

# ÁCIDO MICOFENÓLICO en trasplante renal

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)  
Fecha 09/12/08

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Ácido micofenólico (sal sódica)

**Indicación clínica solicitada:** profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico.

**Autores / Revisores:** Patricia Araque/ Meritxell Salazar

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. Osuna

**Justificación de la solicitud:** Micofenolato de sodio, a diferencia de micofenolato mofetilo, no es un profármaco y la liberación de ácido micofenólico es directa en el intestino delgado. Presenta una tendencia a una mejor tolerancia a nivel del tracto GI superior, que condiciona menos reducciones/cambios de dosis debidas a acontecimientos adversos.

**Servicio:** Nefrología

**Fecha recepción de la solicitud:** 06/10/08

**Petición a título:** Del Jefe de Servicio

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Ácido micofenólico (sal sódica)

**Nombre comercial:** Myfortic®

**Laboratorio:** Novartis Farmacéutica S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inmunosupresores selectivos Código ATC: L04AA

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** aportación reducida/visado de inspección, DH

**Fecha de comercialización:** junio de 2004

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Myfortic® 180 mg comp gastrorresistentes	100	7245001	1.54	1.04
Myfortic® 360 mg comp gastrorresistentes	50	7246176	3.09	2.08

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo la síntesis de novo de la guanosina, y por tanto de las purinas. Dado que los linfocitos T y B dependen para su proliferación de la síntesis de novo de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, presenta efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células (ficha técnica). El ácido micofenólico en comprimido gastroresistente (EC-MPS) es una formulación que libera, directamente, ácido micofenólico a nivel de intestino delgado.

El potencial de toxicidad a nivel superior del tracto gastrointestinal parece estar reducido en el EC-MPS, ya que a diferencia del micofenolato mofetilo (MMF) que libera MPA en el estómago, el EC-MPS libera MPA en el intestino delgado, como evidencia su mayor Tmax en comparación con MMF (2h versus 8h, respectivamente)<sup>(17)</sup>.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico en combinación con ciclosporina y corticoesteroides. 09/06/2004

EMEA: Reconocimiento mutuo.

FDA: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico en combinación con ciclosporina y corticoesteroides. 3/03/2004

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis recomendada es de 720 mg administrados dos veces al día (dosis diaria de 1440 mg). Esta dosis de micofenolato de sodio corresponde a 1 g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA). Puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, los pacientes deben escoger una u otra opción y continuar siempre con la misma. Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico.

Niños/adolescentes: No se dispone de suficiente experiencia para recomendar su uso en esta población.

Insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis. Si la insuficiencia renal es grave (<25ml/min) deben ser controlados y no exceder de 1440mg al día.

Insuficiencia hepática: No se precisan ajustes de dosis.

#### **4.4 Farmacocinética.**

Debido al recubrimiento entérico, tarda 1.5-2h en alcanzar la concentración máxima. Aunque la comida puede tener algún tipo de efecto sobre la absorción, no se ha visto relevancia clínica. Se metaboliza mediante la glucuronil transferasa en el glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) sin actividad biológica. Éste se elimina en su mayor parte en la orina. El MPAG secretado en la bilis es desconjugado por la flora intestinal pudiendo ser reabsorbido, por lo que tras 6-8 horas de la administración se puede medir un segundo pico de concentración.

#### **4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares</b>			
Nombre	Micofenolato de mofetilo		Acido micofenólico
Presentación	Comp 500 mg Caps 250 mg Vial 500 mg Susp oral 1g/5 ml		Comp 180 mg Comp 360 mg
Posología	1 g/2 veces al día		720 mg/2 veces día
Características diferenciales	Profármaco de ácido micofenólico		Comp gastroresistentes de ácido micofenólico

### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

#### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

##### **5.1.1. Ensayos clínicos pivotaes (randomizados controlados FASE III).**

1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.

2. Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### 5.2.a.1. Resultados de los ensayos clínicos pivotaes

<b>Tabla 1. Salvadori et al.</b>			
-Nº de pacientes: 423 adultos trasplantados de riñón <b>de novo</b> .			
-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos.			
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: MMF 1g/12 h vs EC-MPS 720 mg/12 h			
-Duración: 12 meses.			
<b>Resultados de eficacia</b>			
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>EC-MPS 720 mg/12 h (n=213)</b>	<b>MMF 1 g/12 h (n=210)</b>	<b>p</b>
<i>Fracaso de la terapia (incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia, pérdida de injerto, muerte o pérdida de seguimiento) a los 6 meses/12 meses</i>	25.8%/26.3%	26.2%/28.1%	NS/NS

No se apreciaron diferencias significativas en las variables de eficacia entre los 2 grupos, indicando equivalencia clínica entre los 2 tratamientos. MMF y EC-MPS son fármacos equivalentes terapéuticos en el trasplante de novo.

<b>Tabla 2. Budde et al.</b>			
-Nº de pacientes: 322 adultos trasplantados de riñón en <b>terapia de mantenimiento</b> (al menos 6 meses desde el trasplante) que reciben MMF 2g/día junto con esteroides y ciclosporina.			
-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, grupos paralelos.			
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: MMF 1g/12 h vs EC-MPS 720 mg/12 h			
-Duración: 12 meses.			
<b>Resultados de eficacia</b>			
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>EC-MPS 720 mg/12 h (n=159)</b>	<b>MMF 1 g/12 h (n=163)</b>	<b>p</b>
<i>Fracaso de la terapia (incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia, pérdida de injerto, muerte o pérdida de seguimiento) a los 12 meses</i>	7.5%	12.3%	NS

No hubo diferencias significativas en la incidencia de rechazos, pérdida de injerto o muerte. MMF y EC-MPS son fármacos equivalentes terapéuticos en la terapia de mantenimiento del trasplante renal.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los dos ensayos pivotaes son fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos.

El análisis estadístico de la eficacia en los distintos estudios se realizó con ITT.

La duración de los estudios es adecuada para demostrar que no hay fracaso de trasplante con la nueva terapia.

En pacientes trasplantados de novo la variable principal de eficacia fue la incidencia de rechazo agudo mediante biopsia (BPAR), pérdida de injerto, muerte o la pérdida de seguimiento. En pacientes en terapia de mantenimiento la eficacia se evaluó como objetivo secundario, considerándose la misma que en pacientes de novo. El principal objetivo fue evaluar la incidencia y severidad de efectos adversos a los 3 meses (mediante un formulario case-report) y neutropenia.

Cabe destacar que se demostró equivalencia terapéutica entre los dos tratamientos.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

**Sollinger H.** *Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients.* *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl):517S-20S.

**Gabardi S et al.** *Enteric-coated mycophenolate sodium.* *Ann Pharmacother.* 2003 Nov;37(11):1685-93.

**Behrend M et al.** *Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil.* *Drugs.* 2005;65(8):1037-50.

Las anteriores referencias avalan la equivalencia terapéutica de las dosis de MMF 1000 mg y EC-MPS 720 mg de manera que los comprimidos entéricos de EC-MPS ofrecen una alternativa en el trasplante renal tan eficaz y segura como MMF.

**Legendre C et al.** *Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies.* *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1386-91.

**Bunnapradist S et al.** *Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies.* *Clin Transplant.* 2008 Sep 16.

En trasplante renal es esencial la monitorización tanto de las alteraciones GI como de los niveles de MPA.

**Nashan B et al.** *Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium from various doses of mycophenolate mofetil: results of a prospective international multicenter trial in maintenance renal transplant patients receiving cyclosporine.* *Transplant Proc.* 2006 Nov;38(9):2856-9.

Todas las revisiones sistemáticas analizadas confirman la seguridad en la conversión de un tratamiento a otro manteniendo la eficacia y tolerabilidad, así como la función renal.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

**London New Drugs Groups-APC/DTC briefing.** *Mycophenolate sodium (enteric coated).* Feb 2006. Los ensayos fase III no han demostrado ninguna ventaja en la eficacia ni tampoco en tolerabilidad. Hay alguna evidencia de que aquellos pacientes con efectos adversos GI a MMF podrían beneficiarse tras su conversión a EC-MPS, aunque se requerirían ensayos clínicos adicionales.

**Informe de la Comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Juan Canalejo. 2005.** Propuesta: no incluir en la guía y recomendar su sustitución por micofenolato mofetilo en los pacientes que ingresen. La decisión queda clasificada como C-1 de la guía GINF.

**Informe de la Comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Reina Sofía. Octubre 2005.** Propuesta: la CFT acuerda no incluir de momento, ácido micofenólico dentro de la Guía del Hospital, clasificándolo en la categoría C-1. Si el fármaco registra la indicación para el resto de trasplantes se incluiría como equivalente terapéutico de mofetil micofenolato, adquiriendo uno u otro en función de la mejor oferta económica.

**Informe de la Comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves. Octubre 2006.** Propuesta: Se propone la no inclusión en GFT por no aportar ninguna mejora a las alternativas existentes y no contemplar las mismas indicaciones que MMF.

**Base de datos Cochrane.** No contempla ningún documento relativo a EC-MPS

**NICE.** No contempla ningún documento relativo a EC-MPS

**CADIME.** No contempla ningún documento relativo a EC-MPS

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes (>10%) son leucopenia y diarreas; frecuentes (1-10%) son infecciones, anemia, trombocitopenia, cefalea, tos, alteraciones GI (dolor y distensión abdominal, gastritis, náuseas y vómitos), fatiga, pirexia, alteraciones en los parámetros hepatobiliares y aumento de creatinina.

### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

#### 6.2.1. Resultados de seguridad de los ensayos clínicos pivotaes:

Variable evaluada en el estudio	EC-MPS 720 mg/12 h (n=213)	MMF 1 g/12 h (n=210)	p
Efectos adversos relacionados con el fármaco	53.1%	60.5%	NS
Efectos adversos GI	80.8%	80.0%	NS
GI tracto superior	53.5%	54.3%	NS
GI tracto no superior	68.5%	68.1%	NS
Infecciones serias	22.1%	27.1%	NS
Neumonía	0.5%	4.3%	0.01
Cambio de dosis por efectos adversos GI a los 6 meses/ 12 meses	13.1%/15.0%	17.1%/19.5%	NS/NS

Variable evaluada en el estudio	EC-MPS 720 mg/12 h (n=159)	MMF 1 g/12 h (n=163)	p
Efectos adversos GI a los 6 meses/a los 12 meses	28.9%/29.6%	27.6%/24.5%	NS
Neutropenia	0.6%	3.1%	NS
Infecciones	58.5%	58.9%	NS

En los ensayos pivotaes los efectos adversos observados son comparables en ambos grupos. Se demuestra un perfil de seguridad similar.

No existen diferencias significativas en la incidencia de complicaciones GI, tanto de tracto superior como inferior. Sin embargo, en los pacientes transplantados de novo se requirieron menores reducciones de dosis, aunque no significativas, debido a complicaciones GI en el grupo de pacientes tratados con EC-MPS<sup>(1)</sup> así como una tendencia menos pronunciada de efectos adversos GI graves en pacientes con terapia de mantenimiento<sup>(2)</sup>.

#### 6.2.2. Resultados de seguridad de ensayos clínicos comparativos no pivotaes (“patient report”):

-Nº de pacientes:39			
-Diseño: prospectivo, observacional.			
-Una rama: pacientes tratados con MMF que mostraron intolerancia GI: conversión equimolar a EC-MPS.			
- Duración: 3 meses.			
- Variable evaluada: Incidencia de efectos adversos GI pre-conversión y 3 meses post-conversión.			
Resultados de seguridad			
Variable evaluada en el estudio	Pre-conversión (%)	3 meses Post-conversión (%)	p
dolor abdominal	60	45	0.02
Diarrea	74	46	0.001
Estreñimiento	42	35	0.05
Reflujo	50	38	0.03
Indigestión	62	42	0.002

**Tabla 6 . Kamar N et al, 2005**

<p>-Nº de pacientes: 130 pacientes trasplantados de riñón <b>de novo</b> junto con ciclosporina o tacrólimus, con o sin esteroides.          -Diseño: longitudinal, abierto, prospectivo, internacional.          -2 ramas:            - Cohorte A: MMF            - Cohorte B: EC-MPS          - Duración: 12 meses.          - Variable evaluada : Incidencia de alteraciones GI mediante un cuestionario específico.</p>			
<b>Resultados de seguridad</b>			
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>MMF 12 meses n=93</b>	<b>EC-MPS 12 meses n=37</b>	<b>p</b>
<b>Incidencia de alteraciones GI (%)</b>	<b>31 (33.3)</b>	<b>12 (32.4)</b>	<b>NS</b>
<b>Tracto superior (%)</b>	<b>11 (11.82)</b>	<b>7 (18.91)</b>	<b>NS</b>
<b>Diarrea (%)</b>	<b>19 (19.35)</b>	<b>5 (13.5)</b>	<b>NS</b>

La incidencia de efectos adversos GI fue similar en pacientes con MMF y EC-MPS.

Se han revisado 3 ensayos que evalúan el impacto que la conversión de MMF a EC-MPS tiene sobre los síntomas gastrointestinales referidos por el paciente (mediante la escala GSRS y OTE), y sobre la mejora de la calidad de vida (HRQoL) (mediante los cuestionarios GIQLI y/o OTE).

**Tabla 7. Chan L et al, 2006**

<p>-Nº de pacientes: 278 <i>adultos</i> trasplantados de riñón en terapia de mantenimiento con MMF (población per-protocolo). La población ITT fue de 328 pacientes.          -Diseño: longitudinal, multicéntrico, abierto, prospectivo, internacional          -2 ramas:            Cohorte A: MMF con problemas GI. Conversión equimolar a EC-MPS            Cohorte B: MMF sin problemas GI. Continuación tratamiento MMF          - Duración: 4-6 semanas.          - Variable evaluada: Mejora en la carga sintomática GI mediante la escala GSRS e influencia que tienen los síntomas GI sobre la calidad de vida mediante la escala GIQLI.</p>			
--	--	--	--

Se ha observado una reducción significativa de la sintomatología GI referida por el paciente en los 15 ítems de la escala GSRS ( $p < 0,001$ ) así como una mejora significativa de la calidad de vida (escala GIQLI:  $p < 0,001$ ) a los 4-6 semanas de la conversión a EC-MPS.

**Tabla 8 . Bolin P et al, 2007**

<p>-Nº de pacientes: 728 pacientes trasplantados de riñón en terapia de mantenimiento que reciben MMF junto con ciclosporina o tacrólimus, con o sin esteroides (Población ITT).          -Diseño: longitudinal, multicéntrico, abierto, prospectivo, internacional.          -2 ramas:            -MMF/ciclosporina con problemas GI leves o moderados: conversión equimolar a EC-MPS (224 pacientes).            -MMF/tacrólimus con problemas GI leves o moderados: conversión equimolar a EC-MPS (504 pacientes).          - Duración: 3 meses.          - Variable evaluada: Escala GSRS y OTE.          -Resultados: similar resultado al obtenido por Chan et al.</p>				
<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>EC-MPS Basal (media(IC))</b>	<b>EC-MPS 1 meses</b>	<b>EC-MPS 3 meses</b>	<b>p</b>
<b>GSRS global</b>	<b>2.61(2,54-2.68)</b>	<b>1.87 (1.81-1.93)</b>	<b>1.81 (1,74-1,88)</b>	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>GSRS ciclosporina</b>	<b>2.57 (2.44-2.70)</b>	<b>1.84 (1.72-1.95)</b>	<b>1.76 (1.64-1.87)</b>	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>GSRS tacrólimus</b>	<b>2.62 (2.54-2.70)</b>	<b>1.88 (1.82-1.95)</b>	<b>1.84 (1.75-1.92)</b>	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>

Los resultados obtenidos indican una mejoría significativa en la escala GSRS al mes 1 post-conversión, que se mantiene al mes 3. En la escala OTE de síntomas GI, los resultados muestran que tras 3 meses de la conversión, en 478 pacientes (66%) los síntomas GI mejoraron con respecto al valor basal, de los cuales 137 pacientes (61%) correspondían a

ciclosporina y 341 (68%) a tacrólimus. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en la escala GSRS. Del mismo modo, en la escala OTE para HRQoL, 397 pacientes (55%) mostraron una mejoría en la escala con respecto a la puntuación inicial (107 pacientes tratados con cicloporina (48%) y 290 tratados con tacrólimus (58%).

**Tabla 9. Cofan et al, 2007**

-Nº de pacientes: 18 pacientes trasplantados de riñón en terapia de mantenimiento que reciben MMF junto con ciclosporina o tacrólimus, con o sin esteroides. -Diseño: abierto, observacional. -1 rama: MMF con problemas GI: conversión equimolar a EC-MPS. - Duración: 8 semanas. - Variable evaluada: GIQLI.			
<b>Resultados de seguridad</b>			
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>EC-MPSBasal</i>	<i>EC-MPS 8 semanas</i>	<i>p</i>
<b>GIQLI</b>	<b>106.61</b>	<b>116.89</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<i>Síntomas GI</i>	<i>3.12</i>	<i>3.48</i>	<i>p&lt;0,001</i>
<i>Función psicológica</i>	<i>2.54</i>	<i>2.76</i>	<i>p=0.003</i>
<i>Tratamiento médico</i>	<i>2.17</i>	<i>2.50</i>	<i>p=0.031</i>
<i>Emoción</i>	<i>3.08</i>	<i>3.39</i>	<i>p=0.001</i>
<i>Función social</i>	<i>3.01</i>	<i>3.01</i>	<i>p=NS</i>

Mejora significativa de la calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario GIQLI, tras la conversión de MMF a EC-MPS.

### **6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

No disponible.

### **6.4. Precauciones de empleo**

Los comprimidos no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico.

Puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, los pacientes deben escoger una u otra opción y continuar siempre con la misma.

Se debe instruir a los pacientes para que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Se debe informar a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con ácido micofenólico y de que debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Monitorización del paciente: En los pacientes que tomen este medicamento debe controlarse la neutropenia, que puede estar relacionada con el propio EC-MPS, con los medicamentos concomitantes, con las infecciones víricas o con alguna combinación de estas causas.

Monitorizar la función renal, el equilibrio hidrosalino y el colesterol.

Una supresión excesiva del sistema inmunitario aumenta la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones letales y sepsis.

Micofenolato de sodio y micofenolato mofetilo no deberían intercambiarse o sustituirse indiscriminadamente, dado que sus perfiles farmacocinéticos son diferentes.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

Es importante valorar que la incorporación de un nuevo fármaco en el hospital con la misma indicación a uno ya existente siempre conlleva un riesgo adicional de confusión tanto por parte del facultativo que la prescribe, así como por parte de enfermería en su administración.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**  
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Acido micofenólico(EC-MPS) Myfortic® 360 mg comp	Micofenolato de Mofetilo (MMF) Cell-cept® 500 mg comp
Precio unitario (PVL+IVA)	2.08	2.06
Posología	4 comp/día	4 comp/día
Coste día	8.32	8.24
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<b>0,28 €</b>	

El consumo de MMF oral en nuestro hospital en el año 2007 fue de **118.985 €**; el 54% (64.169 €) realizado por el Servicio de Nefrología. La sustitución de MMF por EC-MPS supondría un coste incremental de **17.967 €**.

**7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.**

No procede debido a que no existen diferencias significativas en los estudios pivotaes publicados.

**7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados**

*Tierce JC et al. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. Clin Transplant. 2005 Dec;19(6):779-84.*

El coste incremental por paciente en tratamiento con MMF debido a alteraciones GI fue de US\$3700 durante los 6 meses posteriores al trasplante ( $p < 0.001$ ) comparado con pacientes que no han tenido alteraciones GI.

No se dispone de ensayos coste-eficacia comparativos entre MMF y EC-MPS.

**7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.**

En el GINF se especifica que los pacientes candidatos serían 4 al año.



#### 7.4- Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Medicamento	Pvp envase	Dosis día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
<b>Myfortic® 360 mg comp</b>	154,60	1140 mg	12,37	<b>0,36</b>
<b>Cell-cept® 500 mg comp</b>	150,10	2 g	12,01	
<b>IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR MMF POR EC-MPS</b>				
Total de DDD <b>Cell-cept® oral</b> durante año 2007 Distrito Metropolitano: <b>24.588 €</b> .				
Diferencia de coste por DDD: <b>0,36</b>				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total <b>8.851,68 €</b>				

#### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

- La nueva formulación de MPA con recubrimiento entérico pretende mejorar la tolerancia gástrica que condiciona la reducción/modificación de dosis debidas a acontecimientos adversos GI, sin comprometer la liberación de MPA.
- Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos han demostrado una equivalencia terapéutica entre las dosis de MMF 1g y EC-MPS 720 mg. Han sido ensayos Fase III, cerrados y de grupos paralelos.
- Los autores confirman que el intercambio terapéutico es eficaz y seguro tanto en los pacientes trasplantados renales de novo como en la terapia de mantenimiento.
- En los ensayos pivotaes no se aprecian diferencias significativas en el fracaso de la terapia inmunológica y el perfil de efectos adversos GI es muy similar para los dos fármacos.
- Todos los ensayos que demuestran menor incidencia de efectos adversos GI mediante la evaluación de cuestionarios son abiertos, no de grupos paralelos y sólo en dos de ellos se especifica que el análisis es por intención de tratar.
- La formulación de EC-MPS sólo tiene aprobada la indicación en trasplante renal, por lo que para el resto de trasplantes debería seguir empleándose MMF.
- EC-MPS y MMF no deberían intercambiarse o sustituirse indiscriminadamente, dado que sus perfiles farmacocinéticos son diferentes.
- Se debe tener en cuenta que MMF se comercializó en 1996 por lo que la patente ha caducado, pudiendo aparecer EFG con lo que el impacto económico sería mayor.

#### 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.
2. Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243
3. Legendre C, Cohen D, Zeier M, Rostaing L, Budde K. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies. Transplant Proc. 2007 Jun;39(5):1386-91.
4. Calvo N, Sanchez-Fructuoso AI, Conesa J, Moreno A, Barrientos A. Renal transplant patients with gastrointestinal intolerance to mycophenolate mofetil: conversion to enteric-coated mycophenolate sodium. Transplant Proc. 2006 Oct;38(8):2396-7.
5. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. Transplantation. 2006 May 15;81(9):1290-7.
6. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, Cooper M, Langone AJ, Tomlanovich SJ. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. Transplantation. 2007 Dec 15;84(11):1443-51.
7. Cofan F, Rosich E, Arias M, Torregrosa V, Oppenheimer F, Campistol JM. Quality of life in renal transplant recipients following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. Transplant Proc. 2007 Sep;39(7):2179-81.
8. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. Clin Transplant. 2008 Sep 16.
9. Behrend M, Braun F. Enteric-coated mycophenolate sodium: tolerability profile compared with mycophenolate mofetil. Drugs. 2005;65(8):1037-50.

10. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother.* 2003 Nov;37(11):1685-93.
11. Massari P et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 916-9.
12. Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl):517S-20S.
13. Abbud-Filho L et al. Stable renal transplant recipients can be safely converted from MMF to enteric-coated mycophenolate sodium tablets: Interim results of a multicenter Latin American study. *Transplant Proc.* 2004;36(6):1647-9.
14. Sánchez Fructuoso A, Calvo N, Moreno MA, Giorgi M, Conesa J, Barrientos A. Better mycophenolic acid 12-hour trough level after enteric-coated mycophenolate sodium in patients with gastrointestinal intolerance to mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2194-6.
15. Nashan B, Suwelack B, Ivens K, Arns W, Lhotta K, Bourbigot B, Budde K, Fischer W, Pietruck F; ERL2405-DE02 Study Group. Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium from various doses of mycophenolate mofetil: results of a prospective international multicenter trial in maintenance renal transplant patients receiving cyclosporine. *Transplant Proc.* 2006 Nov;38(9):2856-9.
16. Ficha técnica Myfortic. Laboratorio Novartis Farmacéutica. Junio 2004.
17. Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3238-40.
18. Tierce JC, Porterfield-Baxa J, Petrilla AA, Kilburg A, Ferguson RM. Impact of mycophenolate mofetil (MMF)-related gastrointestinal complications and MMF dose alterations on transplant outcomes and healthcare costs in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2005 Dec;19(6):779-84.