considerado. Fueron identificados otros 10 estudios, los cuales evaluaron otras marcas comerciales con similar composición a Octaplex®. Esto hace que los resultados deban ser considerados con cautela, principalmente los de seguridad. Los ensayos fueron mayormente no controlados y con bajo número de pacientes, por lo que la calidad de la evidencia no es óptima.

Los pacientes tratados con CCP (Octaplex®) presentaron una reducción del INR a partir de los 10 a 15 minutos post-infusión, al igual que un aumento en las concentraciones de los factores de coagulación. En cuanto a seguridad, el tratamiento con CCP principalmente puede producir transmisiones virales como hepatitis A u otros (4 de 80 pacientes) y aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos.

Discusión. El producto Octaplex® es utilizado desde hace varios años en distintos países, sin embargo cuenta con una reducida evaluación clínica. En particular, no tiene ningún ensayo clínico finalizado comparando Octaplex® versus PFC. La falta de evidencia no permite conocer la eficacia y seguridad de Octaplex® en el tratamiento de deficiencias congénitas en factores de coagulación dependientes de vitamina K, siendo los ensayos mayormente en población con deficiencias adquiridas.

Conclusiones. La inclusión del CCP al FTM puede presentar beneficios clínicos en el tratamiento de pacientes que requieren de profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de hemorragias graves

con deficiencia adquirida de factores de coagulación del complejo protrombínico, cuando sea requerida una corrección rápida de la deficiencia. No hay suficiente evidencia clínica que permita recomendar la utilización de CCP en otras indicaciones. Previo a la toma de decisión, es necesario contar con un impacto presupuestal de la inclusión de este medicamento desde la perspectiva del sistema de salud.

INTRODUCCIÓN

La coagulación sanguínea depende del balance de concentraciones de distintas proteínas circulantes inactivas, las cuales son convertidas mediante proteólisis a sus formas activas mediante reacciones en cadena. El resultado de esta secuencia de reacciones es la formación de trombina, una enzima que convierte el fibrinógeno a fibrina, la cual en conjunto con las plaquetas y el factor XIII (FXIII) promueven la formación estable de “cross-linked fibrin clot”.

El complejo protrombínico, es producido por la acción en cascada de los FVII, FX y FV. Varios de estos factores, llamados FVII, FIX, FX y FII son sintetizados en el hígado en un proceso dependiente de la vitamina K, mientras que los FVIII y FV no dependen de esta vitamina. En conjunto, los FII, FVII, FIX y FX son denominados como los factores de coagulación dependientes de vitamina K (FCDK). Adicionalmente, otras proteínas como las Proteínas C y S intervienen en el sistema hemostático. Si bien su biosíntesis no está limitada al hígado, es dependiente de la vitamina K (1).

La deficiencia congénita de algunos de los FCDK mencionados anteriormente y otros, resulta en una desregulación de la coagulación. La Hemofilia A (deficiencia de FVIII), B (deficiencia de FIX) y la enfermedad de von Willebrand (deficiencia de factor von Willebrand) representan la mayor parte los desórdenes de la coagulación innatos. Las hemofilias A y B afectan mayormente a hombres, por ser una enfermedad generada por una mutación genética recesiva en el cromosoma X, estando la primera vinculada al 80% de los casos. Debido a que no existe cura, el tratamiento de la hemofilia A y B consiste básicamente en la reposición de los FVIII y FIX en dos modalidades: a demanda o preventivo. La modalidad a demanda consiste en el tratamiento de los episodios de hemorragias tanto espontáneas como causadas por traumatismos. La modalidad preventiva consiste en el tratamiento de reposición alcanzando niveles por encima de 1% de los valores normales (2).

En el caso de deficiencias de FII y FX, hasta que no haya disponible en nuestro país concentrados específicos de estos factores, el concentrado de complejo protrombínico (CCP) puede ser una estrategia terapéutica cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente. Por otro lado, se prefiere la administración de plasma fresco congelado (PFC) en deficiencias de factores de coagulación debidas a disfunción hepática o luego de trasplante hepático (3).

La deficiencia adquirida de factores dependientes de la vitamina K comúnmente ocurre durante el tratamiento de antagonistas de la vitamina K. Estas situaciones pueden ser revertidas por la suspensión del tratamiento con antagonistas de vitamina K, la administración de vitamina K o la administración de PFC. Sin embargo, en pacientes con hemorragia severa espontánea o inducida por traumatismo, o pacientes con riesgo de hemorragia que requieran una intervención de emergencia, la administración de CCP ha demostrado ser una opción más adecuada (4).

En Uruguay está disponible el tratamiento con PFC y vitamina K. Por otro lado, se encuentra incluido en el FTM únicamente el FVIII, el cual está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) y deficiencia adquirida del FVIII. Adicionalmente se encuentra disponible en el mercado nacional, pero no incluidos en el FTM el FVIIa, FVIII con factor de Willebrand y FIX.

Para el tratamiento de episodios de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia A y B con inhibidores, se recomienda la administración de FVIIa. Este factor no se encuentra incluido en el FTM, por lo que el CCP podría ser una alternativa terapéutica para estos casos, si bien es menos

recomendado. La misma recomendación se establece para procedimientos quirúrgicos y odontológicos en estos pacientes (2). Sin embargo, el factor rFVIIa (Kogenate®) tiene pendiente su evaluación para ingresar al FTM, por lo que esta indicación de uso será evaluada para este medicamento.

Octaplex® es un polvo liofilizado para administración intravenosa con la siguiente composición de principios activos:

Proteína total	260-820 mg
Factor II	220-760 UI
Factor VII	180-480 UI
Factor IX	500 UI
Factor X	360-600 UI
Heparina	100-250 UI
Proteína C	140-620 UI
Proteína S	140-640 UI

Las indicaciones de uso aprobadas en nuestro país para Octaplex® son:

Desórdenes congénitos de la coagulación: i) deficiencias congénitas simples o múltiples de los factores de coagulación IX, II, VII y/o X;

ii) tratamiento de la hemofilia B (deficiencia de FIX) o deficiencia de proconvertina (deficiencia de FVII), solamente se indica en caso de no contar con un preparado conteniendo únicamente FIX o FVI (esta indicación se ha excluido de la evaluación debido a que en Uruguay está disponibles preparados de FIX y FVII, aunque no incluidos en el FTM).

Desórdenes adquiridos de la coagulación: i) cirugía de emergencia o episodios de sangrados durante la terapia oral con anticoagulantes dicumarínicos/indandionas;

ii) episodios de sangrado debido a sobredosis de anticoagulantes dicumarínicos/indandionas;

iii) sangrados debidos a deficiencias en vitamina K, causados por desórdenes en la absorción de la vitamina K debidos a trastornos del tracto biliar o páncreas, diarrea persistente o antibioticoterapia masiva;

iv) desórdenes adquiridos de la coagulación, con una mayor propensión a los sangrados, causados por una disminución significativa de los factores del complejo protrombínico.

Descripción de las tecnologías en evaluación

Nombre comercial:	Octaplex® 500.
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable.
Presentación:	Envase x 1 VIAL con polvo + 1 VIAL con solvente + 1 SET de transferencia.
Vía de administración:	Infusión intravenosa.
Laboratorio:	Laboratorios Clausen S.A.
Indicaciones terapéuticas:	Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.
Nº de registro:	39932 válido hasta el 30/12/2014.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Asesorar sobre la inclusión de CCP (Octaplex®) al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación IX, II, VII y/o X.

Objetivo específico

Determinar la eficacia y seguridad de CCP (Octaplex®) en las siguientes indicaciones de uso:

1. Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con **deficiencia adquirida** de factores de coagulación del complejo protrombínico, como deficiencias causadas por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, sobredosis de antagonistas de la vitamina K o deficiencia de absorción de vitamina K, cuando es requerida una corrección rápida de la deficiencia.
2. Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con **deficiencia congénita** simple o múltiple de los factores de coagulación II y/o X.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática

Estrategia. Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Octaplex® se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). De no existir ensayos clínicos controlados fueron considerados otros tipos de evidencias de menor calidad. En caso de encontrar una RS de la Cochrane o revisiones sistemáticas de calidad evaluada, se procedió a actualizar la misma.

Criterios de búsqueda. La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed, la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>), ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov) y en el Centre for Review and Dissemination de la Universidad de York.

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes terminos y límites: (“prothrombin”[MeSH Terms] OR “prothrombin”[All Fields]) AND complex[All Fields] AND concentrate[All Fields] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp])). Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados. La fecha de la búsqueda fue 24 de noviembre de 2011.

En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane, en ClinicalTrials y en el Centre for Review and Dissemination, se introdujeron los términos “prothrombin AND complex AND concentrate”. La fecha de búsqueda en estas bases fue el 24 de noviembre de 2011.

Selección de estudios. Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no cumplían con los criterios de inclusión. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión previamente establecidos.

Los criterios de inclusión de estudios fueron:

- i) *Diseño*, ensayos aleatorizados y ensayos controlados en los cuales las ramas de tratamiento difieran únicamente por la administración de Octaplex®. En caso de no encontrarse ensayos controlados, fue considerada evidencia de menor calidad siempre que los ensayos fueran con diseño prospectivo;
- ii) *Población*, pacientes con deficiencia adquirida de factores de coagulación del complejo protrombínico (dependientes de vitamina K) o pacientes con deficiencia congénita simple o múltiple de los factores de coagulación IX, II, VII y/o X;
- iii) *Intervenciones*, a) en pacientes asintomáticos con sobredosis de antagonistas de vitamina K, Octaplex® versus administración exógena de vitamina K o PFC; b) pacientes con hemorragia severa espontánea o inducida por traumatismo, Octaplex® versus PFC; c) pacientes con riesgo de hemorragia que requieran una intervención de emergencia, Octaplex® versus PFC; d) pacientes con deficiencia congénita de factor II (FII) y/o factor X (FX), se consideraron adecuados estudios de rama única con Octaplex®.

Fueron incluidos en este informe estudios relevantes que no hayan utilizado Octaplex® como medicamento de estudio, siempre que la composición de principios activos del producto evaluado sea la misma. Sin embargo es importante considerar que los datos de seguridad relacionados a las potenciales infecciones virales que puedan surgir por el uso de este tipo de medicamentos no es extrapolable entre las distintas marcas comerciales, debido a que este factor es dependiente del proceso de fabricación y los controles de calidad específicos de cada producto.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda.

La búsqueda en PubMed identificó 58 publicaciones de las cuales 41 fueron descartadas mediante la revisión de título y resumen, siendo las principales causas: ensayos no controlados, revisiones no sistemáticas, entre otras. Las 17 publicaciones restantes fueron revisadas a texto completo, incluyéndose en la revisión los siguientes ensayos clínicos (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Método	Pacientes ¹	Intervención ²	N
(5)	Estudio no controlado.	Individuos con terapia de anticoagulación crónica que presentan hemorragia grave o requieran de un procedimiento quirúrgico urgente.	Dosificación individual de CCP (Octaplex®), entre 25-50 UI/Kg de FIX.	20
(6)	Estudio no controlado.	Individuos anticoagulados que requieren de un procedimiento invasivo o presentan episodio de hemorragia.	Dosificación individual de CCP(Octaplex®). La dosis media recibida fue 41.1 (15.3-83.3) UI/kg.	60
LEX-201 ³	Estudio no controlado.	Individuos con hemofilia B o deficiencia del FVII.	Infusión de CCP (Octaplex®) única o múltiple de 26 UI FIX/Kg.	10
NCT00618098	Estudio abierto, aleatorizado y controlado.	ESTUDIO RECLUTANDO PACIENTES. Individuos con terapia de anticoagulación que requieran de cirugía urgente o de un procedimiento diagnóstico invasivo.	1. Infusión de CCP (Octaplex®) con dosis ajustada al peso e INR inicial. 2. Infusión de PFC ajustada al peso e INR inicial.	200
(7)	Estudio aleatorizado y controlado	Individuos asignados a cirugía cardíaca semi-urgente , con un INR $\geq 2,1$.	1. 2 unidades de PFC previo a la intervención y 2 posteriores. 2. Mitad de dosis de CCP (Cofact®) previo a la intervención y media dosis posterior.	40
(8)	Estudio no controlado.	Individuos recibiendo antagonistas de la vitamina K con INR > 2 , que requieren una cirugía de emergencia o un	Infusión de 25, 35, o 50 UI/kg de CCP (Beriplex®) según	43

¹ Se mencionan las principales características de los pacientes incluidos. Para ver los criterios de inclusión y exclusión completos, revisar los artículos originales.

² Ver posología completa en los artículos referenciados.

³ Este estudio aparece mencionado en la monografía del producto Octaplex® disponible en la página web del Laboratorio propietario.

		procedimiento diagnóstico invasivo urgente.	valor inicial de INR.	
(9)	Estudio no controlado.	Individuos que requerían una reversión de emergencia de la anticoagulación por el tratamiento con fenprocumón, debido a requerir de una intervención quirúrgica o por hemorragia activo.	Dosificación individual según respuesta. Una o más infusiones de CCP (Beriplex®).	8
(10)	Estudio no controlado.	Individuos con deficiencia de factores de coagulación debido a insuficiencia hepática .	Dosificación individual según respuesta de CCP (Beriplex®).	22
(11)	Estudio no controlado.	Individuos que requerían una reversión de emergencia de la anticoagulación .	Dosificación individual según respuesta de CCP (Beriplex®).	42
(12)	Estudio quasi-controlado.	Individuos con hemorragia atribuible a la terapia anticoagulante o que requieran una reversión rápida del efecto anticoagulante de la warfarina.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infusión de CCP(Prothromplex T) de distintos tipos + vitamina K 1-5 mg. 2. Aproximadamente 800 mL de PFC. 	41
(13)	Estudio no controlado.	Individuos tratados con fenprocoumon que presentan hemorragia aguda, requieren de cirugía urgente o de un procedimiento diagnóstico invasivo .	1 o 2 infusiones de CCP (Beriplex®).	8
(14)	Estudio no controlado.	Individuos con tratamiento anticoagulante que presentan hemorragia aguda, requieren de cirugía urgente o de un procedimiento diagnóstico invasivo .	Infusiones de 25, 35, or 50 UI/kg CCP (Beriplex®) según valor inicial de INR.	43
(15)	Estudio no controlado.	Individuos que requerían una reversión de emergencia de la anticoagulación .	Infusión de 30 UI/Kg de CCP (Beriplex®).	10
(16)	Estudio aleatorizado y controlado	Individuos con hemorragia intracraneal confirmada por tomografía y tratados con warfarina.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infusión de CCP (Konyne®) con dosis individualizada según el peso y los niveles de factores de coagulación. 2. infusión de PFC y vitamina K. 	21

Hasta el momento Octaplex® no cuenta con ensayos controlados que lo comparen con la administración de PFC y vitamina K, en pacientes que requieran de una rápida reversión del efecto anticoagulante debido a la necesidad de procedimientos invasivos o la presencia de hemorragias graves. La mejor evidencia disponible son 3 ensayos no controlados, los cuales incluyeron un total de

90 pacientes. Por otro lado se encontró un único ensayo controlado con Octaplex®, el cual está en curso y hasta el momento no ha informado resultados (NCT00618098).

Adicionalmente fueron encontrados estudios no controlados o cuasi-controlados de otras marcas comerciales, las cuales presentan una composición similar a Octaplex®, por lo que los resultados de estos ensayos deben ser considerados con cautela. Además, los procesos de fabricación y los controles difieren entre los distintos productos lo que resulta en distintos riesgos de seguridad, principalmente en el riesgo de transmisiones virales. En el mismo sentido, no todos los productos contienen heparina en su formulación, e incluso otros contienen antitrombina, lo que confiere distintas características en cuanto a seguridad.

Los estudios (7) y (17) son los únicos ensayos controlados, los cuales incluyeron un bajo número de pacientes, distintas poblaciones y distintas marcas comerciales (Cofact® y Konine®).

En la búsqueda se encontró una revisión sistemática sobre la evidencia del uso de CCP como agente hemostático en pacientes no hemofílicos, actualizada hasta abril de 2011 (18). Esta revisión incluyó 3 estudios comparativos para cada CCP conteniendo 3 y 4 factores de coagulación (6 estudios en total). Los 3 estudios referenciados para el CCP de 4 factores, como es el caso de Octaplex®, fueron incluidos en esta evaluación. Otras revisiones con similar objetivo fueron desestimadas debido a que estaban menos actualizadas. Ésta revisión incluyó el estudio (17) como CCP conteniendo 3 factores, sin embargo la misma publicación establece que el producto Konyne® contiene FII, FVII, FIX y FX, por lo que este estudio fue incluido en este informe.

Fue identificada en la búsqueda una guía de práctica clínica basada en la evidencia para el tratamiento de pacientes que están sobre-dosificados con antagonistas de vitamina K, con riesgo de hemorragia o con hemorragia activa. Esta guía recomienda el uso de CCP asociado con vitamina K en pacientes con hemorragias severas espontáneas o inducidas por un traumatismo, siendo una alternativa más eficaz que la administración de PFC. Además, recomienda el uso de CCP en el preoperatorio de pacientes con riesgo de hemorragia que requieran una intervención de emergencia, siempre que sea imposible esperar la reversión de la anticoagulación por medio de la administración de vitamina K (19).

Otros estudios

El estudio (20) fue excluido del informe debido a que tiene un diseño retrospectivo. El estudio (21) fue excluido debido a que la composición del medicamento evaluado difiere significativamente respecto a Octaplex®.

El estudio (22) si bien tiene un diseño interesante para responder las preguntas planteadas en este informe, no tiene resultados reportados hasta el momento debido a que se encuentra en el periodo de reclutamiento.

El estudio NCT00770718 (no aparece en la tabla 1) tiene un diseño con 3 ramas de tratamiento que comparar la administración de FVII recombinante activado (rFVIIa), CCP y PFC, sin embargo ha reclutado 2 pacientes.

El estudio (23) compara el uso de CCP activado versus el uso de rFVIIa en el tratamiento de hemorragias de tobillo, rodilla y hombro en pacientes con hemofilia A con inhibidores. Este estudio será incluido en informe aparte, debido a que el rFVIIa se encuentra en proceso de evaluación para el ingreso al FTM.

Ensayos con Octaplex®

Los 2 principales estudios de Octaplex® incluyeron **pacientes en tratamiento con anticoagulantes con hemorragia grave o que requerían de una intervención quirúrgica o de un procedimiento diagnóstico invasivo** (5) (6). El estudio LEX-201 es el único que incluyó pacientes con hemofilia B o deficiencia del FVII.

Resultados de eficacia.

Tabla 2. Resultados de eficacia para estudios que evaluaron Octaplex®

Estudio	Reducción del INR ⁴	Recuperación defactores y proteínas.
(5)	Inicial: 6,1 ± 2,8 Final ⁵ : 1,5 ± 0,3	FII: 1,79 ± 0,42% UI/Kg FVII: 0,79 ± 0,39% UI/Kg FIX: 1,36 ± 0,69% UI/Kg FX: 1,53 ± 0,39% UI/Kg Proteína C: 1,25 ± 0,54% UI/Kg Proteína S: 1,58 ± 0,52% UI/Kg
(6)	Inicial: 2,8 (1,5-9,5) Final ⁶ : 1,1 (1,0-1,9)	⁷ FII: 104,8 ± 27,5 % FVII: 75,0 ± 30,4 % FIX: 83,3 ± 31,6 % FX: 92,3 ± 31,4 % Proteína C: 77,2 ± 24,5 %

Resultados de seguridad.

Tabla 3. Resultados de seguridad para estudios que evaluaron Octaplex®.

Estudio	Eventos tromboembólicos	Efectos adversos graves	Transmisiones virales
(5) N = 20	0	0	3/20 pacientes resultaron cero-positivos a parvovirus B-19 post tratamiento.
(6) N = 60	0	0	1/60 pacientes resultaron cero-positivos a parvovirus B-19 post tratamiento.

Es importante notar que el número de pacientes incluidos en los estudios no permite caracterizar adecuadamente la seguridad del producto, por lo que no es posible concluir sobre este aspecto.

Los resultados del estudio LEX-201 no están disponibles. Además, no se considera relevante los resultados de este ensayo debido a su bajo número de pacientes incluidos.

Ensayos con otras marcas comerciales

⁴ International Normalized Ratio, estandarización del tiempo de protrombina.

⁵ Medido a 10 minutos y 3 horas post administración de Octaplex®.

⁶ Medido a los 10, 30 y 60 minutos post primera dosis de Octaplex®.

⁷ Medidos a los 30 minutos ($p < 0,05$).

Generalmente los estudios se caracterizan por tener un reducido tamaño muestral y ser no controlados. Por esto, se comentan principalmente los resultados de los estudios controlados (7) (17) o cuasi-controlados (12).

El estudio (7) que incluyó pacientes con $INR \geq 2,1$ y que requerían de cirugía cardíaca semi-urgente, definió como variable de eficacia una reducción del INR igual o inferior a 1,5. La evaluación a 15 minutos post-cirugía resultó en que 35% de los pacientes tratados con CCP y 0% de los tratados con PFC habían alcanzado la reducción preestablecida, considerando únicamente los sujetos con INR inicial $> 2,1$. Una hora post-cirugía, el mismo subgrupo de pacientes mostró resultados favorables para los individuos tratados con CCP versus PFC (31,6% y 0% respectivamente). Considerando el total de cada grupo de tratamiento, los sujetos tratados con CCP lograron un mayor decrecimiento del INR a 15 minutos post cirugía respecto a los tratados con PFC (1,6 [1,2-2,2] versus 2,3 [1,5-3,5]). Sin embargo 1 hora post cirugía ambos grupos de tratamiento presentaron similares valores de INR. En cuanto a las concentraciones de los factores de coagulación, el grupo tratado con CCP presentó mayores concentraciones para los FII y FX ($p < 0,05$).

La frecuencia de eventos adversos fue similar entre ambos grupos de tratamiento, teniendo una frecuencia de 43,8% para CCP y 56,3% para PFC. Ninguno de los pacientes tratados con CCP presentó hemorragias anormales post cirugía, mientras que 2 pacientes del grupo de PFC presentaron este evento. Tres pacientes tratados con CCP presentaron eventos adversos graves, aparentemente no relacionados al tratamiento (7).

El estudio (12) incluyó pacientes similares al estudio anterior presentando un diseño cuasi-controlado, donde el grupo tratado con CCP fue evaluado en forma prospectiva, mientras que el grupo tratado con PFC fueron individuos con similares características y sus datos no fueron recolectados en forma prospectiva. Si bien el estudio responde la pregunta de interés planteada en este informe, ambos grupos de tratamiento diferían en forma significativa en los valores iniciales de INR. Los 12 pacientes tratados con PFC y los 29 pacientes tratados con CCP, presentaron un valor inicial de INR de 10,2 (2,9-22,0) y 5,8 (2,2-20) respectivamente. Estos valores fueron reducidos a 2,3 (1,6-3,8) y 5,8 (2,2-20) a los 15 minutos post-infusión, respectivamente. Evidentemente la diferencia en las medias iniciales de INR entre ambos grupos constituye un sesgo importante en la comparación, por lo que únicamente puede ser concluido que ambos tratamientos son eficaces para esta variable. La situación análoga sucede para la evaluación de las concentraciones de factores de coagulación pre y post-tratamiento, por lo que las conclusiones son idénticas. Si bien es una situación poco frecuente, el artículo no informa resultados de seguridad.

El estudio (16) incluyó **pacientes tratados con Warfarina y con hemorragia intracraneal**, considerando para el análisis solamente 13 sujetos, encontrando diferencias significativas en el tiempo requerido para la corrección del INR. Los tiempos fueron de $2,95 \pm 0,46$ horas y $8,9 \pm 1,51$ horas para CCP y PFC respectivamente. Cinco de los ocho pacientes tratados con PFC experimentaron complicaciones relacionadas al aumento de la volemia. Adicionalmente, en este mismo grupo de tratamiento un paciente presentó infarto al miocardio, dos presentaron taquiarritmias supraventriculares, uno presentó falla renal y tres pacientes presentaron desaturación de oxígeno. Es decir, la administración de PFC fue asociada a un mayor número de complicaciones respecto al tratamiento con CCP.

El estudio (10) es el único estudio que incluyó **pacientes con deficiencia de factores de coagulación debido a insuficiencia hepática severa**. Como muestra la Tabla 1, el diseño del estudio es no controlado y fueron incluidos 22 pacientes. El estudio muestra una recuperación en las concentraciones de los FVII, FIX, FX y proteína C, y un aumento en el Quick Value, con la administración de CCP. Fueron reportados eventos adversos en 7 pacientes, estando aparentemente uno asociado al medicamento evaluado. Tres pacientes resultaron con supuesta transmisión de hepatitis A y dos eventos adversos resultaron en muerte (falla hepática y shock séptico).

Los restantes estudios son no controlados en pacientes con terapia anticoagulante que requerían de la reversión del efecto por procedimientos invasivos o presentaban hemorragia grave. Los resultados son en el mismo sentido que los estudios que evaluaron Octaplex®.

Por otro lado, un meta-análisis sobre la seguridad del tratamiento con CCP de 3 y 4 factores concluyó que estos medicamentos presentan una incidencia de eventos tromboembólicos de 0,7% (95% CI 0,0-2,4) y 1,8% (95% CI 1,0-3,0) respectivamente.

DISCUSIÓN

El producto Octaplex® es utilizado desde hace varios años en distintos países, sin embargo cuenta con una reducida evaluación del medicamento en ensayos clínicos. En particular, no tiene ningún ensayo clínicos finalizado comparando Octaplex® versus PFC. En este caso es posible considerar con cierta seguridad la evidencia generada por otras marcas comerciales, principalmente teniendo cautela en la interpretación de los resultados de seguridad.

Si bien los estudios no presentan resultados en variables de evidente relevancia clínica, el INR y el aumento en la concentración de factores de coagulación pueden ser consideradas variables subrogantes de eficacia adecuadas.

Considerando la evidencia clínica disponible, el tratamiento con CCP parece mostrar una ventaja terapéutica respecto al PFC en pacientes que requieren de profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados con deficiencia adquirida de factores de coagulación del complejo protrombínico, cuando es requerida una corrección rápida de la deficiencia. En esta situación, parece ser favorable el balance riesgo – beneficio de la utilización de este medicamento. Adicionalmente, el CCP presenta evidentes desventajas en situaciones de emergencia como el aumento de la volemia, variabilidad entre unidades lo que puede generar una reversión inadecuada del efecto anticoagulante, menor velocidad de inicio del efecto, entre otros. Esta recomendación debe ser actualizada cuando finalice el estudio NCT00618098 (ver tabla 1).

No es posible recomendar la utilización de CCP en las otras indicaciones uso, debido a que no existe suficiente evidencia.

Consideraciones Farmacoeconómicas

Según informa el Laboratorio titular del registro en Uruguay, el costo del tratamiento con PFC es de \$U 9.000-10.200 (USD 450-510⁸) considerando únicamente una compra media de 3 volúmenes. El tiempo de reversión de la anticoagulación estimado es de 4-8 horas. Con Octaplex® informe que

⁸La cotización del dólar fue de USD 1 = \$U 20,0.

generalmente se requieren 2 ampollas para la reversión de la anticoagulación, lo que implica un costo de \$U 17.200 (USD 860). El tiempo hasta alcanzar el efecto deseado es de aproximadamente 15-40 minutos.

Considerando la información del producto disponible por el fabricante de Octaplex®, por ejemplo un paciente de 70 Kg con INR de 3 requiere una dosis equivalente a 1,6 mL/Kg de peso. Esto resulta en un total de 112 mL, lo que implica el uso de 4 unidades (30 mL cada una) y un costo de \$U 34.400 (USD 1.720). Tomando en cuenta el estudio (6) con 60 pacientes tratados con Octaplex®, la dosis media inicial fue de 40,9 UI/Kg, lo que implica para un paciente de 70 Kg el uso de 6 unidades equivalente a \$U 51.600 (USD 2.580). Además, 8 pacientes requirieron de segunda y tercera dosis. Pacientes con distinto valor inicial de INR o distinto peso pueden requerir de distintas dosis, por lo que el costo del tratamiento puede disminuir o aumentar respecto al valor estimado.

El costo incremental del tratamiento estimado por el laboratorio es de \$U 7.600 (USD 380), lo que difiere en forma significativa del estimado por nuestra División. **El costo incremental estimado en este informe es de \$U 24.800 (USD 1.240) y \$U 42.000 (USD 2.100).**

Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration.

Australian Public Assessment Report for Human ProthrombinComplex. Marzo 2010 (1).

La evaluación de tecnología evaluó el producto Beriplex®. La recomendación final del informe es la misma que la concluida en el presente documento. En el mismo sentido, la evaluación del TGA no recomienda su uso en deficiencias de factores de coagulación congénitas.

National Advisory Committee on Blood and Blood Products.

Recommendations for use of prothrombin complex concentrates in Canada. Junio 2011.

Este documento realiza la misma recomendación efectuada en el presente documento.

CONCLUSIONES

La inclusión del CCP al FTM puede presentar beneficios clínicos en el tratamiento de pacientes que requieren de profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de hemorragias graves con deficiencia adquirida de factores de coagulación del complejo protrombínico, cuando sea requerida una corrección rápida de la deficiencia. No hay suficiente evidencia clínica que permita recomendar la utilización de CCP en otras indicaciones. Previo a la toma de decisión, es necesario contar con un impacto presupuestal de la inclusión de este medicamento desde la perspectiva del sistema de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Australian Public Assessment Report for Human Prothrombin Complex*. **TGA**. s.l. : Australian Public Assessment Record, 2010, Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration, Vols. <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-beriplex.pdf>.
2. *Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products*. **AHTA**. s.l. : <http://www.nba.gov.au/pubs/pdf/fviii-gls-2006.pdf>, 2006, Australian Health Ministers' Advisory Council, National Blood Authority, Adelaide Health Technology Assessment.
3. *Prothrombin complex concentrates: a brief review*. **Samama_CM**. 10, 2008, Eur J Anaesthesiol, Vol. 25, pp. 784-9.
4. *French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding)*. **Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P, French National Authority for Health**. 3, 2010, Thromb Res, Vol. 126, pp. e167-74.
5. *Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation*. **Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B**. 6, 2004, Thromb Res, Vol. 113, pp. 371-8.
6. *Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation*. **Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE**. 1, 2007, Thromb Res, Vol. 121, pp. 9-16.
7. *Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study*. **Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF**. 3, 2010, Vox Sang, Vol. 99, pp. 251-60.
8. *Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial*. **Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H and Group, Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study**. 4, 2008, J Thromb Haemost, Vol. 6, pp. 622-31.
9. *Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study*. **Lorenz R, Kienast J, Otto U, Kiehl M, Schreiter D, Haertel S, Barthels M**. 6, 2007, Blood Coagul Fibrinolysis, Vol. 18, pp. 565-70.
10. *Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage*. **Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, Kwasny H, Haertel S, Barthels M**. 1, 2003, Eur J Gastroenterol Hepatol, Vol. 15, pp. 15-20.
11. *Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients*. **Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S**. 3, 2002, Br J Haematol, Vol. 116, pp. 619-24.
12. *Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy*. **Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF**. 3, 1997, Thromb Haemost, Vol. 77, pp. 477-80.
13. *Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study*. **Lorenz R, Kienast J, Otto U, Kiehl M, Schreiter D, Haertel S, Barthels M**. 6, 2007, Blood Coagul Fibrinolysis, Vol. 18, pp. 565-70.
14. *Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial*. **Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A,**

- Ostermann H and Group, Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study.** 4, 2008, *J Thromb Haemost*, Vol. 6, pp. 622-31.
15. *Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding.* **Evans G, Luddington R, Baglin T.** 4, 2001, *Br J Haematol*, Vol. 115, pp. 998-1001.
16. *Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage.* **Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT.** 5, 1999, *Neurosurgery*, Vol. 45, pp. 1113-8.
17. —. **Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT.** 5, 1999, *Neurosurgery*, Vol. 45, pp. 1113-8.
18. *Prothrombin complex concentrate for critical bleeding.* **Patanwala AE, Acquisto NM, Erstad BL.** 7-8, 2011, *Ann Pharmacother*, Vol. 45, pp. 990-9.
19. *French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding).* **Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P and Health, French National Authority for.** 3, 2010, *Thromb Res*, Vol. 126, pp. e167-74.
20. *Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage.* **Fredriksson K, Norrving B, Strömland LG.** 7, 1992, *Stroke*, Vol. 23, pp. 972-7.
21. *Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies.* **Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO.** 5, 2000, *Br J Neurosurg*, Vol. 14, pp. 458-61.
22. *International normalised ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages--the INCH trial: a randomised controlled multicentre trial to compare safety and preliminary efficacy of fresh frozen plasma and prothrombin complex..* **Steiner T, Freiberger A, Griebe M, Hüsing J, Ivandic B, Kollmar R, Pfefferkorn T, Wartenberg KE, Weimar C, Hennerici M, Poli S.** 3, 2011, *Int J Stroke*, Vol. 6, pp. 271-7.
23. *A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study.* **Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E and Group, FENOC Study.** 2, 2007, *Blood*, Vol. 109, pp. 546-51.
24. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
25. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):236-44.
26. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
27. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 1978 Aug;53(8):511-8.
28. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
29. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):218-24.
30. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Aug;14(4):369-74.
31. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.

32. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
33. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):373-86.
34. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
35. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
36. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.
37. **(NICE)., National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199.* August 2010.
38. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
39. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
40. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.
41. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49.
42. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ.* 2009 Oct;10(4):357-9.
43. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in and 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponible en: <http://www.cadth.ca/>.*
44. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en: <http://www.hiqa.ie/>.*
45. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en: www.has-sante.fr.*
46. **III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay. cáncer, Comisión honorario de lucha contra el.** Montevideo-Uruguay : s.n., 2002-2006.
47. **Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer . Chao, Ma.** China : s.n., 2009.
48. **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Jadad AR Moore RA, Carroll D, et al.** 1996.
49. **Higgins, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011.
50. **Ma Chao, Xie Jiawei, Liu Wanxia, Wang Guoming, Zuo Shuyao, Wang Xufu, Wu Fengyu.** *Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer.* 2009.

51. *A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer.* **Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A.** 2007, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 92, pp. 3542-6.
52. *Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal.* **Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O.** Francia : s.n., Abril 2010, J Clin Endocrinol Metab., Vol. 95(7), pp. 3283-90.
53. *Cetuximab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin as first-line treatment for metastatic.* **Van Cutsem, Eric.** 15, Mayo 20, 2011, Journal of Clinical Oncology, Vol. 29.
54. *Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first line treatment form metastatic colorectal cancer: the OPUS study.* **Bokemeyer.** 2011, Annals of Oncology .
55. **Barrios, Enrique.** *III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay.* Montevideo : s.n., 2010. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. ISBN 978-9974-8157-3-5.
56. **Globocan.** *Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008.* [Online] 2008. [Cited: Mayo 20, 2011.] <http://globocan.iarc.fr/>.
57. **FNR.** *Informe interno.* Montevideo : s.n., 2009.
58. **Cátedra de Oncología Médica.** *Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento.* Montevideo : s.n., 2009.
59. **Higgins JPT, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration. s.l.: Versión 5.1.0 (updated March 2011), 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
60. *Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.* **Liu, L.** 2009, Colorectal Disease, Vol. 12, pp. 399-406.
61. *Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.* **Nie, Fang.** 2009, Journal of Digestive Diseases, Vol. 10, pp. 247-257.
62. *Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.* **Van Cutsem, Eric.** 2009, The New England Journal of Medicine, Vol. 360, pp. 1408-1417. ISSN 0028-4793.
63. *Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer.* **Bokemeyer, Carsten.** 2008, Journal of Clinical Oncology, Vol. 26.
64. *Randomized, Phase II Study of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Inhibitor IMC-A12, with or without Cetuximab in patients with Cetuximab or Panitumumab Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* **Reidy, Diane Lauren.** 27, 2010, Journal of Clinical Oncology, Vol. 28.
65. *Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK.* **Borner, M.** 2008, Annals of Oncology, Vol. 19, pp. 1288-1292.
66. *Cetuximab for the treatment of Colorectal Cancer.* **Jonker, Derek J.** 2007, The New England Journal of Medicine, Vol. 357, pp. 2040-2048.
67. *Chemotherapy, Bevacizumab and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer.* **Tol, Jolien.** 6, 2009, The New England Journal of Medicine, Vol. 360, pp. 563-572.

68. *EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* **Sobrero, Alberto F.** 14, May 10, 2008, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26.
69. *Identification of potentially responsive subset when Cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first line advanced colorectal cancer: Mature results of the MRC COIN trial.* **Maughan, T.S.** 2009.
70. **Nacional Cancer Institute.** *Common Toxicity Criteria Manual Versión 2.0.* 1999.
71. **NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence.** *Bevacizumab and Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer.* 2009.
<http://guidance.nice.org.uk/TA118/QuickRefGuide/pdf/English>.
72. **INESSS, Institut National d'excellence en santé et services sociaux.** *Avis au Ministre.* 2009.
<http://www.inesss.qc.ca>.
73. **EMA.** Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. [Online] Julio 27, 2005a. [Cited: Mayo 20, 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.
74. **FDA.** Guidance for Industry CLinical Trial Endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. [Online] mayo 2007. [Cited: Mayo 20, 2011.]
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
75. **EMA.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Online] 2005b.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.
76. **Higgins JP, Altman DG.** **Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies.** In: **Higgins JP, Green S, editors.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008].* In: www.cochrane-handbook.org. 2008.