

INFORME ESTÀNDARD

BECAPLERMINA

Nom comercial: REGRANEX [®]	Laboratori fabricant: Janssen-Cilag, SA
Composició : Becaplermina 0,01 % (100 mcg/g)	Fàrmac de referència: Cura habitual (evitar pressió local, tractament infeccions, desbridament, etc.).
Avaluació del CANM: No suposa un avenç terapèutic.	Data de revisió: febrer 2005

RESUM DE LES CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES PRINCIPALS DE LA BECAPLERMINA

1. Indicacions aprovades¹

Estimulació de la granulació i cicatrització de les úlceres diabètiques neuropàtiques cròniques de mida igual o inferior de 5 cm², conjuntament amb altres mesures adequades per al tractament de les úlceres cutànies del peu diabètic.

2. Mecanisme d'acció¹

La becaplermina és un factor de creixement plaquetari obtingut per recombinació genètica. Afavoreix la curació de les ferides en promoure la quimiotaxi i la proliferació de cèl·lules involucrades en la reparació de ferides i en estimular la formació de teixit granular.

3. Dades farmacocinètiques¹

No es van observar quantitats significatives de becaplermina en plasma en administrar-ne, per via tòpica, una dosi diària de 7 mcg/cm² durant 14 dies en pacients amb úlceres diabètiques de 2,3 - 43,5 cm².

4. Posologia i forma d'administració¹

Via d'administració: Tòpica.

Pauta: Una vegada al dia.

Durada de tractament: No és superior a 20 setmanes en total.

Si després de 10 setmanes de tractament no s'observa millora cal avaluar la necessitat de continuar amb el tractament i/o valorar aquells factors que poden impedir la cicatrització (osteomielitis, infeccions, isquèmies).

Atesa la manca d'informació sobre seguretat a llarg termini, no se'n recomana l'ús en tandes repetitives de tractament.

Normes per a la seva administració correcta:

Abans d'iniciar el tractament s'ha de tenir en compte que la ferida ha d'estar en bones condicions procedint al seu desbridament abans o durant el tractament, si fos necessari.

El gel s'ha d'estendre per tota l'úlçera formant una capa fina. A continuació s'ha de tapar la ferida amb un apòsit de gasa humitejat amb solució salina. No s'han d'utilitzar mai embenats oclusius.

S'ha de conservar en el frigorífic entre 2-8°C. No es pot congelar.

La durada màxima del tub, un cop obert, és de 6 setmanes.

5. Dades d'eficàcia

S'han publicat 4 assaigs clínics, patrocinats pel mateix laboratori titular, en què s'ha comparat l'aplicació de la becaplermina gel (0,003 % o 0,01 %), a més de la cura habitual, enfront de la cura habitual associada o no a placebo (gel), durant 20 setmanes. Els gels es van aplicar una vegada al dia i el canvi de la gasa humitejada amb la solució salina es va fer cada 12 hores.

Es van incloure pacients diabètics (tipus 1 i tipus 2), amb edat igual o superior a 18 anys (mitjana d'edat, 59 anys), que presentaven almenys una úlçera neuropàtica a les extremitats inferiors, amb una evolució d'almenys 8 setmanes. En cas de presentar més d'una úlçera s'escollia per a l'estudi aquella que presentava una superfície més gran o bé la de més llarga evolució.

Es van excloure pacients amb osteomielitis, infecció i/o cel·lulitis no controlades, neoplàsies, amb malalties del teixit connectiu, sotmesos a radioteràpia o tractats amb corticoides, quimioteràpia o immunosupressors.

La **variable principal** va ser el percentatge de curació dins del període d'estudi.

Taula 1. Assaigs clínics d'eficàcia

Estudi ^{Ker}	Disseny	Tractaments	Àrea de l'úlçera	Nre. de pacients per ITT	Percentatge de curació
1 ^{2, 4, 5}	A, DC, GP	Placebo (gel) + cura habitual Becaplermina 30 mcg/g + cura habitual	1-100 cm ²	57 61	25 48*
2 ^{3, 4, 5}	A, DC, GP	Placebo (gel) + cura habitual Becaplermina 30 mcg/g + cura habitual Becaplermina 100 mcg/g + cura habitual	1-40 cm ²	127 132 123	35 36 50*
3 ^{4, 5}	A, DC/SC, GP	Cura habitual Placebo (gel) + cura habitual Becaplermina 100 mcg/g + cura habitual	1-10 cm ²	68 70 34	22 36 44
4, 5	A, SC, GP	Cura habitual Becaplermina 100 mcg/g + cura habitual	1-40 cm ²	122 128	32 36

A: Aleatori.

DC: Doble cec.

SC: Simple cec (avaluador). A l'estudi 4, el placebo i la becaplermina eren a DC i la branca de cura habitual sola era a SC.

GP: Grups paral·lels.

* Diferència significativa respecte al placebo.

A l'estudi 3 el nombre de pacients del grup de la becaplermina va ser inferior respecte al dels altres dos grups, atès que l'objectiu de l'estudi era avaluar l'efecte del placebo sobre la curació de l'úlçera envers la cura habitual.

Les **variables secundàries** van ser el temps de resolució de l'úlçera i el percentatge de recidives al cap de 3 mesos de la curació (excepte en l'estudi 1).

La becaplermina 0,01 % va ser superior a placebo en el temps de resolució de l'úlçera. La incidència de recidives va ser similar en tots els grups (28-29 %)⁵.

Els resultats d'aquests 4 estudis es van combinar en una metaanàlisi⁵ en què es van incloure 922 pacients (població per ITT). Un cop fetes les anàlisis d'homogeneïtat es va determinar que el grup més homogeni, quant a la resposta al tractament, va ser el de la mida d'úlçera \leq de 5 cm² amb 774 pacients (84 %). Els resultats que es descriuen a continuació corresponen a aquesta subanàlisi.

Taula 2. Resultats

	Cura habitual	Placebo (gel) + cura habitual	Becaplermina gel 30 mcg/g + cura habitual	Becaplermina gel 100 mcg/g + cura habitual
Nombre	168	203	157	246
Incidència de curació (%)	51(30,4)	71(35)	65(41,4)	115(46,7) ^{*&}
Dies per a la completa curació (Kaplan-Meier)	85	84	86	71 [#]
Percentil 25	141	131	113	92 [#]
Percentil 35				

*Estadísticament superior a placebo (p=0,009).

& Estadísticament superior a la cura habitual (p=0,001)⁶.

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

6. Dades de seguretat

Reaccions adverses¹

Les reaccions adverses presenten una freqüència similar a les del grup placebo.

Rares (1-2 %): Coïssor cutània, erupcions exantemàtiques, edema cutani, infecció de l'úlçera, eritema, dolor.

Molt rares (<0,1 %): Granulació hipertròfica.

Pel seu mecanisme d'acció no es pot descartar un possible poder carcinogen ^{7,8}. Malgrat que el nombre de neoplàsies (n=12) registrades en els diferents assaigs clínics va ser similar en el grup de la becaplermina i en els controls, els casos de càncer de pell van ser superiors en el grup de la becaplermina (n=2) ⁶.

Contraindicacions i precaucions¹

Està contraindicat en pacients amb hipersensibilitat a qualsevol dels seus components, amb osteomielitis i/o arteriopatia perifèrica.

Neoplàsies: La becaplermina pot estimular el creixement de cèl·lules cancerígenes, per la qual cosa s'ha d'avaluar el risc de la seva aplicació en pacients amb tumors. En cas que el tumor es trobi a prop del lloc d'administració no se'n recomana l'ús.

Infeccions cutànies en el lloc de l'administració: No es recomana l'administració de becaplermina en úlceres infectades. Cal tractar-les abans amb un antibiòtic. Si la infecció es produeix durant el tractament amb becaplermina, cal suspendre'n l'administració i tractar la infecció. Posteriorment, es pot reiniciar el tractament amb becaplermina.

Úlceres diabètiques de mida superior de 5 cm² o no neuropàtiques: No se'n recomana l'ús, atès que no se n'ha avaluat ni l'eficàcia ni la seguretat.

Interaccions amb aliments i/o medicaments¹

Es desconeix si la becaplermina presenta interaccions amb altres medicaments administrats per via tòpica. No es recomana que s'administrin altres medicaments tòpics en el mateix lloc d'aplicació de la becaplermina.

Utilització en grups especials¹

Embaràs: No s'han dut a terme estudis en dones embarassades. Per tant, no se'n recomana l'ús. Categoria C de la FDA.

Lactància: Es desconeix si la becaplermina pot passar a la llet materna. Per tant, no se'n recomana l'ús.

Nens: No se n'ha avaluat ni la seguretat ni l'eficàcia en nens i adolescents menors de 18 anys. No se'n recomana l'ús en aquest grup poblacional.

RESUM ANÀLISI COMPARATIVA (cura habitual)

1. Eficàcia

Les mesures per evitar la pressió local, el control i tractament de les infeccions o el desbridament constitueixen el tractament de primera elecció en les úlceres cròniques en pacients diabètics.

La informació disponible fins ara sobre la becaplermina és limitada i els assaigs clínics publicats presenten diferències importants entre ells com, per exemple, la superfície de les úlceres incloses en l'estudi, els diferents graus de control de les infeccions⁶, així com els tractaments comparadors.

Malgrat que en els estudis es van incloure úlceres de mida superior de 5 cm², l'avaluació de l'eficàcia de la becaplermina es limita a úlceres de mida inferior, ja que el subgrup de pacients amb úlceres de mida superior de 5 cm² era molt petit i el temps d'estudi (20 setmanes) és limitat per a la curació d'aquestes úlceres⁶.

El resultat obtingut per úlceres \leq de 5 cm² per a la becaplermina 0,01 % (única presentació comercialitzada) ha estat superior a placebo i a la cura habitual en la incidència de curació (47 % vs. 35 % i 30 %, respectivament), però aquest benefici es pot considerar moderat⁵.

Manquen estudis per determinar el possible efecte de la becaplermina en el risc de gangrena o d'amputació, així com la seva eficàcia en pacients amb arteriopatia perifèrica i úlceres superiors de 5 cm² ⁷.

Conclusió: Igual o marginal.

2. Seguretat

Dels 308 pacients que van ser tractats amb becaplermina 0,01% en els diferents assaigs clínics⁹, el 70 % d'aquests van presentar algun efecte advers enfront del 67 % dels que van rebre placebo (n=278) i del 81 % d'aquells als quals només es va aplicar la cura habitual (n=190).

Els efectes adversos més freqüents en tots els grups van ser infeccions, osteomielitis, cel·lulitis i úlceres cutànies. La majoria d'aquests efectes es van relacionar amb la mateixa diabetis o amb l'úlcer⁹.

Malgrat que la freqüència i perfil dels efectes adversos no difereixen dels del grup placebo, és important tenir en consideració que la becaplermina, pel fet de ser un factor de creixement, pot presentar un potencial poder carcinogen^{6, 7, 8}.

La insuficient informació aportada pels assaigs clínics, especialment a llarg termini o bé en la seva utilització continuada, indica que la seguretat del fàrmac és un factor limitant per al seu ús.

Conclusió: Inferior.

3. Pauta

Quan s'administra la becaplermina també s'han d'aplicar les cures habituals per al tractament de les úlceres cutànies del peu diabètic.

Conclusió: Similar.

4. Cost

Com que la durada màxima del tractament és de 20 setmanes i la durada màxima del tub, un cop obert, és de 6 setmanes¹, si s'estima que es consumeixen entre 2-3 tubs per tractament, el cost d'aquest tractament és de 703,38 - 1.055,07 euros.

Conclusió: Superior.

5. Dictamen

Continuar aplicant les cures habituals atès que la superioritat de la becaplermina quant a eficàcia és moderada, la seva seguretat és inferior i el seu cost molt elevat.

5. Bibliografia

1. Anònim. Fitxa tècnica REGRANEX[?] (Janssen-Cilag, SA).
2. 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.
3. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor. *Diabetes care* 1998; 21(5): 822-827.
4. Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. *Am J Surg* 1998; 176(suppl 2A): 74S-79S.
5. 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: 335-346.
6. 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>).
7. Anònim. Topical becaplermin. A slight short-term help for some diabetic patients. *Rev Prescr*. May 2001; 21(217): 333-336.
8. Anònim. Summary sheet for: becaplermin gel (Regranex[®]) 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(2Asuppl): 68S-73S.