

INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	BECAPLERMINA
Nombre Comercial y presentación:	REGRANEX® (Vita) 0,01% 15 g gel (351,69 €)
Conservación:	Entre 2°C y 8°C.
Condiciones de dispensación:	Cupón Precinto Diferenciado. Visado de inspección.
Fecha de evaluación:	Abril 2004
Fecha de comercialización:	Julio 2003
Procedimiento de autorización:	Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Indicado, **junto con otras medidas** para el tratamiento adecuado de la herida, para estimular la granulación y por ello la cicatrización en todo su grosor de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de superficie menor o igual a 5 cm².

CONTRAINDICACIONES¹

- hipersensibilidad a becaplermina o a alguno de los excipientes,
- neoplasia conocida en el lugar de aplicación o cercana al mismo.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Becaplermina es un factor de crecimiento plaquetario obtenido por recombinación genética. Favorece la curación de las heridas al promover la quimiotaxis y la proliferación de células involucradas en la reparación de heridas.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

No se observaron cantidades significativas de becaplermina en plasma cuando se administró, por vía tópica, una dosis diaria de 7 mcg/cm² durante 14 días en pacientes con úlceras diabéticas de 2,3-43,5 cm².

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

- Vía de administración: tópica.
- Pauta: 1 vez al día
- Duración del tratamiento: no superior a **20 semanas en total**, a lo largo de la vida del paciente.
Si después de 10 semanas de tratamiento no se observa mejora deberá evaluarse la necesidad de continuar con el tratamiento y/o valorar aquellos factores que pueden impedir la cicatrización (osteomielitis, infecciones, isquemia). Debido a la falta de información sobre seguridad a largo plazo, **no se recomienda su uso en tandas repetitivas de tratamiento.**
- Antes de su utilización se deben excluir, o tratar si están presentes, la osteomielitis y la arteriopatía periférica.
- Normas para su correcta administración:
La herida ha de estar en buenas condiciones procediendo al desbridamiento antes o durante el tratamiento si fuera necesario.
El gel debe extenderse por toda la úlcera formando una fina capa. A continuación se tapaná la herida con un **apósito de gasa humedecida con solución salina. No deben utilizarse nunca vendajes oclusivos.**

EFICACIA CLÍNICA

- Se han publicado 4 ensayos clínicos en los que se ha comparado becaplermina gel (0,003% ó 0,01%) junto a los cuidados habituales frente a los cuidados habituales con o sin placebo (gel) durante 20 semanas. Los geles se aplicaron 1 vez al día y el cambio de la gasa humedecida con la solución salina se realizó cada 12 horas.

Se incluyeron pacientes diabéticos (tipo 1 y tipo 2) con edad igual o superior a 18 años (media de edad 59 años), que presentaban por lo menos una úlcera neuropática en las extremidades inferiores con una evolución de 8 semanas como mínimo. Si presentaban más de una úlcera se escogía para el estudio aquella que tenía una mayor superficie o bien la de más larga evolución.

Se excluyeron pacientes con osteomielitis, infección y/o celulitis no controladas, neoplasias, con enfermedades del tejido conectivo, sometidos a radioterapia o tratados con corticoides, quimioterapia o inmunosupresores.

La **variable principal** fue el porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas.

Tabla 1. Ensayos clínicos de eficacia.

Estudio ^(Ref)	Diseño	Tratamientos	Área de la úlcera	Nº de pacientes por ITT	Porcentaje de curación
1 ³	A, DC, GP	Placebo (gel) + cuidados	1-100 cm ² (M=7 cm ²)	57	25
		Becaplermina gel 30 mcg/g + cuidados		61	48*
2 ⁴	A, DC, GP	Placebo (gel) + cuidados	1-40 cm ² (M=2,7 cm ²)	127	35
		Becaplermina gel 30 mcg/g + cuidados		132	36
		Becaplermina gel 100 mcg/g + cuidados		123	50*
3 ^{2,5}	A, DC/SC, GP	Cuidados	1-10 cm ² (M=2,2 cm ²)	68	22
		Placebo (gel) + cuidados		70	36
		Becaplermina 100 mcg/g + cuidados		34	44
4 ^{2,5}	A, SC, GP	Cuidados	1-40 cm ² (M=2,9 cm ²)	122	32
		Becaplermina gel 100 mcg/g + cuidados		128	36

A: aleatorizado

DC: doble ciego

SC: simple ciego (evaluador). En el estudio 4 el placebo y becaplermina eran a DC y la rama de cuidados era a SC.

GP: grupos paralelos

M: mediana

* Diferencia significativa respecto a placebo.

En el estudio 3 el número de pacientes del grupo de becaplermina fue inferior en relación al de los otros dos grupos debido a que el objetivo del estudio era evaluar el efecto del placebo (vehículo gel) en la curación de la úlcera frente a los cuidados habituales.

Las **variables secundarias** fueron el tiempo de resolución de la úlcera y el porcentaje de recaídas pasados 3 meses de la curación (excepto en el estudio 1).

Becaplermina 0,01% fue superior a placebo en el tiempo de resolución de la úlcera. La incidencia de recaídas fue similar en todos los grupos (28-29%)⁶.

Los resultados de estos 4 estudios se combinaron en un meta-análisis⁶ en el que se incluyeron 922 pacientes (población por ITT). Una vez realizados los análisis de homogeneidad se determinó que el grupo más homogéneo según la respuesta al tratamiento, fue el del **tamaño de úlcera ≤ 5 cm²** con 774 pacientes (84%). Los resultados que se describen a continuación corresponden a este grupo.

Tabla 2. Resultados

	Sólo Cuidados habituales	Placebo (gel)	Becaplermina gel 30 mcg/g	Becaplermina gel 100 mcg/g
	n=168	n=203	n=157	n=246
Incidencia de curación (%)	51(30,4)	71(35)	65(41,4)	115(46,7)*&
Días para la completa curación (Kaplan-Meier)				
Percentil 25	85	84	86	71#
Percentil 35	141	131	113	92#

* Estadísticamente superior a placebo (p=0,012)².

& Estadísticamente superior a los cuidados habituales (p=0,001)².

Estadísticamente inferior a placebo (p=0,008).

SEGURIDAD

➤ Reacciones adversas (RAM)

Las reacciones adversas presentan una frecuencia similar a la del placebo. La incidencia de dolor en el punto de aplicación fue superior con becaplermina que con placebo⁴.

Raras (1-2%): quemazón cutánea, erupciones exantemáticas, edema cutáneo, infección de la úlcera, eritema, dolor.

Muy raras (<0,1%): granulación hipertrófica.

Por su mecanismo de acción no se puede descartar un posible poder carcinogénico^{7,8}. A pesar de que el número de neoplasias (n=12) registradas en los diferentes ensayos clínicos fue similar en el grupo de becaplermina y en los grupos control, los casos de cáncer de piel fueron superiores en el grupo de becaplermina (n=2 vs 0)².

➤ Advertencias y precauciones¹

Neoplasias: becaplermina puede estimular el crecimiento de células cancerígenas por tanto debe evaluarse el riesgo en pacientes con tumores. En el caso de que el tumor se encuentre cerca del lugar de administración no se recomienda su uso.

Infecciones cutáneas en el lugar de administración: no se recomienda la administración de becaplermina en úlceras infectadas, deben tratarse antes con un antibiótico. Si la infección se produce durante el tratamiento con becaplermina, debe suspenderse la administración y tratar la infección, posteriormente reiniciar el tratamiento con becaplermina.

Úlceras diabéticas de tamaño superior a 5 cm² o no neuropáticas (ej. las debidas a arteriopatías): no se recomienda su uso ya que no se ha evaluado su eficacia ni seguridad.

➤ Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo: No se han realizado estudios en mujeres embarazadas, por lo tanto no se recomienda su uso. Categoría C de la FDA.

Lactancia: Se desconoce si becaplermina puede pasar a la leche materna, por tanto, no se recomienda su uso.

Niños: No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

➤ Interacciones con alimentos y/o medicamentos¹

Se desconoce si becaplermina presenta interacciones con otros medicamentos administrados por vía tópica. No se recomienda la administración conjunta de otros medicamentos tópicos en el mismo lugar de aplicación de becaplermina.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Comparador: se compara becaplermina + cuidados habituales frente a cuidados habituales (evitar presión local, desbridamiento, tratamiento de infecciones...).

1. Eficacia IGUAL O MARGINAL

Las medidas como evitar la presión local, el desbridamiento o el control y tratamiento de las infecciones constituyen el tratamiento de primera elección en las úlceras crónicas en pacientes diabéticos.

La información disponible hasta este momento sobre becaplermina es limitada y los ensayos clínicos publicados presentan importantes diferencias entre ellos, como la superficie de las úlceras incluidas en los estudios, el diferente grado de control de las infecciones² o los tratamientos comparadores.

A pesar de que en los estudios se incluyeron úlceras de tamaño superior a 5 cm², la evaluación de la eficacia de becaplermina se limita a úlceras de menor tamaño. Ello es debido a que el subgrupo de pacientes con úlceras de tamaño superior a 5 cm² era muy pequeño y el tiempo de seguimiento, 20 semanas, era escaso para la curación de estas úlceras².

El resultado obtenido en úlceras ≤ 5 cm² para becaplermina 0,01% fue superior a placebo y a los cuidados habituales en la incidencia de curación (47% vs 35% y 30% respectivamente) pero este beneficio se puede considerar modesto⁶.

Faltan estudios para determinar el posible efecto de becaplermina en el riesgo de gangrena o de amputación así como su eficacia en pacientes con arteriopatía periférica y en úlceras superiores a 5 cm²(⁷).

2. Seguridad INFERIOR

De los 538 pacientes que fueron tratados con becaplermina (0,003 ó 0,01%) en los diferentes ensayos clínicos⁹, el 66% presentó algún efecto adverso frente al 67% de los que recibieron placebo (n=278) y el 81% de los que sólo se les aplicó los cuidados habituales (n=190)⁹.

Los efectos adversos más frecuentes en todos los grupos fueron las infecciones, osteomielitis, celulitis y úlceras cutáneas. La mayoría de estos efectos se relacionaron con la propia diabetes o con la úlcera⁹.

A pesar de que la frecuencia y el perfil de los efectos adversos no difieren de los del placebo, es importante tener en consideración que becaplermina por el hecho de ser un factor de crecimiento puede presentar un potencial poder carcinogénico^{2,7,8}.

La insuficiente información aportada por los ensayos clínicos, especialmente a largo plazo o bien en su uso continuado, implica que la seguridad del fármaco sea un factor limitante para su uso.

3. Pauta SIMILAR

Cuando se administra becaplermina también deben aplicarse los cuidados habituales en el tratamiento de las úlceras cutáneas del pie diabético.

4. Coste SUPERIOR

Si se estima que para unas 20 semanas de tratamiento se consumen entre 2-3 tubos, teniendo en cuenta que **un tubo una vez abierto tiene una duración máxima de 6 semanas**, el coste es de 703,38 - 1.055,07 euros.

CONCLUSIÓN

Becaplermina es un factor de crecimiento plaquetario recombinante, indicado, **junto con los cuidados habituales**, para la cicatrización de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de superficie menor o igual a 5 cm².

Respecto a su eficacia, becaplermina 0,01% fue superior al placebo gel en la curación de úlceras ≤ 5 cm², (porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas 47% vs 35% respectivamente). Falta información para poder determinar el posible efecto de becaplermina en el riesgo de gangrena o de amputación, así como su eficacia en pacientes con arteriopatía periférica y en úlceras superiores a 5 cm².

En cuanto a su perfil de efectos adversos, a pesar de que en los ensayos clínicos la frecuencia y el perfil de éstos no difieren de los del placebo, es importante tener en consideración que becaplermina, por el hecho de ser un factor de crecimiento, presenta un potencial poder carcinogénico. La insuficiente información aportada por los ensayos clínicos, especialmente a largo plazo o bien con su uso continuado, implica que la seguridad del fármaco sea un factor limitante para su uso.

Cuando se administra becaplermina también es necesario aplicar los cuidados habituales para el tratamiento de las úlceras cutáneas del pie diabético.

El coste de becaplermina es elevado.

Por ello, parece razonable continuar aplicando solamente los cuidados habituales para la cicatrización de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas.

FRASE RESUMEN: “Continuar aplicando los cuidados habituales teniendo en cuenta que la eficacia de becaplermina es modesta, su seguridad es inferior y su coste muy elevado”.

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de REGRANEX® (Janssen-Cilag).
2. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Regranex. CPMP/0287/99. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int>
3. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg. 1995;21:71-81.
4. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diabetes care. 1998; 21(5):822-7.
5. Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Am J Surg. 1998; 176(Suppl.2A):74S-79S.
6. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Rep Reg. 1999;7:335-46.
7. Prescrire Rédaction. Bécaplermine topique (Regranex®). Un petit appoint à court terme pour certains diabétiques. Rev Prescr. 2001;21(217):333-6.
8. Anónimo. Summary sheet for: becaplermin gel (Regranex^R) for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. MTRAC March 2000; SS00/07.
9. Smiell JM. Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Studies Group. Am J Surg. 1998;176(Suppl.2A):68S-73S.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.