Editorials

The health(y) cost of erythropoietin in orthopedic surgery

Dean A. Fergusson MHA PhD, Paul Hébert MD MHSc

A number of randomized controlled trials have demonstrated that erythropoietin is an effective therapy to reduce perioperative red blood cell (RBC) transfusion.¹⁻³ Results from a meta-analysis of randomized controlled trials suggest that erythropoietin decreases a patient's odds of exposure to any allogeneic RBC unit by 64%.⁴ Given the impressive decrease in allogeneic blood exposure, why hasn't the use of erythropoietin become widely adopted in the perioperative setting?^{5,6} As with any therapeutic intervention, there are a number of plausible barriers to the adoption of this therapy. It is possible that the avoidance of transfusions or the magnitudes of benefit are not perceived as major benefits to patients, care givers, or institutions. In addition, erythropoietin has not been shown to definitively improve other clinically meaningful outcomes such as quality of life, time to mobilize, or length of stay in this setting. Two remaining barriers may be the drug's safety profile and its cost.

As erythropoietin increases a patient's preoperative hematocrit, there is a hypothetical concern of increasing perioperative deep venous thrombosis as documented in one randomized trial that evaluated erythropoietin in patients undergoing elective hip arthroplasty.² However, this observation was not reproduced in one of the other major trials in this field.³ From two reviews examining adverse events including thrombotic events, there does not appear to be an increased risk of such consequences in perioperative care.^{7,8} Thus, erythropoietin would appear to be a safe modality in orthopedic surgery.

If we accept that avoidance of transfusions is a clinically important end-point and the risks associated with the administration of erythropoietin are small,

then the obvious obstacle to widespread adoption is cost. The current list price of erythropoietin at our institution is \$268 per 20,000 international units (IU) vial. The recommended dose administration for surgery is three weekly *sc* 600 IU·kg⁻¹ preoperative doses followed by one dose the day of surgery.⁹ For a 70-kg patient, this amounts to a cost of approximately \$2,250. In a cost-effectiveness analysis of erythropoietin in orthopedic surgery, Coyle and colleagues noted that erythropoietin *vs* no intervention resulted in an incremental cost per life-year gained of \$66 million.¹⁰ The estimate derived from this study clearly suggests that this therapy would never be considered cost-effective under any conditions. The ratio is disproportionately elevated because erythropoietin is very costly and only decreases transfusions rather than affecting survival, time to full mobility, or quality of life.

One way to improve the cost is to find a more economical dosing regimen. To this end, Karkouti and colleagues have performed a well-conducted, prospective, observational study evaluating a flexible dosing schedule to eligible patients undergoing total hip and knee arthroplasty.¹¹ Karkouti and colleagues found that an average dose of 76,000 IU per patient decreased allogeneic exposure by 56% in the context of an overall blood conservation program, consistent with earlier clinical trials assessing lower doses of this drug.^{1,3} The dosing regimen evaluated by the authors decreased the amount of medication administered by 50% for a 70-kg patient if one considers that the recommended dose would be 168,000 IU. This regimen translates into a proportionate decrease in direct pharmacy costs of the drug and an improvement in erythropoietin's cost-effectiveness.

From the Departments of Medicine and Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, University of Ottawa Centre for Transfusion Research, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Health Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Dean A. Fergusson, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Health Research Institute, University of Ottawa Centre for Transfusion Research, Ottawa Hospital, 501 Smyth Road, Box 201, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada.
Phone: 613-737-8480; Fax: 613-739-6266; E-mail: dafergusson@ohri.ca

Given a number of changes to the blood system including additional testing procedures and the introduction of a universal leukoreduction program, there has been a dramatic increase in the costs of supplying allogeneic RBC. Our recent costing study documented a doubling in the cost of a unit of RBC in just over seven years from \$210 to \$407.¹² The earlier cost-effectiveness study conducted by Coyle¹⁰ included the lower estimate. There are additional considerations when assessing the cost-effectiveness of erythropoietin or any other modality to reduce perioperative transfusion. These include new potential and theoretical infections that could be transmitted via RBC transfusion such as variant Creutzfeldt-Jakob disease, the economical and clinical consequences of blood shortages and a reduced blood supply, the possible reduction of patient anxiety levels related to receiving alternatives to blood, and the deleterious, clinically important effects of RBC transfusion such as postoperative infection and immunomodulation. The previous cost-effectiveness study attempted to assess the impact of some of these variables. For example, erythropoietin was never found to be cost-effective, with a cost of \$4,490,000 per quality adjusted life year, even when the highest risk of transfusion-related infections and a cost of \$410 per RBC units were incorporated into the analysis. These sensitivity analyses also concluded that the threshold cost of erythropoietin would have to be lower than \$158 per 20,000 IU to become cost-effective, a tenfold decrease in price. Under such extreme conditions, the proposed lowered dosing regimen will decrease costs but will not render this therapy cost-effective. The two outstanding variables for which we need further information are the impact of blood shortages and a possible reduction of patient anxiety.

There are a number of strengths and limitations to the study by Karkouti and colleagues. This program evaluation comprised all eligible anemic patients offered erythropoietin free of cost. Patients receiving erythropoietin were compared to patients who refused this therapy or were not eligible to receive erythropoietin because of insufficient time prior to the surgical intervention. Given that there were no randomly selected concurrent placebo controls, we must pay particular attention to the distribution of baseline characteristics between the two patient populations being compared. Indeed, there were noticeable differences between the two groups in this evaluation. While the analysis appropriately attempts to control for baseline differences and risk factors related to the outcome, it is still possible that important confounding influences were not completely addressed using the multivariable

statistical techniques. For example, patients who were not administered erythropoietin because of time constraints may be sicker, and as a consequence had surgical interventions undertaken more urgently. Nevertheless, it is reasonable to assume that erythropoietin is effective and the adjusted results presented by Karkouti and colleagues are applicable. One of the novel aspects of the study conducted by Karkouti and colleagues is the evaluation of erythropoietin in a "real world" setting as opposed to evaluations conducted in highly controlled clinical trials. More realistic estimates of effectiveness are obtained because all consenting patients are exposed to the interventions.

The risks of allogeneic blood transfusion have markedly decreased over the last 20 years and the safety of our blood system has never been better.¹³⁻¹⁵ Despite improvements in costs associated with lower administration regimens of erythropoietin and a doubling in the cost of RBC, it is our assertion that erythropoietin use in orthopedic surgery will not be an economically attractive therapeutic alternative for hospitals and taxpayers unless there is an improvement in mortality, morbidity, or quality of life as compared to the transfusion of RBC. This is clearly the case in other settings such as the use of erythropoietin in patients with chronic renal failure. Beyond reducing exposure to any unit of RBC and a modest reduction in mean units transfused of just over a single unit, Karkouti and colleagues did not demonstrate a clinically meaningful reduction in median length of stay. More specifically, measures of quality of life or outcomes related to mobility and ambulation were either not recorded or reported. As such, any health benefit attributed to erythropoietin in orthopedic surgery comes at a healthy cost.

Le coût élevé de l'érythropoïétine en chirurgie orthopédique

Un certain nombre d'études randomisées et contrôlées ont démontré que l'érythropoïétine peut efficacement réduire les transfusions périopératoires de culots globulaires (CG).¹⁻³ Les résultats d'une méta-analyse de ces études suggèrent que l'érythropoïétine diminue les risques d'exposition à tout CG allogénique de 64 %.⁴ Étant donné cette baisse impres-

sionnante, pourquoi son usage périopératoire n'a-t-il pas été largement adopté ?^{5,6} Comme pour tout traitement, il est vraisemblable que de nombreux obstacles nuisent à son adoption. Est-il possible que le fait d'éviter les transfusions ou que l'importance des avantages ne soient pas perçus comme majeurs par les patients, les soignants ou les institutions? De plus, on n'a pas montré que l'érythropoïétine pouvait finalement améliorer d'autres résultats cliniques significatifs comme la qualité de vie, le début de la mobilisation ou la longueur du séjour hospitalier. Deux autres barrières pourraient être le profil d'innocuité du médicament et son coût.

Comme l'érythropoïétine augmente l'hématocrite préopératoire, il y a une crainte hypothétique d'augmenter la thrombose veineuse profonde périopératoire comme le montre une étude randomisée qui évalue l'érythropoïétine chez des patients admis pour une arthroplastie réglée de la hanche.² Cependant, cette observation n'a pas été répétée dans l'une des autres études importantes dans ce domaine.³ À partir de deux revues examinant les événements indésirables, dont les incidents thrombotiques, il ne semble pas y avoir de risque accru de conséquences semblables en soins périopératoires.^{7,8} Alors, l'érythropoïétine serait une modalité sûre en chirurgie orthopédique.

Éviter une transfusion étant accepté comme critère clinique important et les risques associés à l'administration d'érythropoïétine étant minces, ce qui nuit vraiment à son adoption généralisée c'est le prix ; il est actuellement de 268 \$ par ampoule de 20 000 unités internationales (IU). Pour la chirurgie, on demande trois doses hebdomadaires préopératoires *sc* de 600 IU·kg⁻¹, puis une dose le jour de l'opération.⁹ C'est 2 250 \$ environ pour un patient de 70 kg. Dans une analyse coût-efficacité de l'érythropoïétine en chirurgie orthopédique, Coyle et ses collègues ont noté que l'érythropoïétine *vs* l'absence d'intervention engendrait un coût progressif de 66 000 000 \$ par année de vie supplémentaire.¹⁰ L'évaluation dérivée de cette étude montre clairement que ce traitement ne sera jamais rentable. Le ratio est disproportionné parce que l'érythropoïétine est très chère et ne réduit que les besoins de transfusions plutôt que de modifier la survie, le temps de recouvrer une mobilité complète ou la qualité de vie.

Pour réduire le coût, il faut trouver un dosage plus économique. À cette fin, Karkouti et ses collègues ont réalisé une étude prospective par observation évaluant un programme de dosage flexible chez des patients admissibles à une arthroplastie totale de la hanche et du genou.¹¹ L'équipe de Karkouti a trouvé qu'une dose moyenne de 76 000 UI par patient diminuait

l'exposition allogénique de 56 % dans le cadre d'un programme global de conservation du sang, résultat conforme aux essais cliniques antérieurs qui ont évalué de plus faibles doses du médicament.^{1,3} La posologie évaluée par les auteurs a permis de diminuer de 50 % la quantité de médication administrée chez un patient de 70 kg si on considère que la dose recommandée était de 168 000 UI. Cette posologie se traduit par une baisse proportionnelle du coût pharmaceutique direct du médicament et par une meilleure rentabilité de l'érythropoïétine.

Compte tenu d'un certain nombre de changements au système de collecte et de distribution du sang, dont des procédés d'examens additionnels et l'introduction d'un programme universel de réduction leucocytaire, il y a eu une hausse considérable du coût des transfusions de CG allogéniques. Notre récente étude a montré un coût doublé de l'unité de CG après sept ans seulement, de 210 \$ à 407 \$.¹² L'étude antérieure de la rentabilité menée par Coyle¹⁰ comprenait la plus faible estimation. Évaluer la rentabilité de l'érythropoïétine ou de toute autre modalité permettant de réduire la nécessité de transfusion périopératoire exige des considérations supplémentaires. Ce sont les nouvelles infections potentielles et théoriques transmissibles par la transfusion de CG comme une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les conséquences économiques et cliniques des pénuries de sang et un approvisionnement de sang réduit, la réduction possible de l'anxiété du patient traité autrement que par la transfusion et les effets nocifs et cliniquement importants de la transfusion de CG comme une infection postopératoire et l'immunomodulation. L'étude antérieure de la rentabilité a tenté d'évaluer l'impact de quelques-unes de ces variables. Par exemple, on n'a jamais prouvé la rentabilité de l'érythropoïétine, avec un coût de 4 490 000 \$ par année-personne sans invalidité, même quand le plus grand risque d'infection transfusionnelle et un coût de 410 \$ par unité de CG sont inclus dans l'analyse. Ces analyses de la sensibilité ont aussi conclu que le coût minimal de l'érythropoïétine devrait être sous les 158 \$ par 20 000 UI pour devenir rentable, un prix dix fois plus bas. Dans ces conditions extrêmes, la plus faible posologie proposée réduirait les coûts, sans rendre le traitement économique. Les deux variables non couvertes, pour lesquelles il nous faut d'autres informations, sont l'impact des pénuries de sang et une réduction possible de l'anxiété du patient.

Il y a des forces et des faiblesses dans l'étude de Karkouti *et coll.* Cette évaluation du programme comprenait tous les patients anémiques admissibles à qui on a gratuitement offert de l'érythropoïétine. Les

patients qui ont reçu l'érythropoïétine ont été comparés à ceux qui l'ont refusé ou n'y étaient pas admissibles faute d'un temps suffisant avant l'intervention chirurgicale. Cela étant dit, il n'y a pas eu de témoins concurrents choisis au hasard pour recevoir un placebo. Nous devons donc regarder attentivement la distribution des caractéristiques de base entre les deux populations à comparer. Il y avait certainement des différences intergroupes notables dans cette évaluation. Même si l'analyse tente de bien tenir compte des différences de base et des facteurs de risque reliés au résultat, il est toujours possible que d'importantes influences confondantes n'aient pas été incluses en utilisant les techniques statistiques multivariées. Ainsi, les patients qui n'ont pas reçu d'érythropoïétine faute de temps pouvaient être plus malades et, en conséquence, devoir être opérés plus rapidement. Néanmoins, il est raisonnable de présumer que l'érythropoïétine sera efficace et que les résultats ajustés, présentés par Karkouti et ses collègues, seront applicables. Un des nouveaux aspects de leur étude est l'évaluation de l'érythropoïétine dans un contexte réel, par opposition aux évaluations menées dans des études cliniques hautement contrôlées. Des estimations plus réalistes de l'efficacité sont ainsi obtenues parce que tous les patients consentants ont été exposés aux interventions.

Les risques de transfusion de sang allogénique ont beaucoup diminué au cours des vingt dernières années et la sécurité de notre système d'approvisionnement en sang n'a jamais été meilleur.¹³⁻¹⁵ Malgré la réduction du coût associé à l'administration de plus faibles doses d'érythropoïétine et le double coût des CG, nous croyons que l'usage d'érythropoïétine en chirurgie orthopédique ne sera pas un choix thérapeutique économiquement attrayant pour les hôpitaux et les contribuables, à moins qu'il n'y ait une réduction de la mortalité, de la morbidité ou une amélioration de la qualité de vie en comparaison avec la transfusion de CG. C'est exactement le cas, par exemple, dans l'usage d'érythropoïétine chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Au delà de la réduction de l'exposition à toute transfusion de CG et de la modeste réduction d'une seule unité sur la moyenne des unités transfusées, l'équipe de Karkouti n'a pas démontré une réduction cliniquement significative de la longueur médiane du séjour. Plus spécifiquement, les mesures de la qualité de vie ou des résultats reliés à la mobilité et à la marche n'ont pas été enregistrées, ni déclarées. À ce titre, tout bénéfice pour la santé attribué à l'érythropoïétine en chirurgie orthopédique a un coût élevé.

References

- 1 Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 845-54.
- 2 Laupacis A, Feagan B, Wong C. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. COPE Study Group. *Lancet* 1993; 342: 378.
- 3 Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 62-72.
- 4 Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998; 8: 309-17.
- 5 Fergusson D, Blair A, Henry D, et al. Technologies to minimize blood transfusion in cardiac and orthopedic surgery. Results of a practice variation survey in nine countries. International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15: 717-28.
- 6 Graham ID, Fergusson D, McAuley L, Laupacis A. The use of technologies to minimize exposure to perioperative allogeneic blood transfusion in elective surgery. A survey of Canadian hospitals. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 228-41.
- 7 Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev* 1998; 12: 206-25.
- 8 de Andrade JR, Frei D, Guilfoyle M. Integrated analysis of thrombotic/vascular event occurrence in epoetin alfa-treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999; 22(1 Suppl): s113-8.
- 9 Canadian Pharmacists Association. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. The Canadian Drug Reference for Health Professionals. Canadian Pharmaceutical Association, 2004.
- 10 Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* 1999; 9: 21-30.
- 11 Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 362-8.
- 12 Amin MA, Hebert PC, Fergusson DA. The societal cost of allogeneic RBC transfusion in Canada. *Transfusion* 2003; 43(Suppl): 154A (abstract).

- 13 *Kleinman S, Chan P, Robillard P.* Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 120–62.
- 14 *Germain M, Gelinis S, Delage G.* Estimates of risk of window-period transmission of blood-borne viral diseases in Quebec (Letter). *CMAJ* 2004; 170: 1077–8.
- 15 *Chiavetta JA, Escobar M, Newman A, et al.* Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *CMAJ* 2003; 169: 767–73.