

PEG-INTERFERON alfa 2 b
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Pere Ventayol, Francesc Puigventós
25-6-2001

SOLICITUD: Dr. Obrador/ Dra. Bonet. Servicio de Digestivo. 1-6-01.

PRESENTACIONES: PegIntron® vial 50 mcg, vial 80 mcg, vial 100 mcg y vial 120 mcg polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable (Laboratorio Schering-Plough Biotech) Coste para el hospital (P.V.L -20% descuento+4 % de IVA) .PegIntron 50 mcg: 11761pts, PegIntron 80 mcg: 18803 pts, PegIntron 100 mcg: 23.522 pts, PegIntron 120 mcg: 28.226 pts, PegIntron 150 mcg: no disponible.

GRUPO TERAPEUTICO: L03AB. Interferones.

DESCRIPCIÓN: PegIntrón es un derivado del Interferón α -2b recombinante con una molécula de polietilenglicol (PEG) formada por una única cadena lineal (Peso molecular medio de 12kd), lo que le confiere mayor duración de acción que el interferon alfa 2b convencional. También existe otro derivado, el interferon alfa-2a pegilado, todavía no comercializado en España, se trata de PEG en cadenas ramificadas y peso medio 40 kd y está siendo desarrollado por lab. Roche.

AREA DE ACCION FARMACOLOGICA:

Indicaciones clínicas: -Pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti VHC séricos positivos. La mejor manera de utilizar PegIntron es en combinación con ribavirina. Está indicada en pacientes no tratados (naive) así como en pacientes que hayan respondido previamente (con normalización de ALT al final del tratamiento) al interferón alfa en monoterapia pero que hayan recidivado posteriormente.-El interferón en monoterapia, incluido PegIntron, está indicado principalmente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

Posología: .

Dosis: PegIntron 1,5 mcg/kg/semana vía subcutánea en combinación con ribavirina cápsulas, según el peso corporal del paciente. En caso de neutropenia, plaquetopenia, anemia reducir la dosis a la mitad (ver infome técnico).

Duración tratamiento. Al menos durante 6 meses. **VHC Genotipo 1:** En pacientes que presenten ARN-VHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá continuarse durante otro periodo de seis meses (esto es, un total de un año). **VHC Genotipos distintos al 1:** La decisión de ampliar la terapia a un año en pacientes ARN.VHC negativo después de seis meses de tratamiento deberá basarse en otros factores pronósticos (edad >40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Peso del paciente (kg)	Peg interferon (1,5 mcg/Kg/semana)	Dosis diaria de ribavirina	Duración
<65	100 mcg/sem	800 mg (4 cápsulas)	Genotipo 1: 6 meses inicial, si ARN-VHC negativo 6 meses más Genotipo 2 y 3: 6 meses inicial, si ARN-VHC negativo valorar 6 meses más en función de edad>40 años, hombres, fibrosis en puente
65-85	100-120 mcg/sem	1000 mg (5 cápsulas)	
>85	120-150 mcg/sem	1200 mg (6 cápsulas)	

PegIntron en monoterapia:0.5 o 1 mcg/kg/semana. Se recomienda que los pacientes sean tratados inicialmente durante seis meses. En pacientes que muestren pérdida de ARN-VHC a los seis meses, el tratamiento continuará durante seis meses adicionales, esto es, un año de tratamiento.

EVALUACION DE LA EFICACIA: Las recomendaciones para la utilización del PegIntrón se basan en el resultado de un ensayo clínico en fase III, aleatorizado y multicéntrico, cuyo objetivo era comparar la eficacia y seguridad de dos pautas de PegIntrón y Ribavirina con el tratamiento estándar (Interferón α -2b y Ribavirina). El ensayo completo todavía no está publicado (18-06-01) y solo se dispone de abstracts de congresos (Manns MP Hepatology 2000, Manns MP, symposium Praga 22 april 2001) y de la monografía del laboratorio.

La variable clínica principal fue la respuesta viral sostenida, medida por la ausencia de ARN de VHC detectable en suero a las 24 semanas del final de un periodo de tratamiento de 48 semanas. Participaron 1530 pacientes en total.

La pauta de 1,5 mcg/kg de PegIntron y 800 mg/día de ribavirina tuvo una respuesta viral sostenida (54%) significativamente mejor (p=0.001) que la pauta de 0,5 mcg/kg y 1000-1200 mg de ribavirina (47%) o la de interferón alfa-2b y 1000-1200 mg de ribavirina (47%).

Si la dosis de ribavirina se optimiza en función del peso en los pacientes y se analizan los resultados según el tipo de VHC, la respuesta es del 48% con la dosis más alta de PegIntron y ribavirina frente al 34% en el caso de interferón α -2b y ribavirina (NNT=7.1); en el caso de pacientes con genotipos 2 y 3 se obtuvo una respuesta de 88% con Peg-interferon y ribavirina frente al 80% en el caso de interferón α -2b y ribavirina y con los datos disponibles no parece que haya diferencias significativas (Mann 2000, Monografía del producto) aunque al no estar el estudio publicado al completo, debe esperarse para confirmarlo.

Interferon alfa 2-b (Peg-intron - Shering)					
Ensayo de peginterferon vs interferon alfa 2-b (en combinación con ribavirina)		Eficacia Porcentaje de respuesta viral sostenida (1)		significación p	NNT (3)
		PegIntron 1,5 mcgKg/sem + Rbv	Interferon α -2b + Rbv		
Manns MP Hepatology 2000, 32: 297A. 1530 pacientes, 48 semanas	Total	54%	47 %	0,01	14,3
	Genotipo 1 (68%)	42%	33 %	0,02	11,1
	Genotipo 2 o 3 (29%)	82 %	79 %	ns?	--
	Total (2)	61 %	47 %	s?	7,1
	Genotipo1	48 %	34 %	s?	7,1
	Genotipo 2 o 3	88 %	80 %	ns?	--
Ensayo de peginterferon vs interferon alfa 2-b (monoterapia)		PegIntron 1,5 mcgKg/sem monoterapia	Interferon α -2b monoterapia	significación p	NNT
Trepo C, J Hepatol 2000, 32 (suppl 2): 29. (Informe EMEA, estudio C/I97-010)) 1219 (1224) pacientes, con hepatitis C no tratados previamente. 48 semanas	Total Geno 1 < =2 mill cop Geno 1>2 mill cop Geno2/3 < =2 mill cop Geno2/3 >2mill cop	23 % 34 % 7 % 68 % 41 %	12 % 21 % 2 % 36 % 25 %	0,001-0,04 s? s? s? s?	9,1

(1) La variable clínica principal era la respuesta viral sostenida, mediada por la ausencia de ARN de VHC detectable en suero a las 24 semanas del final de un periodo de tratamiento de 48 semanas *

(2) Resultados con Dosificación de Ribavirina optimizada en función del peso (>10,6 mg/kg/día)

(3) Intervalo de confianza de NNT pendiente de cálculo cuando se disponga de datos originales.

Hay otros estudios publicados con peginterferon alfa -2a en monoterapia, medicamento que todavía no está comercializado en nuestro país:

Interferon alfa 2-a (Pegasys - Roche) (no comercializado en junio 2001)					
		Eficacia: Porcentaje de respuesta viral sostenida(1)		significación p	NNT Peg interferon 180 vs interferon
		PegInterferon 180 mcg/sem	Interferon α -2a 3v x sem (2)		
Ref: Zeuzem S, N Eng J Med 2000; 343: 1666-1672 531 pacientes, 48 semanas	Res a sem 72	39 %	19 %	0,001	5,0
Heathcote E N Eng J Med 2000, 343: 1673-1680 271 pacientes con cirrosis o fibrosis en puente, 48 semanas	Res a sem 72	30 %	8 %	0,001	4,5
Reddy KR Hepatology 2001:33:433-438 159 pacientes, 48 semanas	Res a sem 72	36 %	3 %	0,006	3,0

(1) La variable clínica principal era la respuesta viral sostenida, mediada por la ausencia de ARN de VHC detectable en suero a las 72 semanas..

(2) 6 mil de ui tres veces por semana durante 12 semanas, seguido de 3 mil de ui tres veces a las semanas durante 36 semanas

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD: Tasas de abandonos similares en tratamientos con Peg interferon y convencional (13-14 %). Necesidad de **reducción de dosis más frecuente con PEG-interferon** que con interferon convencional: 49 % versus 35 %, debido sobre todo a la mayor producción de neutropenia (21 % de los pacientes con PEG interferon vs 8 % con interferon convencional).

Seguridad	Peg.interferon 1,5 mcg/Kg+RBV >10,6 mg/Kg	Interferon + RBV
Abandonos	14 %	13 %
Reducción de dosis	49 %	35 %
Reducción de dosis por neutropenia	21 %	8 %
Reacción punto de inyección	54 %	36 %
Inflamación punto inyección	20 %	18 %
Síndromes pseudogripales		
fatiga	56 %	60 %
fiebre	41 %	33 %
cefalea	59 %	58 %
mialgias	51 %	50 %
Anorexia	35 %	27 %
NAuseas	43 %	33 %

EVALUACION ECONOMICA:

Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo. El coste medio por paciente de 65-75 Kg tratado con peginterferon y ribavirina durante 48 semanas es de 2.415.000 ptas. Ello representa un incremento por paciente de aproximadamente 800.000 ptas respecto a interferon convencional (aprox 40-50 % de incremento) Ver tablas.

Coste por paciente: Peg-interferon +Ribavirina					
Peso del paciente (kg)	Peg interferon (1,5 mcg/Kg/semana)	Dosis diaria de ribavirina	Duración 48 semanas		
			Coste Peg interferon	Coste Ribavirina	Coste total PEGint +RBV
>60	80 mcg/sem	800 mg (4 cápsulas)	902554	1029504	1932058
60-64	100 mcg/sem	800 mg (4 cápsulas)	1129071	1029504	2158575
65-75	100 mcg/sem	1000 mg (5 cápsulas)	1129071	1286880	2415951
76-85	120 mcg/sem	1000 mg (5 cápsulas)	1354869	1286880	2641749
>85	120-150 mcg/sem	1200 mg (6 cápsulas)	1354869-1467089	1544256	2899125-3011345

Coste por paciente: Interferon convencional +Ribavirina					
Peso del paciente (kg)	Interferon (3 mill 3 veces x sem)*	Dosis diaria de ribavirina	Duración 48 semanas		
			Coste interferon Roferon*-Intron**	Coste Ribavirina	Coste total Roferon-Intron +RBV
>60	3 mill 3 veces /sem	1000 mg (5 cápsulas)	300648*-396408**	1286880	1587528-1683288
60-64	3 mill 3 veces /sem	1000 mg (5 cápsulas)	300648*-396408**	1286880	1587528-1683288
65-75	3 mill 3 veces /sem	1000 mg (5 cápsulas)	300648*-396408**	1286880	1587528-1683288
76-85	3 mill 3 veces /sem	1200 mg (6 cápsulas)	300648*-396408**	1544256	1844904-1940666
>85	3 mill 3 veces /sem	1200 mg (6 cápsulas)	300648*-396408**	1544256	1844904-1940666

*Se emplea pluma de Intron** (o vial multidosis de 18 mill UI Roferon*)

Diferencia por paciente medio de 65-75 Kg entre ambas alternativas (Interferon alfa convencional vs peginterferon)			
	Interferon+Ribavirina	Peg-interferon alfa 2b +Ribavirina	Diferencia (%)
48 semanas de tratamiento (con Interferona alfa -Roferon)	1.587.528-	2.415.951	828.423 (+52 %)
48 semanas de tratamiento (con Interferona alfa -Intron)	1.683.288	2.415.951	732.663 (+42 %)

Coste-eficacia incremental. Para un paciente medio de entre 65 y 75 Kg de peso, el coste incremental para conseguir una respuesta viral sostenida es de aproximadamente 5.900.000 ptas.

Peso del paciente (kg)	Coste total Roferon-Intron+RBV por paciente y 48 semanas	Coste total PEG-int + RBV por paciente y 48 semanas	NNT para pacientes genotipo 1 (1)	Coste-eficacia incremental
65-75	1587528	2415951	7,1	5.881.803

(1) Para genotipo 2-3 no hay diferencias significativas, a la espera de la publicación

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta y coste estimado anual. 40 pacientes anuales con 48 semanas de tratamiento. El coste para el hospital se estima del orden de 96.800.000 ptas/año. Debe tenerse en cuenta que una proporción de pacientes (aprox 1/3) suspende el tratamiento por efectos adversos o por falta de respuesta, realizando tratamiento de 3-6 meses en vez de los 12 meses. Se puede estimar un 25 % de aumento adicional de

gasto para estos pacientes. Por otra parte muchos pacientes precisan reducción de dosis por toxicidad y por este concepto el coste es menor.

Datos de dispensación farmacia HSD: Pacientes en tratamiento año 2000-2001												
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dec
Nºpac 2000												
Mensual nuevos	0	9	3	4	10	9	5	2	3	3	10	4
Pacientes activos	3	12	15	19	27	32	34	36	39	38	49	51
Nºpac 2001												
Mensual nuevos	3	8	4	8								
Pacientes activos	49	40	45	46								

Estimación año 2001		Coste aprox por paciente (65-75 Kg)	
H. Son Dureta	30 pacientes	2420000	72.600.000
H. General	10 pacientes	2420000	24.200.000
Total	40 pacientes	2420000	96.800.000 *

* Gasto año 2000: 55.574.000 ptas

Estimación del impacto económico global para el hospital. Estimando unos 40 pacientes anuales con 48 semanas de tratamiento y pasando todos a PeG INTERFERON ALFA 2-B, el aumento de gasto sería del orden de 32.000.000 de ptas. anuales.

	Nº de pacientes estimado	Coste adicional por paciente	Coste adicional anual
H. Son Dureta	30 pacientes	800.000	24.000.000
H. general	10 pacientes	800.000	8.000.000
Total	40 pacientes	800.000	32.000.000

ALTERNATIVAS PARA OPTIMIZAR RECURSOS: TIPAJE DEL VIRUS C Y CARGAS VIRALES

En nuestro hospital no se realiza genotipado ni cargas virales del virus de la Hepatitis C

a) Genotipado. Los pacientes con Genotipo 2-3 responden muy bien al tratamiento y la duración recomendada es de 6 meses en vez de 12 meses. Caso de conocerse los datos de genotipado se reduciría en un 40 % de los pacientes el coste del tratamiento a la mitad: Ahorro potencial estimado en medicación es de **19.360.000** pts al año.

b) En los pacientes con genotipo 2-3, el interferon pegilado no ha demostrado ser superior al tratamiento convencional (ver observaciones en texto). Mantener el tratamiento convencional con interferon alfa en estos pacientes, evitaria un un aumento de gasto anual de **12.800.000** ptas.

c) La diponibilidad de cargas virales permitiría identificar a los pacientes no respondedores, sean del genotipo 1 o del 2-3. Con ello se evitarían tratamientos innecesarios y toxicidad. De realizarse podría suspenderse precozmente el tratamiento en un 10-20 %. Ahorro potencial en medicación estimado **2.420.000-4.840.000** ptas anuales

d) Pacientes procedentes de otros hospitales. negociar.

RESUMEN:

- **Eficacia respecto a interferon alfa convencional:** La respuesta viral sostenida pasa de 47% a 61 % (+14 %) sobre el global de los pacientes (NNT 7,1).

-**Eficacia en pacientes con genotipo distinto del 1:** No hay aumento de eficacia, ya que pasa de 80 % a 88 % pero no es estadísticamente significativa, según los datos disponibles actualmente.

-**Comodidad de administración:** Una vez a la semana vía sc, más cómodo que tres veces a la semana del interferon convencional, aunque presenta un 54 % de casos de reacción locales versus un 36 % con interferon convencional.

-**Seguridad:** Tasas de abandonos similares en tratamientos con Peg interferon y convencional (13-14 %). Necesidad de **reducción de dosis más frecuente con PEG-interferon** que con interferon convencional: 49 % versus 35 %, debido sobre todo a la mayor producción de neutropenia (21 % de los pacientes con PEG interferon vs 8 % con interferon convencional).

-**Coste:** El coste para el hospital de la asociacion con Ribavirina con PEG-interferon se estima en 2.420.000 pts por tratamiento, aproximadamente 800.000 de ptas más que con interferon convencional. Ello puede representar 32.000.000 ptas más anuales.

CONCLUSIONES:

- Solicitar la disponibilidad de genotipado y cargas virales en el hospital para elegir el tratamiento adecuado, por cuestiones de eficiencia y para el óptimo seguimiento clínico del paciente.
- Valorar incluir PEG-interferon alfa 2b como terapia de elección en los nuevos pacientes con genotipo 1.
- Valorar mantener de elección interferon convencional, en los pacientes de genotipo distinto de 1, en base a datos de eficacia, seguridad y coste, y en pacientes que puedan cumplir las pautas de 3 veces por semana
- Solicitar adaptar el protocolo de tratamiento de la hepatitis C al servicio de digestivo, con criterios de inclusión, exclusión inicial. Criterios de seguimiento y suspensión de tratamiento precoz y a los 6 meses.

Anexo:

Prevalencia de genotipos de virus hepatitis C. Estudios en España.					
Rubio M. Med Clin (Barc) 2001, 116:650-651					
	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5
Garcia 1994	79,5 %	4,9 %	5,7 %	4,1 %	
Rubio 2001	61,4 %	4,2 %	18,6 %	8,6 %	
Leon P 1999	85,5 %	4,1 %	4,4 %	3,4 %	0,5 %
Pena MJ 1998	89,9	1,6	3,9 %	3,8 %	

Prevalencia de genotipos de virus hepatitis C. Estudios otros países					
	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Otros
Manns 2000	68 %	14 %	15 %	3 %	
Estudio C/197-010 EMEA	67-74 %	9-11 %	14-18 %	1-4 %	1-4 %
Heathcote J 2000	53-69 %	7-14 %	23-31 %	0-2 %	2-5 %
Zeuman S 2000	61-66 %	9-13 %	24-25 %	1-2 %	0-1 %

BIBLIOGRAFIA:

Manns MP Hepatology 2000, 32: 297A.
 Manns MP abstract symposium Praga 22 april 2001
 TrepoC, J Hepatol 2000, 32 (suppl 2): 29.
 Informe EMEA, estudio C/197-010)
 Zeuzmen S, N Eng J Med 2000; 343: 1666-1672)
 Heathcote E N Eng J Med 2000, 343: 1673-1680
 Reddy KR Hepatology 2001:33:433-438
 Monografía del producto
 Rubio M. Med Clin (Barc) 2001, 116,17:650-52