

CASOS PRACTICOS

Sesión 23 de Abril 2004

Palivizumab

pág 147

Francesca Comas

Voriconazol

pág 167

Montse Vilanova

Peginterferon

pág 181

Pere Ventayol

PALIVIZUMAB

1. Informe de evaluación HSD Set 2000
2. F Comas, F Puigventós, I Martínez-López, JC de Carlos, M Fiol, O Delgado: Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial Publicado en la revista Fundación Signo. 2002, 3,4: 345-354
3. Datos bibliográficos revisión Oct 2003
4. Recomendaciones sociedades científicas y de instituciones.

Ponente: Francisca Comas

1

PALIVIZUMAB

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica H. Son Dureta

Autores: F. Puigventós, F. Comas, O. Delgado

19-9-2000

Solicitud: Drs Alomar, Balliu, Fiol, Galiana, Hervás, Pérez-Ferrón (Pediatria)

Datos del medicamento

Nombre comercial: **Synagis** (Lab Abbott)

Grupo terapéutico : J05

Presentaciones: Vial liofilizado 100 mg ; Vial liofilizado 50 mg , vía IM

Precio : Vial 50 mg: PVL	90.679 pts	Insalud:	92.420 pts
Vial 100 mg: PVL	150.577 pts	Insalud:	153.468 pts

Farmacología.

Mecanismo de acción. Palizivumab es un anticuerpo monoclonal humano frente al virus respiratorio sincitial (VRS). Reacciona activamente con varias cepas aisladas en clínica del VRS mediante bloqueo específico de la glucoproteína F del VRS. El producto se prepara por la técnica del DNA recombinante con un anticuerpo monoclonal murino.

Indicaciones clínicas :(informe técnico de Synagis) Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS), en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS, o en niños menores de 2 años que habían requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.

Grupo farmacológico: Antivirales sistémicos

Posología. La dosis recomendada es de **15 mg/kg de peso**, administrada una vez al mes durante los periodos previstos de riesgo de infección por VRS, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben **administrarse mensualmente** durante la duración de la estación del VRS. No existen datos disponibles de más de **5 inyecciones** durante una estación.

Evaluación de la eficacia.

Hay un ensayo clínico (IMpact-RSV) que compara placebo y Palivizumab realizado en 139 centros de EEUU, Canadá y Gran Bretaña, en que

participaron 1502 niños nacidos con prematuridad o displasia broncopulmonar (4)

ENSAYO	% de eficacia	Significación	NNT
IMPact-RSV 1502 prematuros alto riesgo: -24 meses o menos de edad con BDP, -6 meses o menos de edad con <=35 semanas de gestación	Mortalidad	no diferencias	--
	Reducción global hospitalización	10,6 % -> 4,8 %	P<0,001
	Reducción hospitalización sin DBP	8,1% -> 1,8%	p<0,001
	Reducción hospitalización con DBP	12,8% -> 7,9 %	p=0,038
	Disminución ingresos UCI	3 % -> 1,3 %	p=0,026
			59

Recomendaciones y consenso de expertos y sociedades científicas, sobre criterios de indicación derivados del estudio Impact ver anexo 1 y anexo 2.

Evaluación de la seguridad

No se presentaron diferencias entre palivizumab y grupo control. Es bien tolerado. Palivizumab no es un hemoderivado por lo que no está asociado a los riesgos que estos conllevan. No interfiere con vacunas.

Area económica

1. Coste tratamiento.

Prematuro de 6 meses o menor	15 mg/Kg/mes durante 5 meses (Octubre a Febrero)	Octubre peso 3 Kg dosis 45 mg Nov 4 Kg 60 mg Dic 5 Kg 75 mg Ene 6 Kg 90 mg Feb 7 Kg 105 mg Total 375 mg
	Ej niño de 3kg al inicio del tratamiento (octubre) hasta 7 kg al final del tratamiento (febrero):	Coste suponiendo aprovechamiento total de la dosis y vial de 100 mg : 575.000 pts*
Niño de 2 años o menos con BDP	15 mg/Kg/mes 5 dosis. (Ejemplo peso medio 10 Kg)	150 mg mes durante 5 meses (1 vial de 100 mg+ 1 vial de 50 mg): 1.230.000 pts

* Empleando viales de 50 mg el coste es de 693.000 pts. Sin aprovechar dosis 799.000 pts.

2. Coste efectividad.

ENSAYO	% de eficacia	NNT	Coste
IMPact-RSV	Coste para evitar una hospitalización	17	9.784.000 pts
	Coste para evitar un ingreso en UCI	59	33.955.000 pts

3. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta,

74 recién nacidos menores de 33 semanas de gestación . 5 pacientes menores de 2 años con BDP

4 Estimación del impacto económico anual para el hospital .

Representa un aumento del orden del 50 % de presupuesto de gasto farmacéutico del servicio de pediatría

74 recién nacidos menores de 33 semanas de gestación	42.587.000 pts
5 pacientes menores de 2 años con BDP	6.147.000 pts
Total anual	48.734.000 pts*

*Puede aumentar al menos un 20-40 % si no se aprovechan dosis o empleando viales de 50 mg.

Resumen

Eficacia: No se ha determinado que disminuya la mortalidad, solo ha demostrado una reducción de la hospitalización en prematuros con menos de 35 semanas de gestación y en niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica. (NNT del orden de 17)

Seguridad: Bien tolerado

Coste: Muy alto, aprox 10.000.000 pts para evitar una hospitalización, aprox 34.000.000 para evitar un ingreso en UCI.

Comentarios.

Para aceptar directamente en nuestro hospital los resultados y conclusiones del estudio Impact y las recomendaciones de consenso que se derivan del mismo, publicadas por las sociedades científicas americanas y por los grupos de consenso de nuestro medio, es necesario conocer si en el área de referencia del Hospital Son Dureta, la incidencia de la enfermedad por VSR, el grado de morbilidad y las tasas de ingreso hospitalario son similares a dicho estudio.

Debe tenerse en cuenta que:

a) La incidencia de enfermedad por VSR puede variar de una comunidad a otra, dependiendo entre otras aspectos de la prevención basada en medidas higiénicas, educación de los padres etc.

b) Diferentes estudio muestran también que las tasas de ingreso por enfermedad por VSR diferentes. Ver tabla:

Estudios (9)	Ingresos hospitalarios en el grupo control de referencia (tratados con placebo)
NIAID	20 %
PREVENT	13,5 %
Impact	10,6 %

c) Palivizumab en el estudio IMpact demuestra una reducción de la hospitalización (10,6 % con placebo y 4,8 % con Palivizumab). La morbilidad medida como ingreso en UCI baja de 3 % a 1,3 %. Los criterios de indicación en nuestro centro deberían basarse en las tasas de ingreso hospitalario y de ingreso en UCI, sobre datos retrospectivos del HSD.

d) Seria de interés redactar un protocolo con estratificación el riesgo y criterios de indicación según las características propias de la población que cubre nuestro hospital (incidencia de enfermedad por VRS y de ingresos por este motivo en HSD, y relacionado con edad gestacional).

e) El planteamiento es similar a una campaña de vacunación, cuyo calendario varia de una comunidad a otra en función de los datos locales de riesgo y morbilidad. Bibliografía reciente recomienda el desarrollo de guías de tipo local o regional, basado en tasas de hospitalización y analisis de coste beneficio.(13)

f) Hasta conocerse estos datos se propone restringir la profilaxis a los pacientes de muy alto riesgo

Conclusiones

En base a los comentarios anteriores se propone que la Comisión de Farmacia y Terapéutica solicite :

- Datos de la casuística propia del hospital de la enfermedad por VRS
- Redacción de un protocolo de indicaciones y de utilización propio del hospital
- Protocolo de administración de forma que se concentre a los niños y se pueda utilizar la totalidad del contenido de los viales
- Listado inicial de pacientes de la presente temporada y subgrupo de riesgo a que pertenece
- Se nombre un responsable de la coordinación del programa en el HSD
- Solicitar que Insalud elabore sus propias recomendaciones para sus hospitales o apoyen explícitamente las decisiones de cada hospital

Bibliografía

- 1-Informe para la GFT, Servicio Canario de la Salud. Hospital Materno Infantil Las Palmas
- 2-Informe a la CFT, J Juarez, N Riera. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. (Feb 2000)
- 3-Informe a la CFT. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- 4-The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-7
- 5-X. Carbonell, J. Quero : Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial *(Comité de Estándares de la SEN*. Marzo 2000
- 6- Comité Español de Consenso Prevención de las infecciones por virus respiratorio sincitial en España. *Pediatr Infect Dis J* Octubre de 1999. Suplemento especial para la edición española.
- 7- Ficha técnica del producto Synagis □ 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.
- 8-Micromedex drug dex rev 12/99
- 9- Storch GA : Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1998, 648-51
- 10-Baker DE Palivizumab and rifapentin. *Hospital Pharmacy* , 34, 54-72 1999
- 11-Robinson RF, Respiratory syncytial virus immune globulin and palivizumab for prevention of RSV infection *Am J Health Syst Pharm* 2000, 27; 259-67
- 12.. Servei Català de Salut: Criterios para la utilización de Palivizumab (Marzo 2000)

2

Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial

Francisca Comas, Francesc Puigventós, Itziar Martínez-López, Juan Carlos de Carlos, Miquel Fiol, Olga Delgado. Servicio de Farmacia y Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta.

Nov 2002

Publicado en la revista Fundación Signo. 2002, 3,4: 345-354

Resumen:

La enfermedad respiratoria por el Virus Respiratorio Sincitial es la mayor causa de hospitalización en niños prematuros. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que está disponible en nuestro país desde 1999 para la prevención de dicha enfermedad.

Objetivo: Presentar los criterios para un uso eficiente del medicamento.

Método: Revisar las evidencias disponibles de eficacia y los estudios farmacoeconómicos publicados del uso de palivizumab.

Resultados: Se dispone de un único ensayo clínico que aportó los datos de eficacia y seguridad para la aprobación del medicamento (estudio IMpact), que muestra que Palivizumab es eficaz en disminuir ingresos hospitalarios, pero no existen pruebas de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor. El coste de palivizumab para evitar una hospitalización se ha estimado que en nuestro país es de 55.000-59.000 euros y el coste para evitar un ingreso en cuidados intensivos de 204.000-240.000 euros. Los estudios farmacoeconómicos publicados concluyen que el empleo de palivizumab no es una medida coste-efectiva cuando se aplica a toda la población en la que está autorizado. El coste-efectividad es muy sensible al coste del palivizumab y a la incidencia de la infección sin profilaxis, presentando un coste-efectividad aceptable cuando el riesgo de ingreso sin profilaxis del orden del 25 % - 31 %.

Conclusiones. Los estudios farmacoeconómicos no apoyan el empleo de Palivizumab en todas las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del medicamento. El ajuste de indicaciones basado en el subgrupo de pacientes en los que la Sociedad Española de Neotología considera su uso como "muy recomendable" permite emplearlo con criterios de mayor eficiencia

Introducción

La bronquiolitis es la causa del 3,5% de los ingresos de los recién nacidos en España (1-2), siendo el virus respiratorio sincitial (VRS) la causa más frecuente de las infecciones de vías respiratorias inferiores en niños menores de 2 años; se ha estimado que el VRS motiva 15.000-20.000 visitas/año en urgencias y 7.000-14.000 hospitalizaciones/año en nuestro país (3).

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humano obtenido por la técnica de DNA recombinante, que está disponible en nuestro país desde 1999 para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior producidas por el VRS en recién nacidos prematuros de menos de 6 meses y en los niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica (EPC).

La profilaxis con palivizumab se debe realizar durante la estación epidémica del virus por vía intramuscular una vez al mes hasta un total de 5 dosis (noviembre a marzo). El coste estimado por paciente para la cobertura del periodo epidémico es de 3.450 euros.

El número de los niños candidatos potenciales para recibir tratamiento con palivizumab es muy elevado, y el impacto económico importante. En este artículo se presentan las evidencias disponibles de eficacia y se revisan los estudios farmacoeconómicos que nos ayudan a definir criterios para un uso eficiente del medicamento.

Evidencia

Se dispone básicamente de un ensayo clínico, el IMpact (4), que aportó los datos de eficacia y seguridad para la aprobación del medicamento. Asimismo se han publicado varios estudios

observacionales, siendo de gran valor los realizados en nuestro país por el grupo IRIS con la participación de un elevado número de hospitales, lo que ha permitido obtener datos epidemiológicos actuales (5-7).

El Impact (4) es un ensayo multicéntrico, controlado que compara placebo y palivizumab, que se realizó en 139 centros de EEUU, Canadá y Gran Bretaña, y en el que participaron 1502 niños nacidos con prematuridad, de menos de 35 semanas de edad gestacional y menos de 6 meses al inicio de la estación, y niños de menos de 2 años con EPC que habían precisado tratamiento médico en los últimos 6 meses. El estudio mostró que palivizumab producía una disminución de los ingresos en el hospital (del 10,6 % al 4,8%) y de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos (del 3 % al 1,3 %) . En la tabla 1 se resumen los resultados en porcentajes de reducción de la hospitalización, RRA y RRR (reducciones absolutas y relativas del riesgo) así como los cálculos del NNT (Número Necesario a Tratar) para obtener una unidad de eficacia, en este caso se trataría de evitar un ingreso hospitalario. Palivizumab no redujo ni la incidencia ni el número total de días con ventilación mecánica ni la mortalidad. Dos niños del grupo Palivizumab y ninguno del grupo placebo murieron durante la hospitalización por VRS, uno recuperado de la infección y otro por complicaciones. El estudio IMpact no permitió identificar subgrupos de pacientes en los que el beneficio en términos absolutos fuera mayor como muestra la tabla 1, los valores de RRA y NNT son similares para los diferentes subgrupos, ni tampoco se identificaron factores predisponentes del éxito o fracaso de la profilaxis (8). Palivizumab presentó un buen perfil de seguridad, sin reacciones adversas importantes.

	% de eficacia		P	RRR	RRA	NNT
	Placebo	Palivizumab				
Hospitalización Global	10,6 %	4,8%	<0,001	55%	5,8%	17
Hospitalización con EPC	12,8 %	7,9%	0,038	39%	4,9%	20
Hospitalización prematuros sin EPC	8,1 %	1,8%	<0,001	78 %	6,3 %	16
Hospitalización <33 e gest	11,3 %	5,2 %	<0,05	54 %	6,1 %	16
Hospitalización >32 e gest	7,2 %	2,5%	<0,05	66%	4,7 %	21
Ingresos UCI	3 %	1,3 %	0,026	57%	1,7%	59

*EPC:Enfermedad Pulmonar Crónica. NNT: Número necesario a tratar. E gest: edad gestacional. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

El grupo español IRIS (5-7) ha presentado los resultados de los estudios observacionales realizados durante tres campañas, las correspondientes a Octubre-Marzo de 1998-1999, 1999-2000 y 2000-2001. Ello ha permitido conocer la epidemiología y las consecuencias de la infección por VRS en niños prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional en nuestro medio. Durante las dos primeras campañas todavía no se disponía de palivizumab en la prevención del VRS en la mayoría de hospitales y el porcentaje de ingresos por bronquiolitis VRS positiva fue del 13,4% en la campaña 1998-99 y del 13,1% en la campaña posterior. Sólo se presentó un caso de exitus relacionado con la infección por VRS (5-6). En la campaña 2000-01 se introdujo el palivizumab y la tasa de ingresos obtenida fue de un 3,5 % (7). (Tabla 2). Debe tenerse en cuenta que se trata de un estudio observacional con gran variabilidad de resultados entre las diferentes comunidades autónomas y también entre una y otra campaña. Por ejemplo en Madrid ingresaron el 6 % en 1998-1999 y el 19 % en 1999-2000, mientras que en Andalucía fue de 5 % y del 9 % respectivamente (8-9). En los estudios del grupo IRIS se ha podido identificar una subpoblación con mayor riesgo de hospitalización por VRS compuesta por los niños de menor edad de gestación al nacer, afectados de enfermedad pulmonar crónica, que conviven con hermanos de edad escolar, expuestos al tabaco o que al inicio de la estación VRS tienen menos de 3 meses de edad (6). (Tabla 2).

	OR	IC 95 %
Mayor edad gestacional	0,87	0,77-0,97
Hermanos edad escolar	1,64	1,05-2,56
Expuestos al tabaco	1,63	1,05-2,56
> 3 meses de edad al inicio de la estación	0,44	0,25-0,77
Altas de UCIN en periodo Oct-Dic vs altas dadas en periodo Ene-Set	18,8% vs 7,8 %	

Otro estudio observacional prospectivo es el realizado en 12 hospitales andaluces (10), donde se estudian 283 recién nacidos y lactantes que recibieron palivizumab en la campaña 2000-2001, el 38,4 % con EPC. Los ingresos globales causados por VRS fueron del 4,2 % y solo 1 niño con infección por VRS ingresó en la unidad de cuidados intensivos. Los recién nacidos de menos de 31 semanas de edad gestacional ingresaron 5 % versus 1,6 % de ingresos en los de edad gestacional de 31-32 semanas.

En resumen, los estudios muestran que palivizumab es eficaz en disminuir ingresos pero no existen pruebas contundentes de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor y existen subpoblaciones con mayor riesgo de ingreso por infección VRS.

Eficiencia

En base a los datos del estudio IMPact-RSV (4), el coste para evitar una hospitalización se ha estimado que en nuestro país es del orden de 55.000 a 59.000 euros y el coste para evitar un ingreso en UCI del orden de 204.000 a 240.000 euros, sólo teniendo en cuenta el coste del medicamento (8,11). Un estudio realizado en Gran Bretaña (12) estima un coste-efectividad del mismo orden que los citados, 43.000 libras por admisión hospitalaria evitada.

Se han realizado algunos estudios para determinar en qué subgrupos de pacientes, puede indicarse el uso de palivizumab de forma más eficiente. El estudio de Joffe S (13) parte del hecho que no todos los niños tienen la misma probabilidad de ingresar en el hospital por VSR. Define 8 grupos de niños y estima el riesgo base de hospitalización para cada uno de ellos, según los datos obtenidos de una cohorte retrospectiva de 1721 prematuros sin tratamiento profiláctico, e ingresados por infección VSR en hospitales de California. Dichos grupos se definen por la presencia de tres factores: a) edad gestacional, b) Tiempo de terapia con oxígeno y c) mes de alta (Tabla 3). Por ejemplo, para el definido como grupo A (niños entre 23-32 semanas de edad gestacional, con más de 4 semanas de oxigenoterapia y dados de alta en el periodo Set-Nov) obtiene un riesgo estimado de hospitalización sin profilaxis de 24,6 %. Para el resto de grupos los riesgos de hospitalización son inferiores hasta el grupo de menor riesgo que es del 1,2 %. El estudio asume que palivizumab tiene el efecto global del estudio Impact (RRR=55%) y obtiene un coste - efectividad para cada una de las subpoblaciones. El coste-efectividad es de 12.000 dólares por ingreso evitado en el grupo A y de 39.000 a 420.000 dólares por ingreso evitado en el resto de grupos (tabla 3).

Tabla 3. Riesgo base de hospitalización en subgrupos y coste-efectividad obtenida (Joffe S)						
Grupo	Edad gestacional	Días con oxigenoterapia	Mes de alta	Riesgo de hospitalización sin profilaxis	Coste-efectividad	
					Coste por ingreso evitado (dolares)	Coste por año de vida ganado (dolares)
A	23-32 sem	≥ 28 días	Sept-Nov	24,6 %	12.000	33.000
B	23-32 sem	≥ 28 días	Dic-Ago	10,7 %	39.000	110.000
C	23-32 sem	< 28 días	Sept-Nov	8,0 %	56.000	160.000
D	23-32 sem	< 28 días	Dic-Ago	3,1 %	160.000	440.000
E	33-36 sem	≥ 28 días	Sept-Nov	11,0 %	38.000	110.000
F	33-36 sem	≥ 28 días	Dic-Ago	4,4 %	110.000	300.000
G	33-36 sem	< 28 días	Sept-Nov	3,2 %	150.000	430.000
H	33-36 sem	< 28 días	Dic-Ago	1,2%	420.000	1.200.000

Según el subgrupo a que pertenece un prematuro en relación a su probabilidad de ingresar, Joffe (13) también estima el coste por año de vida ganado. Asume que la probabilidad de muerte si un paciente ingresa por VSR es de 1% y el coste por año de vida ganado obtenido se halla entre 33.000 dólares y 1.200.000 dolares (Tabla 3).

De forma similar Simpson S (12) presenta una estimación que relaciona la probabilidad de ingreso sin profilaxis con el coste por año de vida ganado, que se expresa en forma gráfica. Obtiene un coste efectividad de 96.000 libras por año de vida ganado si se usa en todos los niños que cumplen la indicación formalmente aprobadas (10,6 % de riesgo de ingreso). Concluye que solo puede considerarse que su indicación es coste-efectiva cuando el coste por año de vida ganada es inferior a 30.000 libras, lo que corresponde al subgrupo de pacientes con riesgo base de ingreso superior al 31 %.

Schrand L (14) publica un estudio coste-beneficio, que se basa en una cohorte histórica de 40 pacientes no tratados y de 61 pacientes con profilaxis con palivizumab o con inmuglobulinas

específicas . La hospitalización fue de 25 % en el control y de 1,6 % en los que recibieron palivizumab. Según el análisis el coste por paciente es de 3.451 dólares y el beneficio de 3.985 dólares, siendo favorable unos 500 dólares por paciente. Debe tenerse en cuenta que las condiciones de uso de palivizumab en este hospital fueron mucho más restringidas que los del ensayo IMpact: -niños de menos de 2 años que requieren oxígeno domiciliario (o este se ha suspendido en los 2 meses anteriores al inicio de la estación VRS); -niños de edad gestacional <29 semanas dados de alta durante la estación VRS y de menos de 6 meses de edad.; -dosis única al alta en niños de 29-32 semanas de edad gestacional dados de alta durante la estación VRS.; -niños de menos de dos años con lesiones cardíacas, especialmente con insuficiencia cardíaca congestiva poco controladas o congestión pulmonar. Ello explica también la disminución de los ingresos, comparada con IMpact.

En resumen, los estudios anteriores, así como una reciente revisión sistemática de los análisis económicos publicados (15) concluyen que el empleo de palivizumab no es una medida coste-efectiva cuando se aplica a toda la población en la que está autorizada si se asume una epidemiología de la enfermedad similar a la del IMpact (8) . Los resultados de los estudios de coste-efectividad son muy sensibles al coste del palivizumab, a la incidencia de la infección sin profilaxis (según estos estudios es aceptable cuando hay riesgo de ingreso sin profilaxis del orden del 25 % - 31 % (12-14), y en menor medida a los costes de hospitalización, de manera que la relación coste-efectividad podría mejorarse con la reducción del coste del producto y/o con una selección más precisa de la población de más riesgo. (8)

Recomendaciones sociedades científicas

Palivizumab está formalmente aprobado en la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS), en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS, o en niños menores de 2 años que habían requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. (Ficha técnica Synagis) (16).

A raíz de la comercialización del palivizumab diferentes comités y sociedades científicas han publicado una serie de recomendaciones sobre la utilización del medicamento. La Sociedad Española de Neonatología (SEN) clasifica a los candidatos en tres subgrupos de riesgo (muy recomendable, recomendable y valorable individualmente) dependiendo de en que grado se van a poder beneficiar de la profilaxis con palivizumab según las recomendaciones del año 2000 (17), que se mantienen en la actualidad (9) (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones Comité estándares de la SEN (Sociedad Española de Neonatología). Marzo 2000 (17,9)
Muy recomendable -niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. -niños menores de 2 años afectados de Enfermedad Pulmonar Crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS
Recomendable- en niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.
Valorable individualmente según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 33 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de la evidencia de su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de Palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.
-Niños con < o = 32 semanas de gestación o afectados de enfermedad pulmonar crónica durante la estación del VRS, se tratarán inmediatamente, 5 días antes del alta hospitalaria y lo que queda de estación

Algunos hospitales han limitado estas indicaciones a los niños en los que la profilaxis con palivizumab es "muy recomendable", es decir limitando la indicación a los prematuros de 28-29 semanas o menos de edad gestacional y 12 meses o menos de edad al inicio de la temporada epidémica. Con ello el número global de prematuros potenciales candidatos a tratamiento con palivizumab disminuye al menos a la mitad y se consigue un uso más eficiente y acorde con las evidencias y los estudios farmacoeconómicos.

Como ejemplo presentamos los resultados de un hospital de referencia de tercer nivel (18). El número global de prematuros potenciales candidatos a tratamiento con palivizumab siguiendo las recomendaciones de Sociedad Española de Neonatología (incluyendo todos los niños de < 33 semanas) se estimó para la campaña del 2000-01 en 79 niños, lo que hubiera representado 292.897 euros/campaña. Con las condiciones de uso limitadas a la indicación "muy recomendable" el número total de niños tratados con palivizumab fue de 25 en la campaña 2000-2001 y de 34 en la campaña 2001-2002 (ampliada a los prematuros de 29 semanas de edad gestacional (Tabla 5).

Durante las dos campañas estudiadas un total de 2 niños tratados con palivizumab ingresaron en planta por bronquiolitis VRS positiva y no se produjo ningún ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ni en el grupo que recibió profilaxis ni en el grupo de prematuros que no la recibió (Tabla 5)

Tabla 5. Tratamientos con Palivizumab en un Hospital de tercer nivel		
	Campaña 2000-2001 nº de pacientes	Campaña 2001-2002 nº de pacientes
Niños de 28 semanas o menos de gestación	22	
Niños de 29 semanas o menos de gestación		30*
Niños con 29-32 semanas de gestación	1	3 (neumopatía crónica, bajo peso edad gestacional, cardiopatía compleja severa)
Niños de 33-35 semanas de gestación		
Niños con patología asociada	2 (cardiopatía congénita)	1 (lactante no prematuro con Wernig Hoffman)
Total	25	34
Resultados clínicos		
Clínica de bronquiolitis con VRS positivo	3 (12 %)	0 (0%)
Ingresos con VRS positivo	3 (12%) 2 niños (8 %)	0 (0%)
Ingresos en UCI con VRS positivo	0 (0 %)	0 (0%)

El gasto real en palivizumab fue de 79.343 euros durante la campaña 2000-2001 y de 140.586 euros durante la campaña 2001-2002. En total se estima que se ha producido un 62 % menos de gasto respecto a si se hubiera utilizado según las recomendaciones de la SEN, lo que representa 365.865 euros de diferencia entre el coste potencial y el coste realizado durante estos dos años (Tabla 6).

Tabla 6. Gasto en Palivizumab aplicando protocolo limitado a "muy recomendable"		
Gasto campaña 2000-2001 (indicación \leq 28 semanas de edad gestacional y niños < 2 años con EPC)	25 niños	79.343 euros
Gasto campaña 2001-2002 (indicación \leq 29 semanas de edad gestacional y niños < 2 años con EPC)	34 niños	140.586 euros
Gasto estimado indicaciones SEN por campaña (indicación de < 33 semanas de edad gestacional y niños <2 años con EPC)	79 niños	292.897 euros

Discusión

En resumen, los estudios muestran que palivizumab es eficaz en disminuir ingresos pero no existen pruebas contundentes de eficacia en términos de mortalidad y/o morbilidad mayor. La eficacia de palivizumab se da en mayor o menor grado en todos los subgrupos de pacientes. Los estudios publicados han podido identificar una subpoblación con mayor riesgo de hospitalización por VRS compuesta por los niños de menor edad de gestación al nacer, afectados de enfermedad pulmonar crónica, que conviven con hermanos de edad escolar, expuestos al tabaco o que al inicio de la estación VRS tienen menos de 3 meses de edad, altas de cuidados intensivos de Octubre a Diciembre. Estos factores de riesgo detectados serán de gran utilidad a la hora de tomar decisiones para utilizar nuestros recursos económicos de la forma más eficiente posible.

Los estudios de coste-efectividad publicados (12,13,15) muestran resultados desfavorables para palivizumab cuando se aplica en las indicaciones formalmente aprobadas. Un estudio coste-beneficio y algunas estimaciones muestran que la relación coste-efectividad es favorable a partir de una tasa de ingreso por infección VRS sin profilaxis, del orden del 25-30 % o superior (12-14)., tasa muy por encima de la producida en el grupo de población en la que está

formalmente aprobado el palivizumab Los estudios farmacoeconómicos no apoyan por tanto su empleo en todas las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del medicamento.

El ajuste de indicaciones basado en el subgrupo de pacientes en los que la SEN consideraba muy recomendable realizar profilaxis frente al VRS, permite emplearlo con criterios de mayor eficiencia, más acordes con los datos de eficacia clínica y los estudios farmacoeconómicos.

La reflexión que nos hacemos, al igual que otros autores (8), es que las autoridades sanitarias y reguladoras deberían pronunciarse en el momento de la autorización de un fármaco de estas características. Teniendo en cuenta que los recursos que tenemos a nuestra disposición son limitados se deberían emplear de la forma más eficiente posible y ser destinados a las intervenciones más coste efectivas.

Referencias

1-Bonillo Perales A, Diez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jimenez Liria MR, Batlles Garrido J et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el IMPact-RSV Study Group. An Esp Pediatr 2000; 53: 527-532.

2-Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. Estudio clínico-epidemiológico de las enfermedades del tracto respiratorio inferior con sibilancias en menores de 2 años y factores de riesgo asociados. An Esp Pediatr 1999; 50:379-383.

3-Colinas J, Rodriguez del Corral C, Gomez P, Fiero A, Muro JM, Jimenez E. Bronquiolitis. Revisión de 153 casos y estudio comparativo del tratamiento con ribavirina. An Esp Pediatr 1997; 46:143-147.

4-The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants, Pediatrics 1998; 102,3: 531-7.

5-Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Gotero A, Doménech E, Figueras-Aloy J, Fraga JM, Grupo de Estudio IRIS. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: A prospective study. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:592-7

6-Carbonell-Estrany X, Quero J, Grupo de Estudio IRIS. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 874-9

7-Figueras J, Pedraz C. Iris 2001 study: Hospitalization for respiratory syncytial virus (RSV) in premature children: effectiveness of prophylaxis with palivizumab. Comunicación al Symposium: Latest developments in RSV. 5 Congress of Perinatal Medicine. Barcelona. Set 2001

8-Danés I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab (editorial). An Esp Pediatr 2002; 56: 289-291.

9-Carbonell-Estrany X, Quero J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. An Esp Pediatr 2002; 56:334-36

10-Grupo Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. An Esp Pediatr 2002; 56: 293-97

11-Puigventós F. Novedades terapéuticas del año 2000. los retos del médico y del gestor. Med Clin (Barc) 2001, 116. 465-469.

12-Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants at risk of infection. West Midlands Health Technology Assessment Group. University of Birmingham 2001

13-Joffe S, Thomas Ray G, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. Pediatrics 1999; 104:419-427.

14-Schrand LM et al. A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. Ann Pharmacother 2001; 35: 1186-93

15-Kamal-Bahl S; Doshi J, Campbell J: Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. A systematic review.. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1031-41

16-Ficha técnica del producto Synagis 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.

17-Carbonell Estrany X, Quero Jiménez, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), Junta Directiva de la SEN. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. An Esp Pediatr 2000; 52: 372-374.

18- Servicio de Farmacia y Servicio de Pediatría: Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Septiembre 2002.

3

Datos eficacia, bibliografía. Revisión Oct 2003

A) ENSAYOS CLINICOS

-Feldes T et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant Congenital Heart Disease. J Pediatr 2003; 143: 532-40

Ensayo clínico randomizado, doble ciego, comparativo con placebo. Incluye 1287 pacientes con Enfermedad Cardíaca Congénita. En EEUU y otros países (Canada, Polonia, Gran Bretaña, Alemania, Suecia, Francia).

Se presenta una RAR de 4,4 % en el resultado principal con un NNT de 23. Para el ingreso en UCI es de 1,7 % con un NNT de 57. Globalmente estos resultados son similares al estudio IMPACT. Los que más se benefician son niños de menos de 6 meses de edad y niños no cianóticos.

Ver resultados detallados en tabla.

-Feldes T et al					
Resultados evaluados en el estudio	Placebo N=648	Palivizumab N=639	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Principal: -Hospitalización	9,7%	5,3%	-4,4%(IC : -1,5% a-7,3%)	0,003	23 (IC:14-67)
Subgrupos					
-Cianóticos	7,9%	5,6%	-2,3%	0,285	44
-Otros (no cianóticos)	11,8%	5,0%	-6,8%	0,003	15
Subgrupos edad					
<6 meses de edad	12,2%	6,0%	-6,2%	ns ?	16
6-12 meses de edad	7,3%	6,1%	-1,2%	ns ?	83
1-2 años de edad	4,3%	1,8%	-2,5%	ns ?	40
Subgrupos localización					
EEUU	10,6%	5,9%	-4,7%	s ?	21
CANADA	11,9%	7,6%	-4,3%	s ?	23
EUROPA	7,0%	3,0%	-4,0%	s ?	25
Resultados secundarios					
Ingreso UCI	3,7%	2,0%	-1,7%(IC :-3,6% a+0,1%)	0,09	57,5 (28-1000) ?
Ventilación mecánica	2,2%	1,3%	0,9%	0,28	--

En base a estos resultados la Academia Americana de Pediatría ha realizado unas recomendaciones (ver apartado correspondiente) y la indicación ha sido aprobada en ficha técnica recientemente (Octubre 2003).

Ver si los análisis de subgrupos permiten delimitar bien la indicación en este grupo de niños.

B) ESTUDIOS OBSERVACIONALES

-Pedraz C et al: Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J 2003; 22,9: 823-27

-Romero JR. Palivizumab prophylaxis or RSV disease from 1998-2002: results from four years of palivizumab usage. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S46-54

-Carbonell-Estrany X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: IRIS study group. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S55-7

Los artículos describen un estudio de cohortes. Presenta los resultados de 4 temporadas del grupo IRIS, 2 años sin tratamiento con Palivizumab y 2 años con Palivizumab.

En el bienio 1998-99 y 1999-00 (n= 1583) hubo un 13,2% de ingresos por VSR, en el bienio 2000-01 y 2001-02 (n=1919) el porcentaje global fue de 3,95% . Durante las dos primeras campañas todavía no se disponía de palivizumab en la prevención del VRS en la mayoría de hospitales y el porcentaje de ingresos por bronquiolitis VRS positiva fue del 13,4% en la campaña 1998-99 y del 13,1% en la campaña posterior. Sólo se presentó un caso de exitus relacionado con la infección por VRS. En la campaña 2000-01 se introdujo el palivizumab y la tasa de ingresos obtenida fue de un 3,5 % y para 2001-2002 del 4 % (Tabla). Debe tenerse en cuenta que se trata de un estudio observacional con gran variabilidad de resultados entre las diferentes comunidades autónomas y también entre una y otra campaña

	1998-99	1999-00	2000-01	2001-02
Hospitalización	13,4%	13,1%	3,9%	4%

	No profilaxis	Palivizumab	RAR	NNT
<=28 sem	13%	5,4%	7,6%	13
29-32 sem	9,9%	2,5%	7,4 %	13,5
Niños con BDP	19,7%	5,5%	14,2%	7

Presenta datos de factores de riesgo de hospitalización en pacientes con Palivizumab: edad gestacional baja, bajo nivel educativo de los padres, menos de tres meses de edad al inicio de la estación de riesgo. Factores de riesgo de ingreso se han publicado en otros artículos del mismo grupo, ver informes anteriores.

-Paul I et al. Palivizumab prophylaxis for RSV in Canada: Utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:512-8

Estudio observacional prospectivo. Niños incluidos en el programa de acceso especial al medicamento en Canadá. Campaña Set 1999 a Abr 2000.

Criterios

- a) Grupo Prematuros: <=32 semanas de gestación y < 6 meses de edad al inicio de la estación
- b) Grupo BDP: >2 años de edad al inicio de la estación y que han requerido oxigenoterapia 6 meses precedentes a la estación epidémica.
- c) otros sin especificar

444 sujetos. 2% discontinuación. 91 niños con eventos o ingresos por procesos infecciosos respiratorios. Total 116 eventos o ingresos; 86 tratados ambulatoriamente, 30 requirieron hospitalización Incidencia de hospitalización por RSV 2,4% (6 % con BDP y 1,6% con prematuridad)

2. Datos seguridad, bibliografía

No se han localizado nuevas informaciones ni alertas al respecto. En casos muy excepcionales puede dar problemas de anafilaxia, urticaria <1/10.000 y de apnea (<1/1000 a <1/10000).

3. Datos económicos, bibliografía

1-Recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (2003).

-Policy statment. Committee on Infectious Diseases ad Comité on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics (2003)

-Cody Meissner H et al: Revised indication for the use of Palivizumab and RSVIGI for the prevention RSVI. Technical report. American Academy of Pediatrics (2003)

COST-BENEFIT ANALYSES

Several economic analyses of RSV immunoprophylaxis have been published and reviewed. The primary benefit of immunoprophylaxis with either agent is a decrease in the rate of RSV-associated hospitalization. None of the 5 randomized, controlled clinical trials have demonstrated a significant decrease in rate of mortality attributable to RSV infection in infants who receive prophylaxis. Most of the economic analyses fail to demonstrate overall savings in health care dollars because of the high cost if all at-risk children were to receive prophylaxis. Estimates of cost per hospitalization prevented have been inconsistent because of considerable variation in the baseline rate of hospitalization attributable to RSV in different high-risk groups.

3

Other considerations that will influence results include the effect of prophylaxis on outpatient costs and a resolution of the question of whether prevention of RSV infection in infancy decreases wheezing and lower respiratory tract problems later in childhood.

Factors other than degree of prematurity, CHD, and CLD that may influence the decision regarding prophylaxis include presence of other underlying conditions that predispose to respiratory complications (eg, neurologic disease in very low birth weight infants), number of young siblings, child care center attendance, anticipation of cardiac surgery, and distance to and availability of hospital care for severe respiratory illness. For many infants who qualify for the approved indications, risk of hospitalization for serious respiratory illness will be low, and the cost and logistic difficulties associated with prophylaxis may outweigh potential benefits.

-Clemente S et al: Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. Med Clin (Barc) 2003, 120 (13): 498-504

Se revisan los datos de coste-efectividad de 26 fármacos derivados de biotecnología. En la tabla que lista las condiciones clínicas no coste-efectivas hay 6 productos y 14 condiciones clínicas. Palivizumab es el fármaco más representado en esta lista de medicamentos no coste-efectivos, con 7 condiciones clínicas (>60.001 dolares/Año de Vida Ganado)

-Lapeña S et al Impacto potencial y análisis coste-efectividad de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. An Pediatr (Barc) 2003; 59,4: 328-33

Cohorte retrospectiva de 7766 neonatos en cuatro años (1995-1998), realizado en el hospital de Leon. Aplicando los RRR del estudio IMPACT, se obtiene los datos de disminución de ingresos hipotéticos, si se hubiera aplicado Palivizumab.

Obtienen :

</=35 semanas edad gestacional: 5,7 % ingresos por VSR

</=32 RR 7,9

</=30 RR 12,1

Obtienen (solo costes directos, hospitalización y coste medicamento)

-en el grupo </=32 sem no tratado: 15673 €, en el tratado 88490 €

-en el grupo </=30 sem no tratado: 11755 €, en el tratado 45122 €

Exponen que la mejor adecuación de recursos se obtiene en prematuros de ≤ 30 semanas de gestación.

Tienen baja incidencia de ingresos por bronquiolitis aguda, sin mortalidad y con escaso % de BDP. Por ello se puede ajustar la estrategia preventiva y no basarla exclusivamente en la edad gestacional, sino en la patología perinatal.

Klassen TP. Economic Evaluations of immunoprophylaxis in infants at high risk for RSV. Sheldding light or creating confusion? Arch Pediatr Adolesc Med 2002, 156: 1180-1)

Revisan los estudios farmacoeconómicos realizados con RSV-IGIV y Palivizumab en la prevención de la infección del Virus sincitial respiratorio. Se han publicado 12 estudios farmacoeconómicos, con resultados y conclusiones contradictorios. Según señala el autor en 4 de los 4 estudios realizados con el soporte de compañías farmacéuticas se concluye que el coste efectividad es favorable al uso de dichos fármacos para la profilaxis de toda la población de niños de riesgo, en comparación con cero de los 8 estudios sin esponsor, en los que se llega a conclusiones contrarias respecto a las indicaciones y ahorros. El autor señala que hay una "diferencia estadística muy significativa de $p=0,002$ " si se compara el tipo de conclusión de los estudios esponsorizados y los que no lo son !

-Jacquemot L et al. Prevention des infections communataires à virus respiratoire syncitial chez l'enfant né avant terme: evaluation cout/ bénéfice dans le département du Finistère. Arch Pediatr 2002, 9: 219-21

Indicaciones AAP:

<28 semanas y menos de 1 año de edad

29-32 semanas y menos de 6 meses

32-35 semanas con factores de riesgo (tabaco, enfermedad asociada)

< 1 año de edad con BDP que ha precisado tratamiento durante los últimos 6 meses

Resultados

455 niños

≤ 28 semanas 33 (14 de < 1año de edad)

29-32 semanas 137

33-35 semanas 285

DBP 45

Otros 2

Ingreso sin profilaxis: 11 niños

-2,4% por infección documentada VSR (-1 % edad < 6 meses)

-4,3% 29-32 sem (1,4% si < 6 meses)

-3% ≤ 28 sem (0%...)

Coste profilaxis según AAP: 257.066 € a 428.324 €. Coste ingresos: 30.801 €

-Shireman TI Impact and cost-effectiveness of VSR prpphylaxis for Kansas Medicaid High Risk Childrem Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1251-55.

Evaluan coste y beneficio por ingreso y hospitalizaciones evitadas

Concluye que los costes superan los beneficios. Se previene hospitalización por valor de 703 dolares y cuesta 4687 dolares.

Hay algunos estudios más pendientes de revisión

Recomendaciones sociedades e instituciones

1) Indicaciones terapéuticas en ficha técnica (Octubre 2003).

Se han actualizado en fecha 24 de Octubre 2003 (la semana pasada). Como novedad hay una indicación adicional: “Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa”.

Las indicaciones formalmente aprobadas en ficha técnica quedan así (Octubre 2003):

Synagis está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS:

- *Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS.*
- *Niños menores de 2 años de edad y requiriendo tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.*
- *Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa*

2) Recomendaciones Comité estándares de la SEN (Sociedad Española de Neonatología).

Se realizaron en Marzo 2000 y se confirmaron en 2002 (An Esp Pediatr, 2002, 56: 334-36). No se conoce que haya modificaciones hasta la fecha. (<http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/SENFra4.htm> , consultado 27 de Octubre 2003).

Muy recomendable

-niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

-niños menores de 2 años afectados de Enfermedad Pulmonar Crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS

Recomendable-

en niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.

Valorable individualmente según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de la evidencia de su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de Palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso

3) Recomendaciones de la American Academy of Pediatrics

-Policy statment. Committee on Infectious Diseases ad Comité on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics (2003)

-Cody Meissner H et al: Revised indication sfort the use of Palivizumab and RSVIGI for the prevention pr RSVI. Technical report. American Academy of Pediatrics (2003)

- Considerar en Niños de dos años o menos con enfermedad pulmonar crónica que han precisado tratamiento médico en los 6 meses anteriores de la estación del VRS

-Se benefician de la terapia: -Niños de < o = 28 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 meses de edad o menos al comienzo de la estación del VRS

-Se benefician de la terapia -Niños con 29-32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, con 6 meses o menos al inicio de la estación del VRS

*-Niños con 32-35 semanas de gestación. Debido al elevado número de niños y el coste del tratamiento el uso de palivizumab debe reservarse en niños con factores adicionales de riesgo. Considerar en niños de menos de 6 meses de edad y con **dos o más** factores de riesgo (cuidadores infantiles, hermanos en edad escolar, exposición a agentes poluciantes aéreos, anormalidad congénita vías respiratorias, enfermedad neuromuscular grave)*

Además:

ENFERMEDAD CARDIACA CONGENITA:

*-Niños de 24 meses o menos con hemodinamia significativa de enfermedad cardiaca congénita, en cianótico y no cianóticos. La decisión de tratar debe realizarse en base al grado de compromiso cardiovascular, los que más se pueden beneficiar son, niños de **menos de 12 meses** y que:*

-Niños que reciben medicación para la insuficiencia cardiaca congestiva.

-Niños con hipertensión pulmonar grave o moderada

-Niños con enfermedad cardiaca cianótica

(En caso de cirugía con bypass cardiopulmonar, repetir dosis de Palivizumab post-operatoria).

No dar en:

-Enfermedad cardiaca insignificante (defecto septal atrial, defecto ventricular septal pequeño, estenosis pulmonar, estenosis aortica no complicada, coartacion moderada de la aorta en paciente con ductus arteriosus).

-Niños con lesiones corregidas por la cirugía, aunque sigan requiriendo medicación para la ICC

-Niños con cardiomiopatía que no reciben terapia médica

Ver detalles en publicación original

4) Recomendaciones CCDR (Canada)

Naci (National Advisory Committe Immunization: statment on the recommended use of palivizumab. 15 Set 2003. Vol 29: ACS 7,8

-Prematuros de \leq 32 sem de gestación y $<$ 6 meses de edad al inicio o durante la estación epidémica. (1 A)

-Niños de $<$ 2 años con Broncodisplasia pulmonar /Enfermedad crónica pulmonar que han requerido oxígeno los últimos 6 meses (1 A)

-Niños de $<$ 2 años con afectación hemodinámica significativa por enfermedad cardíaca (1 A)

-Niños de $<$ 35 sem y $<$ 6 meses de edad que viven en zonas remotas del norte y lejos de acceso a cuidados médicos (III-F)

Pendientes de revisar recomendaciones de otros centros y comunidades autónomas.

5) Recomendaciones para la Profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial con Palivizumab durante la campaña 2003-2004 en Baleares

La población y condiciones en la que se recomienda realizar profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial con Palivizumab durante la campaña 2003-2004 es la siguiente:

- Niños nacidos con 29 semanas de gestación o menos y menores de 12 meses de edad al inicio de la estación VRS.
- Niños menores de 2 años de edad y requiriendo tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños prematuros $>$ 29 semanas con enfermedades de base graves.
- Niños prematuros nacidos entre 30-32 semanas si durante la campaña existe un aumento significativo de su ingreso hospitalario, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica, tal y como se recomendó en las campañas anteriores.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. La decisión de tratar debe realizarse en base al grado de compromiso cardiovascular:
 - -Niños que reciben medicación para la insuficiencia cardíaca congestiva.
 - -Niños con hipertensión pulmonar grave o moderada
 - -Niños con enfermedad cardíaca cianótica(En caso de cirugía con bypass cardiopulmonar, repetir dosis de Palivizumab post-operatoria).

No está recomendado hacer profilaxis en:

- Enfermedad cardíaca no importante (defecto septal atrial, defecto ventricular septal pequeño, estenosis pulmonar, estenosis aortica no complicada, coartación moderada de la aorta en paciente con ductus arteriosus).
- Niños con lesiones corregidas por la cirugía, aunque sigan requiriendo medicación para la ICC
- Niños con cardiomiopatía que no reciben terapia médica

Medidas complementarias, seguimiento epidemiológico y campaña de educación

Las indicaciones restringidas de profilaxis deberán ir unidas a las medidas complementarias de seguimiento estricto de la epidemia y de su repercusión, que se detallan a continuación:

El objetivo es detectar precozmente la infección de esta población por VRS e iniciar la profilaxis si se detecta un aumento significativo de ingresos hospitalarios o casos graves con respecto a años anteriores.

Se deberá establecer un programa educativo sanitario específico, dirigido a los padres de estos pacientes, para la prevención de la infección por VRS, tal y como recogen todas las recomendaciones nacionales e internacionales. El objetivo es disminuir el número de pacientes infectados adoptando medidas de profilaxis de contacto.

Para ello se debe realizar un seguimiento estricto de la epidemia de bronquiolitis y de los pacientes prematuros con mayor riesgo de infección por VRS en los hospitales para conocer la incidencia de ingreso de estos pacientes. Se hará un seguimiento y actualización de los datos epidemiológicos.

El programa de seguimiento y educación debe afectar a todos los prematuros < 35 semanas (la población de riesgo susceptible de profilaxis con Palivizumab) con un calendario de visitas en consultas externas para la revisión clínica y la educación sanitaria .

Actuaciones a seguir con prematuros remitidos por otras Comunidades Autónomas.

Ante la situación de que se remita a un centro de esta comunidad un niño en el que se haya iniciado la profilaxis en otra Comunidad Autónoma. Se respetará la continuación de la profilaxis iniciada.

Voriconazol

Ponente: Montse Vilanova

VORICONAZOL

Comisión de Infecciones y Política Antibiótica HSD
Informe 8-3-2004

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Voriconazol.

Autores del informe: Coordinación: Dra Ana Salas. Autores: Drs Francesc Puigventós, Ana Salas, José Luis Pérez, Olga Hidalgo.

Fecha de redacción: 15-12-2003, actualizado 8-3-2004

2.- SOLICITUD:

Solicitud de inclusión: Dr.J Besalduch. Servicio de Hematología. 15-11-2002.

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Voriconazol. Nombre comercial Vfend (Lab Pfizer)

Presentaciones: Vial 200 mg, comprimidos 200 mg, comprimidos 50 mg.

Vfend® 50 mg 28 comp recubiertos

Vfend® 50 mg 56 comp recubiertos

Vfend® 200 mg 14 comp recubiertos

Vfend® 200 mg 28 comp recubiertos

Vfend® 200 mg iv 1 vial perfusió

Coste para el hospital.:Vial 200 mg: PVL 142 €; Tabletas 200 mg PVL: 38 € ; Tabletas 50 mg PVL: 8 €.

Grupo Terapéutico ATC: J02AC. Antimicóticos vía sistémica

4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (Ver ficha técnica).

-Tratamiento de la aspergillosis invasiva

-Tratamiento infecciones graves por Candida (incluyendo C krusei) resistentes a fluconazol.

-Tratamiento infecciones fúngicas graves por Scedosporium spp, Fusarium spp.

Indicación **no** aprobada: -Tratamiento empírico fiebre neutropénica

4.2 Mecanismo de acción.

Voriconazol es un antifúngico triazólico derivado de segunda generación de fluconazol. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del enzima 14- alfa lanosterol, dando lugar a la alteración de la síntesis de ergosterol y por tanto a la formación de una membrana celular con características anormales y acumulación de esteroides tóxicos intermedios.

4.3 Posología. Dosis usual y duración de tratamiento.

Voriconazol: Dosis usuales				
VIA	DOSI CARGA		DOSIS MANTENIMIENTO	
	Pes >40 Kg	Pes <40 Kg	Pes >40Kg	Pes <40Kg
ORAL	400mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h	100mg/12h
IV	6mg/Kg/12h (primeras 24h) Velocidad máxima de infusión: 3mg/Kg/hora durant 1-2 horas.		4mg/Kg/12h	

Voriconazol: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia Hepática:	Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento. (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave).

Insuficiencia renal	La vía intravenosa no debe emplearse cuando CI Creat 50 ml/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eter-ciclodextrina =SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).
Administración conjunta con otros fármacos con los que interacciona	Paciente de ≥40 kg :350 mg/12h con rifabutina; 400 mg/12h con fenitoina; Paciente < 40 Kg:: 200 mg/12h con rifabutina; 200 mg/12h con fenitoina
Respuesta insuficiente	≥40 kg : 300 mg/12h. < 40 Kg: 150 mg/12h

Duración del tratamiento: 15 días tras último cultivo positivo y/o resolución clínica.

4.4 Farmacocinética.

-Absorción: Tras su administración por vía oral se absorbe rápidamente en ayunas, llegando a la $C_{m\acute{a}x}$ en 2 horas.. La biodisponibilidad oral es del 96%. Las comidas ricas en grasas interfieren en la absorción del voriconazol disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ y l'AUC (34% y 24% respectivamente). Las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio tras la administración IV de 3-6 mg/Kg/12h es de 2,7-6 mg/ML y por vía oral, dando una dosis de 200mg/12h, oscilan entre 2,2-3,4 mg/ML. –

-Distribución: El volumen de distribución es de 4,6 L/Kg distribuyéndose de forma importante a los líquidos corporales (también en líquido cefalorraquídeo) y a los tejidos. Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 58%. –

-Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, a través del sistema del citocromo P-450, por lo que deben considerarse algunas interacciones potenciales con otros fármacos que comparten su misma vía metabólica (Hoffman HL, et al. Expert Opinion on Investigational Drugs 2002;11:409-29).

-Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis excretada por orina corresponde al fármaco inalterado. La mayor parte del fármaco (>94%) se excreta durante las primeras 96h tras administración oral e intravenosa. El $t_{1/2}$ d'eliminación es de 6 horas y es dosis-dependiente.

A pesar de que no es un fármaco nefrotóxico, la **formulación para administración intravenosa** posee un excipiente que puede acumularse en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min y causar nefrotoxicidad. La **forma farmacéutica oral está exenta de este problema** y puede prescribirse a pacientes que presenten cualquier grado de insuficiencia renal (incluyendo anúricos).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5A. Eficacia microbiológica

-Sensibilidades microbiológicas según datos publicados:

El voriconazol presenta un amplio espectro con actividad marcada frente a diferentes especies de *Candida* spp:

-*C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dublinensis*, *C. inconspicua*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*) incluyendo las cepas resistentes a fluconazol.

-*Aspergillus* spp (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. nigeri*, *A. nidulans*)

-*Scedosporium* spp (*S. apiospermum*, *S. prolificans*) i

-*Fusarium* spp (*F. oxysporum*).

Voriconazol sensibilidad	M GEO
<i>Candida</i> spp	< 0,20
<i>Criptococo</i> spp	0,05
<i>Tricosporium asahii</i>	0,25
<i>Aspergillus</i> spp	< 0,9
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1,43
<i>Scedosporium prolificans</i>	> 8
<i>Fusarium</i>	7,07

También se han obtenido respuestas clínicas parciales o completas en infecciones fúngicas sistémicas producidas por *Alternaria* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

ESPECTRO ANTIFÚNGICO Y ACTIVIDAD *IN VITRO*

Voriconazol, como el resto de azoles, tiene una actividad fungistática y, desde un punto de vista general, su espectro es amplio. La mayor ventaja que ofrecen los azoles de nueva generación es una mayor actividad *in vitro* que sus predecesores, razón por la cual amplían su espectro a especies y cepas con resistencia intrínseca o adquirida a éstos. Ver tabla 1.

Tabla 1. Espectro del voriconazol, posaconazol y ravuconazol.

Género o especie fúngica	Actividad
Hongos levaduriformes	
<i>Candida albicans</i> fluconazol-S	+++
<i>Candida albicans</i> fluconazol-R	++
<i>Candida glabrata</i> fluconazol-S	+++
<i>Candida glabrata</i> fluconazol-R	++
Candida krusei	++
<i>Candida lusitaniae</i> anfotericina-S	+++
<i>Candida lusitaniae</i> anfotericina-R	+++
Otras especies de <i>Candida</i>	+++
Cryptococcus neoformans	+++
Hongos filamentosos	
Aspergillus^a	+++
<i>Fusarium^b</i>	+ / ++
<i>Scedosporium apiospermum^b</i>	++
<i>Scedosporium prolificans^b</i>	0 / +
Zigomicetos (<i>Mucor</i> , <i>Absidia</i> , <i>Rhizopus</i>) ^a	0
Hongos dimórficos	
Histoplasma capsulatum	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++
<i>Coccidioides immitis</i>	+++
<i>Penicillium marneffeii</i>	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	++

^aPosaconazol, más activo que el voriconazol y el ravuconazol.

^bVoriconazol, más activo que el posaconazol y el ravuconazol.

Voriconazol y los nuevos derivados triazólicos son algo más activos que el fluconazol frente a los hongos levaduriformes, especialmente frente a las especies de *Candida* (tablas 2 y 3). Sin embargo, sólo ante la presencia de especies intrínsecamente resistentes al fluconazol, como *Candida krusei*, o de cepas con resistencia adquirida (*Candida albicans* y *Candida glabrata*) esta diferencia parece tener significación clínica por lo que las **indicaciones del fluconazol y del itraconazol continúan vigentes.**

Tabla 2. Sensibilidad comparada^a de las especies más frecuentes del género *Candida*.

Especie	CMI 90% (µg/ml)			
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Ravuconazol
<i>Candida albicans</i>	1	0,5	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	4	32	1	2
<i>Candida parapsilosis</i>	4	2	0,06	0,12
<i>Candida tropicalis</i>	2	2	0,12	0,12

^aAdaptado de Pfaller *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

De cualquier forma, como ya se ha comentado, siempre existe un cierto grado de resistencia cruzada entre todos los azoles, por lo que las cepas resistentes al fluconazol presentan sensibilidad disminuida a los nuevos compuestos (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Sensibilidad comparada^a en especies de *Candida* menos frecuentes.

Especie	CMI 90% (µg/ml)			
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol
<i>Candida krusei</i>	16	64	0,5	0,5
<i>Candida lusitaniae</i>	1	2	0,12	0,06
<i>Candida guilliermondii</i>	0,5	16	0,5	0,5
<i>Candida famata</i>	1	16	0,5	0,5

^aAdaptado de Pfaller *et al.* J Clin Microbiol 2003; 41:78-83.

Tabla 4. Sensibilidad comparada^a según el grado de resistencia al fluconazol en las especies más frecuentes de *Candida*.

Especie	CMI 90% (µg/ml)		
	Itraconazol	Voriconazol	Ravuconazol
Candida albicans			
Fluconazol S	0,12	0,015	0,015
Fluconazol SDD	1	1	2
Fluconazol R	>8	>8	>8
Candida glabrata			
Fluconazol S	1	0,25	0,5
Fluconazol SDD	2	1	2
Fluconazol R	>8	8	8

^aPfaller *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 43:1723-1727.

Aunque los métodos de determinación de la sensibilidad en los hongos filamentosos están menos estandarizados que para las levaduras, razón por la que los datos *in vitro* deben ser tomados con precaución, parece claro que los nuevos azoles presentan también una buena actividad frente a determinadas especies.

En general, las especies de *Aspergillus* son sensibles, siendo el posaconazol el más activo de todos ellos. **El voriconazol es el que parece tener mayor actividad frente a las especies de *Scedosporium* y *Fusarium***, aunque *Scedosporium prolificans* es más resistente a todos los azoles y a la anfotericina, de ahí la dificultad y mal pronóstico de las infecciones por este hongo. Hay que hacer notar que la actividad frente a hongos zigomicetos es muy escasa en los compuestos que nos ocupan (tabla 5).

Tabla 5. Sensibilidad comparada de hongos filamentosos responsables de infecciones invasoras en pacientes inmunodeprimidos^a.

Especie	Media geométrica (µg/ml)		
	Anfotericina	Voriconazol	Posaconazol
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1,10	0,42	0,07
<i>Aspergillus flavus</i>	1,26	0,34	0,06
<i>Aspergillus niger</i>	0,70	0,35	0,09
<i>Scedosporium prolificans</i>	–	3,29	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	–	0,17	0,79
Especies de <i>Fusarium</i>	20,1	8,9	32
Zigomicetos	57,8	41,1	32

^aAdaptado de diversos trabajos citados en la bibliografía.

5B. Eficacia clínica

5.1 La eficacia se basará en la evaluación de los ensayos clínicos disponibles.

Se han revisado los estudios disponibles en cada una de las tres indicaciones siguientes:

- A) Voriconazol en aspergillosis invasora
- B) Voriconazol en candidosis
- C) Voriconazol en neutropenia febril
- D) Voriconazol en el tratamiento de micosis raras, emergentes o refractarias

5.2 Resumen de los estudios disponibles para cada indicación

A) Voriconazol en aspergillosis

1 -: Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15. Estudio randomizado, frente a anfotericina B deoxicolato

Ensayo aleatorizado, no ciego, en 277 pacientes con Aspergillosis invasora confirmada o probable (45 % neutropénicos):144 en el grupo de voriconazol y 133 en el de anfotericina B deoxicolato.

Dosis:

-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 4mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200 mg/12h oral
 -Anfotericina convencional 1 a 1,5 mg/Kg/día

Si fracasaba el tratamiento o intolerancia, se permitía el uso de otros antifúngicos

Análisis por intención de tratar modificada (MITT): Respuesta a las 12 semanas: 53% voriconazol, 32% con anfotericina B deoxicolato (diferencia: 21,2% - IC 95%: 10,4%-32,9%)

Supervivencia: 71% con voriconazol, 58% con anfotericina B deoxicolato

Voriconazol en aspergilosis invasora vs Anfotericina B deoxicolato					
RESUMEN RESULTADOS EFICACIA					
Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15					
Resultados evaluados en el estudio, a la semana 12.	Voriconazol MITT n=144	Anfo B deoxicolato MITT n=133	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICACIA*					
Primarios					
-Respuesta parcial + completa	52,8 %	31,6 %	-21,2% (IC: 10,4-32,9)	0,001	5 (3-10)
Secundarios subgrupos(Resp Parc+Comp)					
-Estado hem neutropénico	63,0%	38,1%	-25,3 % (IC: 9,8-32,6)	0,02	4 (2-14)
-No neutropenia.	54,3 %	31,5%	-23,8%	s	4
-Neutropenia	50,8%	31,7 %	-19,1%	s	5
Secundarios					
-Supervivencia	70,8 %	57,9 %	-12,9 % (IC: 1,7-24,1)	0,02	8 (4-59)

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD					
Resultados evaluados en el estudio,	Voriconazol n=194	Anfo B deoxicolato n=185	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURIDAD*					
-Alteraciones visuales	44,8%	4,3 %	-40,5% (IC:32,9-48,1)	<0,001	2,5 (2-3)
-Intolerancia infusión	3,1 %	24,9%	+21,8 % (IC:15,1-28,59)	<0,001	5 (4-7)
-Reacciones cutáneas	8,2 %	3,2 %	-5 % (IC: 0,4-9,6)	=0,05	20 (10-250)
-Insuficiencia renal	1,0%	10,3%	+9,2% (IC:4,6-13,8)	<0,001	11(7-22)

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa "EBM calculator" para agendas PDA.

Evidencias aportadas.Ventajas:

-Eficacia: Diferencias absolutas significativas y de magnitud clínica a favor de Voriconazol en respuesta + 21 % (NNT=5), tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, y también en supervivencia + 13 % (NNT =8)

-Seguridad: Diferencias significativas y de magnitud clínica de toxicidad: Voriconazol presenta un -9 % de Insuficiencia renal , -22 % de intolerancia infusión, +40,5% de alteraciones visuales, + 5 % de reacciones cutáneas.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

-Ensayo no ciego, tiene menos validez interna

-Muestra de 391 pacientes (MIT) , pero análisis por intención de tratar modificado (MITT) evalúa 277 pacientes (se pierden 29 % debido principalmente a que no se confirma diagnóstico de aspergilosis), seguramente el tratamiento en nuestro medio, de inicio empírico, se acercará más a la muestra de MIT, por lo que los resultados de eficacia a favor de Voriconazol es posible que sean menores en la práctica.

-Se compara con Anfo B deoxicolato y no con Anfo B liposomal que es

-a) el estándar en nuestro medio.

-b) tiene mejor perfil de toxicidad renal y de tolerancia de la infusión. Ello puede haber influido en los resultados de duración de tto (mediana de 10 días con Anfo deoxicolato vs 77 días con Voriconazol) y de la necesidad de suspensión y terapia alternativa (80,5 % de los pacientes con Anfo B deoxicolato vs 36 % de los pacientes con Voriconazol). Otra explicación que explicaría estas diferencias, en cuanto a duración de tratamiento, se justificarían por una prolongación de la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con voriconazol.

-Duración del tratamiento antifúngico

-Duración medicamento adjudicado 10 días Anfo B deoxicolato vs 77 días Voriconazol

-Duración global (Medicamento en ensayo + terapia alternativa) es de mediana 87 días en Voriconazol y 46-57 días en Anfo B deoxicolato (datos EMEA)
 -Ello puede haber influido en la diferencia de eficacia , de hecho se acepta implícitamente en la discusión del ensayo publicado "No es probable que la duración del tratamiento sea el único factor que contribuye a los mejores resultados globales obtenidos con Voriconazol"

	Voriconazol	Anfo B convencional
Mediana de duración de tratamiento	77 días total (con tratamiento intravenoso 10 días) 87 días sobre ITT duración total (EMEA)	10 días total 57 días - 46 días i d id (EMEA)
Se administró otro antifúngico	en 52/144 (36%) pacientes (Anfo B 20, Anfo B formulación lipídica 14, Itraconazol 17 y combinación 1)	en 107/133 (80,5%) pacientes Anfo formulación lipídica 47 pacientes, itraconazol 38, otros o combinación 22).

-Se excluyen del ensayo pacientes con ventilación artificial

2 –Denning DW, et al. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

Estudio abierto, no comparativo

Pacientes con neoplasia hematológica maligna o trasplante alogénico

Respuesta completa o parcial total: 48%

Respuesta completa o parcial en pacientes con tratamiento completo con voriconazol: 59%

Respuesta completa o parcial como terapia de rescate: 38%

Estudio no controlado y comparación con resultados de otros estudios publicados entre 5 y 10 años antes

B) Voriconazol en candidosis

1 – Ally R, et al. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparativo en pacientes con candidosis esofágica

Voriconazol 200 mg/12h frente a fluconazol 200 mg/24h

391 pacientes (mayoría VIH+)

Mínimo 7 días (rango 2-6 semanas) hasta resolución clínica

Curación: 98,3% con voriconazol, 95,1% con fluconazol

C- Voriconazol en neutropenia febril

– Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234. Estudio multicéntrico, randomizado, comparativo frente a anfotericina B liposomal

837 pacientes con neutropenia febril: 415 en el grupo de voriconazol y 422 en el de anfotericina B liposomal.

Dosis

-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 3 mg/Kg/12h iv o 200 mg/12h oral

-Anfotericina liposomal 3 mg/Kg/día

Resultado: Voriconazol inferior a anfotericina B liposomal en éxito terapéutico según definición de curación (diferencias de intervalo de confianza no podían exceder 10 puntos)

Infecciones fúngicas: 8 (1,9%) en el grupo de voriconazol y 21 (5%) en el grupo de anfotericina B liposomal (p=0.02)

El análisis individual de 4 de los 5 elementos que se consideraron como criterios de éxito terapéutico favorecieron a la anfotericina B liposomal

Mortalidad similar en ambos grupos

Voriconazol en neutropenia febril vs Anfotericina B Liposomal						
RESUMEN RESULTADOS EFICACIA						
Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234						
Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)	(IC

EFICACIA*					
Primario					
-Variable compuesta de 5 ítems	26,0 %	30,6%	--	ns	--
Secundarios (variables desagregadas)					
1-No emergencia infección fúngica en 7 días	98,1%	95,0%	+3,1 % (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
2-Supervivencia 7 días después de final tto	92,0 %	94,1%	--	ns	--
3-No interr. prematura de terapia por tox. o falta eficacia.	90,1 %	93,4%	--	ns	--
4-Resolución fiebre durante periodo neutrop.	32,5 %	36,5%	--	ns	--
5-Resp parcial/completa en pac con infec, al final del tto	46,2 %	66,7%	--	ns	--
Secundario (complementarios de punto 1, 2 y 3)					
-Emergencia de infección fungica documentada	1,9%	5,0%	-3,1 (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
-Mortalidad	8,0%	5,9%	--	ns	--
-Interrupción por falta de eficacia (persistencia fiebre	5,3 %	1,2%	+4,1% (1,7-6,5)	0,001	24 (15-59)
Análisis subgrupos					
-Emergencia infección fungica durante tto en PAC ALTO RIESGO	1,4%	9,2%	-7,8 % (2,6-12,9)	0,003	13 (8-38)

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD					
Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURIDAD*					
-Visión anormal	21,9%	0,7%	+21,1 % (17,1-25,2)	<0,001	5 (4-6)
-Visual alucinaciones	4,3%	0,5%	+3,9 % (1,8-5,9)	<0,001	26 (17-56)
-Creat serica x 2	7,0%	7,6%	--	ns	--
-Creat serica x 1,5	10,4%	19,0%	-8,6 % (3,8-13,3)	<0,001	12 (8-26)
-Intolerancia admón. . Ej Flushing	3,4%	10,9%	-7,4 %	<0,001	13,5

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa "EBM calculator" para agendas PDA.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

- Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
- No diferencia significativa de eficacia en variable principal. Variable de difícil interpretación clínica.
- Variable secundarias solo 1 de las 5 a favor de voriconazol de magnitud + 3,1 % e IC inferior cerca del 0 y NNT bastante elevado, aprox 30.
- En las otras 4 variables secundarias la tendencia es a favor de Anfotericina B Liposomal, incluyendo una menor mortalidad aunque no significativas. La interrupción por falta de eficacia es más alta con voriconazol 5,3 % vs 1,2 % (p=0,001)
- Subgrupos: En pacientes de alto riesgo hay menos emergencia de infección fúngica durante la terapia 2/143 (1,4%) vs 13/141 (9,2%) p=0,003 . (Los pacientes con emergencia de infección durante terapia, tienen más mortalidad a 30 días).
- Seguridad con diferencias significativas pero de poca magnitud en intolerancia infusión y toxicidad renal (menos en grupo Voriconazol) y alteraciones visuales (menos en grupo Anfotericina)

D) Voriconazol en el tratamiento de micosis raras, emergentes o refractarias

– Perfect JR, et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1122-31. Estudio de eficacia, tolerabilidad y seguridad de voriconazol de rescate o intolerancia.

273 pacientes con micosis refractaria o intolerante al tratamiento de inicio
28 pacientes con infecciones para las cuales itraconazol no se halla aprobado
Respuesta global: 50%
Respuesta en pacientes con fallos a los tratamientos iniciales: 47%
Respuesta en tratamiento primario con voriconazol: 68%
Interrupciones o disminuciones de dosis en menos del 10% de pacientes

5.3 Revisiones. Se especificarán si existen metaanálisis o revisiones publicadas y sus conclusiones.

Ver apartado siguiente

5.4 Evaluación de fuentes secundarias. Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica, editoriales de revistas.

Se han consultado:

-Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Profaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico Rev Esp Quimioter 15,4:387-401 Dic 2002: “

-Gavaldà et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones par el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Documento de consenso. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(10):571-8.

-Gavaldà et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones para el tratamiento de la invasión fúngica invasiva por Candida spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 2003; 21(9): 498-508

-Anónimo: Voriconazol. Rev Prescrire 2003, 23, 243: 655-58.

-Anónimo: Solicitud de antifúngicos de uso restringido. Hospital Virgen del Rocío. 2003

-Crespi M, Salas A. Nuevos antifúngicos, revisión crítica de ensayos clínicos pivotales, Seminario evaluación nuevos medicamentos HSD. Nov 2003

-S. Grau: Problemática en la elección de nuevos antifúngicos: Voriconazol y Caspofungina. XIII Jornades Seveis de Farmacia Hospitals comarcals de Catalunya. Olot. Octubre 2003.

-MTRAC: Voriconazole. Oct 2003

-DrugDex Micromedex 2004

6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

El voriconazol es bien tolerado y tiene unos efectos adversos mínimos tras su administración. Los más frecuentes son los trastornos visuales reversibles y relacionados con la dosis (8%-69%) como la percepción visual alterada, visión borrosa y fotofobia (1-24%). En los estudios de fase I e II la tasa de suspensión del tratamiento por los efectos adversos visuales fue de <1% . También se han descrito efectos adversos como alucinaciones (4,3%), cefaleas (12%-56%), erupciones cutáneas (1-19%), náuseas (5,9%), vómitos (4,8%), diarrea (1,1%) y dolor abdominal (1,7%).

Se ha observado que da alteraciones en las pruebas de función hepática entre el 4,3% y 26,5% y el riesgo de presentarlo aumenta cuánto más elevadas sean las concentraciones plasmáticas del fármaco, pero se trata de un efecto reversible que desaparece cuando se suspende el tratamiento.

De forma poco frecuente, se ha asociado a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con ictericia, hepatitis e IH con resultado fatídico.

También puede dar alteraciones sanguíneas como trombocitopenia, anemia, leucopenia, pancitopenia, púrpura, agranulocitosis, eosinofilia, CID; linfadenopatías, linfangitis, edemas periféricos, hipocalcemia, hipoglucemia; síndrome del distrés respiratorio, edema pulmonar, sinusitis, entre otros.

6.2 Ensayos clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2.

Ver en punto 5.2, tablas que describen efectos adversos

6.3 Fuentes secundarias. Boletines Farmacovigilancia, Micromedex-Drug-dex, etc.

Nota farmacovigilancia 2003 : Prolongación intervalo QT, « torsades de pointes ». Vigilar bien niveles electrolitos antes de iniciar el tratamiento (potasio, magnesio, calcio).

6.4 Precauciones de empleo

-Fotosensibilidad: Evitar luz

-Contraindicado:: Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus, rifampicina, carbamacepina, barbituricos, ergotamínicos. El uso del voriconazol está contraindicado a pacientes con hipersensibilidad conocida y con la administración concomitante de medicamentos que se metabolizan por el citocromo P4501 (antiepilépticos, rifamicinas, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, anticoagulantes orales, prednisolona, terfenadina, astemizol, quinidina, cimetidina, cisaprida, pimozida, alcaloides ergóticos, zumo de pomelo, estatinas, alcaloides de la vinca, benzodiazepinas entre otros). (Nota: Pendiente de revisar)

-Modificación dosis de Voriconazol: Pacientes con Fenitonia, rifabutina. Si ≥ 40 kg : 350 mg/12h con rifabutina; 400 mg/12h con fenitoína. Si < 40 Kg: 200 mg/12h con rifabutina; 200 mg/12h con fenitoina . (Nota: Pendiente de revisar)

-Modificación dosis de otros medicamentos mientras se está en tratamiento con Voriconazol: Ciclosporina, tacrolimus, fenitoína, omeprazol, alerta Inhibidores Proteasa, NNRTI, benzodiazepinas, estatinas, calcio bloqueadores, sulfonilurea, alcaloides vinca. (Pendiente de revisar)

Tabla Resumen de las interacciones medicamentosas del voriconazol^a.

Droga	Mecanismo	Resultado	Recomendación
Rifampicina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Rifabutina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Carbamacepina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Barbituratos	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Fenitoína	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	↑ dosis VCZ; monitorizar fenitoína
Astemizol	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Cisaprida	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Ciclosporina	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
Tacrolimus	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
IP	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
ITIAN	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
Warfarina	Inhibición enzimática	↑ TP	Vigilar TP

^aAbreviaturas y símbolos. ↓: disminuir; ↑: aumentar; VCZ: voriconazol IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TP: tiempo de protrombina.

-Ins renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat 50 ml/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral.

6.5 Seguridad. Prevención de errores de medicación en la selección

Alerta con los siguientes aspectos:

-Dosis de carga primer día y dosis de mantenimiento son distintas

-En caso de IR, no recomendable la vía intravenosa. En cambio la vía oral no tiene problema

-Interacciones: Hay muchas, ver apartado anterior

7.- AREA ECONOMICA

7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación.

-El coste de Voriconazol 30 días, teniendo en cuenta que se puede administrar vía oral es bastante inferior a Caspofungina, Anfotericina B liposomal y Anfotericina B complejo lipídico.

-El coste de Caspofungina para 30 días de tratamiento es del orden de 14.616 € (2.431.890 ptas).). A dosis equivalentes es intermedio entre Abelcet y Ambisome (un 22% superior Abelcet , y 13 % a 30 % inferior a Ambisome), y muy superior a Fungizona.

En la **tabla** desarrollada a continuación se expresan, de forma orientativa, los precios de las distintas alternativas considerando una duración de tratamiento de 30 días. Sin embargo, los tratamientos pueden acortarse o prolongarse en infecciones fúngicas concretas. Una candidosis puede tratarse durante 10-15 días, mientras que determinadas micosis invasoras puede alcanzar duraciones que superan los 30 días establecidos en la tabla de referencia. Otro aspecto a tener en cuenta, tal como se ha comentado anteriormente, es la posibilidad de asociar distintos antifúngicos. En este caso, un tratamiento podría superar los 30.000 € (asociación de anfotericina B liposomal más caspofungina durante un mes).

Estimación de costes PVL medio de adquisición de un hospital.						
PVL medio aproximado a dosis de mantenimiento						
Primer día dosis de carga						
	PVL medio*****	Dosis****	Dosis día 65 Kg (u)	Coste por día	Coste 30 días €	Coste 30 días pts
Anfotericina B						
Fungizona iny 50 mg	2,13	1mg/kg/día	65 mg (2)	4,23	127	21.131
Ambisome iny 50 mg	133,49	3 mg/Kg/día	195 mg (4)*	533,96	16.019	2.665.337
Abelcet iny 100 mg	97,52	5 mg/Kg/día	325 mg (4)	390,08	11.702	1.947.049
Voriconazol						
Vfend iny 200 mg	142,0	4 mg/Kg dos veces al día	260 mg/12h (4)	568 (426)**	(5680+1520=7.200)***	1.197.979***
Vfend or 200 mg	38,0	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	76	2.280****	379.360****
Caspofungina						
Caspofungina iny 50 mg	478,0	50 mg/día	50 mg (1)	478	14.340	2.385.975
Fluconazol						
Diflucan iny 100 mg	3,30	200 mg/12h	200 mg/12h (4)	13,2	396	65.889
Diflucan cap 200 mg	4,98	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	9,96	299	49.716
U: N° de unidades de medicamento (viales, comprimidos) por 24 horas de tto.						
*Para un paciente de 70 Kg se emplea un vial más de Ambisome, el coste por 30 días sube a 20.023 € (3.331.630 ptas)						
**Si se aprovecha el vial de 200 mg en 10 días de tratamiento se ahorran 1420 € (236.268 ptas).						
***Se consideran 10 días de tto intravenoso y 20 días de tratamiento oral.						
****Se consideran 30 días de tto oral						
*****Para la tabla se calcula sobre dosis de mantenimiento. En general el primer día se indica una dosis de carga (Ej: 70 mg de Caspofungina, 6mg/Kg de Voriconazol)						

7.2-Coste eficacia incremental.

-Voriconazol vs Anfotericina B en aspergilosis invasora.

Teniendo en cuenta sólo el coste del medicamento, en base a los datos de eficacia y NNT del ensayo Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:40, tendríamos un **coste eficacia incremental** del orden de 35.000 € por Curación y de 56.000 € por muerte evitada si empleamos Voriconazol y tomando como referente Anfotericina B deoxicolato.

Sin embargo dado que el estándar actual en algunos centros hospitalarios es una Anfotericina B asociada a lípidos y asumiendo una misma eficacia de estas formulaciones que con Anfotericina B deoxicolato, el coste eficacia incremental estimado en el caso de emplear Voriconazol en de vez dicha formulación sería **un ahorro** de 22.500 a 44.100 € por curación y de 36.000 a 70.000 € por vida ganada.

Una estimación más real debería tener en cuenta otros recursos empleados y los efectos secundarios, especialmente insuficiencia renal .

	Coste 30 días Voriconazol €	Coste 30 días Anfotericina b €	NNT	Coste-eficacia incremental €
Respuesta favorable	7.200 €	Deoxicolato 127 €	5	+35.365 €
		Liposomal 16.019 €		-44.095 €
		Comp Lipidico 11.702 €		-22.510 €
Muerte	7.200 €	Deoxicolato 127 €	8	+56.584 €
		Liposomal 16.019 €		-70.552 €
		Comp Lipidico 11.702 €		-36.016 €

7.3. Estimación de costes y de beneficios clínicos esperables en el hospital, durante un año.

Determinar número de pacientes anual, candidatos al tratamiento en H. Son Dureta. Unos 15 pacientes año

7.4-Estimación del impacto económico global para el hospital en base costes reales del medicamento.

Año 2003: 75720 € (12.645.000 ptas).. Año 2004: aprox 100.000 € (16.700.000 Ptas)

7.5-Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

No impacto directo

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Lugar del nuevo fármaco en terapéutica. Discusión y consideraciones.

Sumario de evidencias de Voriconazol en indicaciones usuales

- En aspergilosis invasora: Voriconazol más eficaz que Anfo B deoxicolato (con algunas dudas de validez y aplicabilidad) Voriconazol se tolera mejor, causa menos toxicidad renal, pero más alteraciones visuales. Tener en cuenta interacciones
- Subgrupos: En neutropénicos y en no neutropénicos: Voriconazol más eficaz y más seguro que Anfo deoxicolato para tratamiento aspergilosis invasora
- En candidosis esofágica, bucofaringea; Voriconazol de eficacia similar a Fluconazol
- En cobertura de pacientes neutropénicos: Voriconazol menos eficaz que Anfo B liposomal.
- Terapia de rescate: -En pacientes con Aspergilosis invasora que no toleran o no responden a Anfotericina, Voriconazo o Caspofungina son tratamientos alternativos.
- Asociaciones de nuevos antifúngicos entre si y con Anfotericina B: Escasos estudios evidencias

Coste

-El coste de 30 días de tratamiento de Voriconazol, teniendo en cuenta que se puede administrar vía oral (7.200 €) es superior a Anfotericina B convencional (127 €) y bastante inferior a Caspofungina (14.340 €) , Anfotericina B liposomal (16.000-20.000 €) y Anfotericina B complejo lipídico (11.700 €).

Posicionamiento terapéutico.

VORICONAZOL

La comisión de infecciones aprueba incluir Voriconazol en el hospital con las siguientes condiciones de uso:

-Aspergilosis invasora :

- Voriconazol
- En caso de Insuficiencia renal, Voriconazol inyectable no debe emplearse ya que se acumula el excipiente. Como alternativa en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min pasar a Voriconazol oral . Si no tolerancia a la vía oral: caspofungina.

-Infecciones por Scedosporium y Fusarium sp

- Voriconazol

-Candidosis invasora:

- Fluconazol 400-600 mg/24h
- Alternativa: Anfotericina B deoxicolato
- Pacientes con tolerancia a la vía oral y resistencia a Fluconazol: Voriconazol
- Pacientes con insuficiencia renal y no toleran vía oral: Caspofungina

Nota: Tener en cuenta interacciones potenciales con otros fármacos y toxicidad visual

8.2 Condiciones de uso en el hospital.

Se acuerda solicitar la participación de los servicios de Medicina Intensiva y Hematología para elaborar protocolos de su servicio de acuerdo con las condiciones y evidencias mencionadas.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

-Uso en los Servicios que lo soliciten si cumplen los criterios de uso

-Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso: Pendiente de valorar el seguimiento realizado hasta ahora

8.4 Retirada de otro fármaco. Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la retirada de otro fármaco

no

8.5 Programa intercambio terapéutico. Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

no

9. BIBLIOGRAFIA

-Ally R, et al. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54

-Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15

-Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234

-Perfect JR, et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1122-31

-Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Profiaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico Rev Esp Quimioter 15,4:387-401 Dic 2002: "

-Gavaldà et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones par el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Documento de consenso. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(10):571-8.

-Gavaldà et al (MICOMED, GESITRA, SEIMC): Recomendaciones para el tratamiento dela invasión fúngica invasiva por Candida spp. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 2003; 21(9): 498-508

-Anónimo: Voriconazol. Rev Prescrire 2003, 23, 243: 655-58.

-Anónimo: Solicitud de antifúngicos de uso restringido. Hospital Virgen del Rocio. 2003

-JL Pérez et al: Nuevos azoles: Voriconazol (en prensa)

-Crespi M, Salas A. Nuevos antifúngicos, revisión crítica de ensayosclínicos pivotaes, Seminario evaluación nuevos medicamentos HSD. Nov 2003

-S. Grau: Problemática en la elección de nuevos antifúngicos: Voriconazol y Caspofungina. XIII Jornades Seveis de Farmacia Hospitals comarcals de Catalunya. Olot. Octubre 2003.

-MTRAC: Voriconazole. Oct 2003

-DrugDex Micromedex 2004

-Cisneros J.M. Novedades en el tratamiento de la aspergilosis invasora. NFT 2003: 34; 3-6

PEG-INTERFERON

Informe Peg-interferon alfa 2 a 26-03-2003
Informe Peg-interferon alfa 2 b 25-06-2001

Ponente: Pere Ventayol

PEG-INTERFERON ALFA 2-A

Informe de evaluación de nuevo medicamento
Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta
26 de febrero 2003

1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Identificación del fármaco: Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys nr Lab Roche)
Autores del informe: Olga Delgado
Revisores: Francesc Puigventós, Ana Escrivà, Maria Leyes, Pere Ventayol.

2.- Solicitud:

Dr. Antoni Obrador. Servicio: Digestivo. Fecha de solicitud: 4 febrero 2003

3.- Area descriptiva del medicamento

Denominación común internacional: Peginterferon alfa-2a (40 KD). Grupo terapéutico: L01E: Agente inmunoestimulante/Citoquina. Nombre comercial: Pegasys 180 mcg sol 4 jeringas precargadas Pegasys 135 mcg sol 4 jeringas precargadas. Presentaciones: Jeringa precargada envases con 4 jeringas. Vía de administración: Subcutánea. Laboratorio fabricante: Roche Farma.

Precio de Venta Laboratorio por unidad y presentación PVF= PVL -2% antiguo descuento farmaindustria -20% descuento pactado+4 % de IVA):

-Pegasys 180 mcg sol jeringa precargada caja de 4: PVL: 815,60€, -2% Antiguo acuerdo Farmaindustria: 799,29€, -20% descuento pactado: 639,43€; +4% IVA: 665,00€. PVF=665,00€.
Pegasys 135 mcg solución jeringa precargada caja de 4: PVL: 679,68€; -2% Antiguo acuerdo Farmaindustria 666,09€; -20%=532,87; +4% IVA:554,18€. PVF: 554,18€

4.- Area de acción farmacológica

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (ficha técnica)

Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica histológicamente probada con ARN sérico del virus y con niveles elevados de transaminasas, incluidos aquellos con cirrosis compensada.

En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse Pegasys es en combinación con ribavirina. Esta combinación está indicada tanto en pacientes no tratados anteriormente como en aquellos que han respondido con anterioridad a interferón alfa y que han recaído después de suspender la terapia.

La monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a ribavirina.

4.2 Mecanismo de acción. Peginterferón es un interferón pegilado. Los interferones actúan en el sistema inmunitario ayudando a los linfocitos T a responder a la invasión del virus y uniéndose a los receptores de membrana de las células infectadas por el virus de la hepatitis C crónica. Los mecanismos son varios:

- Inhiben la replicación viral por la inducción de moléculas efectoras antivirales en las células, como 2'-5'-oligoadenilato sintetasa y la proteincinasa.
- Aumentando la expresión de proteínas de superficie en los hepatocitos que ayudan a su reconocimiento por el sistema inmunitario de los antígenos virales.
- Activando células que destruyen otras células infectadas por el virus: las células asesinas naturales.

Los interferones tienen los inconvenientes de las proteínas que presentan una rápida degradación enzimática y aclaramiento plasmático, por lo que se requieren administraciones repetidas y ocasiona fluctuaciones en sus niveles plasmáticos, lo que limita o disminuye su utilidad clínica. La pegilación del interferón conlleva la unión de la molécula de interferón a una cadena de polietilenglicol que le confiere una absorción sostenida, mayor vida media en suero, menor aclaramiento sistémico con lo que se consiguen concentraciones séricas sostenidas, que permite una presión continua sobre el virus y una administración más cómoda.

4.3 Posología.

-Peginterferon alfa-2-a. La dosis es de 180 mcg una vez a la semana administrada por vía subcutánea en abdomen o muslo, tanto en combinación con ribavirina como en monoterapia.

-Ribavirina. La dosis se calcula en función del peso del paciente (<75Kg: 1000mg/día, >=75Kg: 1200mg/día).

-Duración del tratamiento. La duración del tratamiento combinado con ribavirina depende del genotipo viral:

- Genotipo 1: 48 semanas
- Genotipos no 1: 24 semanas

-Retirada precoz del tratamiento por falta de respuesta. La respuesta virológica precoz permite predecir la respuesta al tratamiento, entendiéndose por respuesta virológica precoz la ausencia de valores cuantificables de ARN de VHC o bien un descenso del 99% (o 2 logaritmos) del título vírico respecto a los datos basales **a las 12 semanas de tratamiento.** La probabilidad de que un paciente que no presente una respuesta virológica precoz obtenga una respuesta virológica sostenida es de un 3% con la continuación del tratamiento, por lo que se debe valorar el proceder a la retirada del tratamiento en los pacientes sin respuesta virológica precoz, especialmente en los estados no cirróticos.

-Reducción de dosis. Ante la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas o de laboratorio) se recomienda reducir la dosis a 135mcg, e incluso 90 o 45mcg. Los criterios para reducción de dosis se pueden ver resumidos en la siguiente tabla :

Tabla 1 Criterios de reducción dosis	Ribavirina		Peginterferon alfa 2a		Ambos
	Reducir a 600 mg	Suspender	Reducir a 135/90/45mcg	Suspender	Suspender ambos
Recuento absoluto neutrófilos	--	--	<750/mm3	<500/mm3	
Recuento plaquetas	--	--	<50.000/mm3 >25.000/mm3		<25.000/mm3
Hemoglobina. Ausencia de cardiopatía	<10g/dl y >8,5g/dl	<8,5g/dl	--	--	--
Hemoglobina cardiopatía estable	Disminución >2g/dl durante 4 semanas consecutivas	<12g/dl a pesar de ad. Dosis reducida durante 4 semanas	--	--	--

4.4 Farmacocinética. La administración subcutánea de interferón es rápidamente absorbido (t1/2 2,3 horas) y consigue niveles plasmáticos máximos en 1-8 horas. También se elimina rápidamente con una vida media de eliminación de 3-8horas, y no tiene niveles detectables en 24h. Así el tratamiento con interferón estándar requiere de administraciones 3 veces a la semana y se obtienen unos niveles subterapéuticos de fármaco durante la mayor parte del tratamiento. La pegilación subsana este problema, ya que la adición de polietilenglicol al interferón estándar aumenta la vida media y le confiere propiedades farmacocinéticas que permiten la administración semanal.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Ensayos clínicos comparativos disponibles. Se dispone de:

A) 3 ensayos clínicos que comparan Peginterferon alfa 2-a vs Interferon alfa 2-a, ambos en monoterapia. Debido a que la indicación de peg-interferon es en tratamiento combinado con ribavirina sus resultados tienen poca aplicación. (Zeuzem S 2000; Heathcote E 2000; Reddy KR 2001)

B) 1 ensayo clínico que compara Peginterferon alfa-2a vs Interferon alfa-2-b, ambos asociados a ribavirina. Sus resultados son de utilidad para evaluar la superioridad de Peginterferon alfa-2a sobre el interferon alfa 2-b. (Fried MW 2002)

C) No existe ningún ensayo clínico directo que compare Peginterferon alfa 2-a y Peginterferon alfa 2-b, que es el actual estándar de tratamiento. Debemos analizar las evidencias que apoyan las ventajas de cada uno y compararlos de forma indirecta.

D) Otros ensayos: Evaluación de la respuesta precoz como predictor de la respuesta viral sostenida (Lee S.2002). Estudio en Cirrosis: (Heathcote EJ. 2000)

5.2 Tabulación y resumen de resultados de los EECC comparativos:

A)Ensayos clínicos con peginterferón alfa-2a respecto interferon alfa 2-a en monoterapia. Estos estudios (Zeuzem S, N Eng J Med 2000; Heathcote E N Eng J Med 2000; Reddy KR Hepatology 2001) muestran una mayor eficacia de peginterferon, aumentando del orden de un

3%-19 % hasta un 30-39% la respuesta viral sostenida. Debido a que la indicación de peginterferon es en tratamiento combinado con ribavirina sus resultados tienen poca aplicación.

B) Ensayo clínico con peginterferón alfa-2a respecto interferon alfa 2-b ambos en combinación con ribavirina:

Se ha realizado un ensayo clínico (Fried MW N Eng J Med 2002). El estudio randomizó 1121 pacientes a tres grupos de tratamiento: Peginterferón alfa-2a 180mcg/semana + ribavirina (1000/1200mg/día), Peginterferón alfa-2a 180mcg/semana + placebo e interferón alfa-2b (3MUI tres veces por semana) + ribavirina (1000/1200mg/día). La asociación de peginterferon alfa-2a + ribavirina resultó ser la combinación más eficaz, significativamente mejor en todos los genotipos virales y en pacientes con criterios de resistencia al tratamiento, como la carga viral inicial >2 millones de copias/ml. Ver tabla.

Tabla 2. PEG INTRON ALFA 2-A (Pegasys)				
Ensayo clínico con peginterferón alfa-2a respecto interferon alfa 2-b en combinación con ribavirina Fried, MW, N Engl J Med 2002. 1121 pacientes estudiados				
Variable de eficacia: Respuesta Viral Sostenida	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Peginterferon alfa 2a +Ribavirina n=453	Interferon alfa-2b + Ribavirina n=444		
Global	56%	44%	p<0,001	8,3
Genotipo 1 (n=728)	46%	36%	p=0,01	10
Genotipo 2 o 3(354)	76%	61%	p=0,005	6,6
Genotipo 4 (157)	77%	36%	no dispon	2,4
Según carga viral inicial:				
<2M copias/ml (n=253)	62%	52%	p=0,04	10
>2M copias/ml (n=246)	53%	41%	p=0,003	8,3
Cirrosis (n=144)	43%	33%	No signif.	--

*Respuesta Viral Sostenida: Ausencia de RNA viral de VHC detectable a las 24 semanas de suspender el tratamiento.

Dicho ensayo clínico aporta información de la eficacia comparada con interferon, pero este no es el tratamiento actual utilizado para la hepatitis C crónica, que es el peginterferon alfa-2b, que es con el que compete en la práctica asistencial y con el que se comparará más adelante en este informe.

C) Peg interferon alfa 2-a y Peg interferon alfa 2-b. No existe ningún ensayo clínico directo que compare Peginterferon alfa 2-a y Peginterferon alfa 2-b. Debemos analizar las evidencias que apoyan las ventajas de cada uno y compararlos de forma indirecta.

Se dispone de dos estudios que comparan cada uno de ellos con interferon alfa no pegilado. El de Peg-interferon alfa 2-a (Fried, MW, N Engl J Med 2002) se representa sus resultados en la tabla 2. El del Peg-interferon alfa 2-b (Manns MP Lancet 2001) se resume en la tabla 3 (Ver en anexo al final del informe).

Los dos Peg interferones presentan resultados globales similares, pasando la respuesta de 44 al 56% con el peginterferón alfa 2a respecto al interferón estándar (tratamiento combinado) y del 47 al 61% con peginterferón alfa 2b respecto a interferón estándar (tratamiento combinado) (Fried 2002, Manns 2001). Peg-interferón alfa 2-a muestra resultados de eficacia superior estadísticamente a interferón estándar en los genotipos 2-3 (no así el Peginterferón alfa 2-b, a pesar de tener un tamaño muestral superior), y en pacientes con >2 millones de carga viral (tampoco lo demostró Peginterferón alfa 2-b). Estas diferencias aportan una evidencia limitada debido a que no hay estudios comparativos directos. En la tabla 4, se resumen de forma comparada estos estudios.

Tabla 4. Comparación de los dos preparados de Peg-interferon disponibles		
	PEG-Interferón alfa-2-a	PEG-Interferón alfa 2-b
Laboratorio	Roche	Schering-Plough
Registrado	Pegasys 180mcg jer precargada c/4 Pegasys 135 mcg jer precargada c/4	Peg-Intron 50mcgvial 80mcg, 100mcg, 120 mcg
Pegilación	40kD cadena ramificada	12kD cadena lineal
Tmax (horas)	80	20
Vida media	50-80 h	30-50h
Dosis	180mcg/semanal	1,5mcg/Kg/semanal
Metabolismo	Hepático	Renal
Eficacia RVS +ribavirina x48 semanas	Fried. N Engl J Med 2002:347:975-982. (n=1121)	Manns.Lancet 2001; 358: 958-ñ65. (n=1530)

	Peginterferón alfa 2a 180mcg/semana+ 1000/1200mg/día ribavirina	Peginterferon alfa 2-b 1,5mcg/Kg/semana+ ribavirina 800mg/día
Global vs IFN	56% vs 44% (p<0.001)	54% vs 47% (p=0.01)
Genotipo 1	46% vs 36% (p=0.01)	42% vs 33% (p=0.02)
Genotipo 2-3	76% vs 61% (p=0.005)	82% vs 79% (p=0,46)
G1>2Mcopias	53% vs 41% (p=0,003)	42% vs 42% (no significativo)
Cirrosis	43% vs 33% (no significativo)	44% vs 41% (no significativo)

No existen estudios comparativos directos, nos basamos en los ensayos de ambos Peg-interones vs Interferon no pegilado, aunque las dosis de ribavirina empleadas en dichos estudios ha sido diferente, por lo que no son equiparables. Aunque Peg-interferón alfa-2a ha mostrado diferencias significativas en todos los grupos (Genotipos 1, 2-3, genotipo 1 con >2 millones de copias y pacientes con cirrosis) los datos son difícilmente extrapolables ya que la respuesta del grupo control (con Interferón no pegilado) difieren mucho de un estudio a otro, por ejemplo en genotipo 2-3. Peg-IFN alfa 2-a ha mostrado eficacia en subgrupos considerado con características de resistencia, como la carga viral alta o presencia de cirrosis, aunque no ha sido significativo estadísticamente.

D) Otros ensayos:

Respuesta precoz: Lee S. J Hepatol 2002; 37: 500-6. La carga de RNA medida a las 12 semanas predice la no respuesta virológica al tratamiento (valor predictivo negativo 98 %). En los pacientes con hepatitis C crónica tratados con Peginterferon alfa-2a la decision de continuar o parar el tratamiento puede realizarse tan pronto como en la semana 12.

Cirrosis: Heathcote EJ. N Engl J Med 2000; 343:1673-80. Se randomizaron 271 pacientes con cirrosis o fibrosis en puente para recibir interferon alfa-2a 3 millones de unidades tres veces por semana, versus peg-interferona alfa-2a 90 mcg una vez a la semana, ó 180 mcg una vez a la semana. En el análisis por intención de tratar, los resultados mostraron que el HCV RNA fue indetectable a la 72ª semana, en el 8%, 15% y 30 % respectivamente, de los pacientes tratados (p=0.001 para la comparación de 180 mcg de peginterferon alfa 2- vs interferon alfa 2-a).

5.3 Revisiones. Se especificarán si existen metaanálisis o revisiones publicadas y sus conclusiones. No se conocen.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias. Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica, editoriales de revistas, revisiones.

-National Institutes of Health: Documento de consenso para el Manejo de la Hepatitis C crónica publicado por el de junio de 2002 y revisado por última vez en septiembre de 2002. En dicho documento se establece que los interferones pegilados combinados con ribavirina son más efectivos que el interferón estándar más ribavirina o que los interferones pegilados en monoterapia. **Establece que ambos interferones pegilados (alfa-2a y alfa-2b) son similares en cuanto a respuesta viral sostenida cuando se combinan a ribavirina,** y afirma que en los genotipos 2 o 3 la respuesta viral sostenida es similar con el interferón estándar, por lo que éste puede utilizarse para tratar dichos genotipos.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad) y su incidencia en % (Ver en informe técnico y ensayos clínicos)

Las reacciones adversas del tratamiento combinado son enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, escalofríos, sofocos, debilidad y herpes. También alteraciones neuropsiquiátricas como alteraciones de la memoria, del gusto, parestesias, hipoestusias, temblores, trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2.

En el ensayo clínico de Fried, 2002, el porcentaje de pacientes que tuvo que abandonar el tratamiento fue del 3% por alteraciones de laboratorio y 7% por otros efectos adversos (depresión).

Fried, MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncales FL et al. N Engl J Med 2002; 347 (13): 975-82. 1121 pacientes estudiados	
Variable	Seguridad

	Peginterferon alfa 2a +Ribavirina. n=453	Interferon alfa-2a + ribavirina. n=444	Peginterferon alfa +placebo n=224	Significación peginterferon alfa 2a+ribavirina vs interferón alfa 2b+ ribavirina
Abandonos	22%	32%	32%	
Modificación dosis				
-Anemia	23%	22%	4%	
-Neutropenia	21%	6%	17%	
Síntomas gripales				
-cansancio	54%	55%	44%	
-cefalea	47%	52%	51%	
-fiebre	43%	56%	38%	p<0.001
-mialgia	42%	50%	42%	p=0.02
Insomnio	37%	39%	23%	
Alopecia	28%	34%	21%	
Escalofríos	24%	25%	23%	p<0,001
Depresión	22%	30%	20%	0=0,01

Los efectos secundarios fueron los descritos con el tratamiento con interferón. En cualquier caso, la incidencia de síntomas gripales fue inferior con el tratamiento con peginterferon más ribavirina que en el régimen de interferón estándar más ribavirina, siendo significativo estadísticamente, así como en la depresión. El interferón alfa 2-a ha mostrado ser mejor tolerado que el interferón estándar, al contrario de lo que ocurría cuando se comparó interferón alfa-2b con interferón estándar.

La disminución de los valores medios de hemoglobina fueron similares con el tratamiento combinado de peginterferon más ribavirina o interferón estándar más ribavirina. Tanto la retirada del tratamiento con **neutropenia** como el requerimiento de disminución de dosis por este motivo fue más alta en el grupo tratado con peginterferon más ribavirina.

6.3 Fuentes secundarias. No aportan información adicional.

6.4 Precauciones de empleo . Ver ficha técnica

7.- Area económica

7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.

El coste del tratamiento/semanal de peginterferón alfa 2-a es 166,25€ (23,75€/día).

El coste del tratamiento completo es:

Genotipo 1 (48 semanas): 7.980€

Genotipo no 1 (24 semanas): 3.990€

7.2-Coste eficacia incremental. Dado el coste similar de Peg-interferon alfa 2-a y Peg-interferon alfa 2-b, y por el hecho de que no hay estudios comparativos directos, no se puede determinar, aunque podemos estimar que será poco importante.

7.3.Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes (año 2002)	No respuesta precoz a 12 semanas (14%)	Nº pacientes con respuesta a 12 semanas	Coste total del tratamiento	Coste total peginterferón alfa 2-a
43 pacientes/mes	Total 6 pacientes	Total 36,9 pacientes		
34,4 genotipo 1 (80%)	6pacx12semanas: 166,25x6x12 semanas= 11.970€	G1: 29,6 pac	x48 semanas: 236.208 €	277.305 €/43 pacientes
8,6 genotipo no 1 (20%)		G no 1: 7,3pac	x24 semanas: 29.127 €	

7.4-Estimación del impacto económico del tratamiento para el hospital en base costes reales del medicamento

El coste del peginterferón alfa-2b (Pegintron) es variable, pues la dosis depende del peso del paciente. En nuestro hospital, y en base a los pacientes tratados durante el año 2002, el coste medio semanal de Pegintron es de 155,45€/semanal, muy similar al coste con Pegasys.

El coste total de Pegintron durante el año 2002 fue de 302.404 €, y se estima que con las premisas anteriormente expuesta de decisión de tratamiento el coste con ambos fármacos es similar.

Al coste del medicamento hay que añadir el coste de la monitorización de la respuesta. El coste de la determinación de la carga viral es de 50€.

7.5-Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

No procede, es medicamento de uso hospitalario.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Discusión y consideraciones

1. Peginterferón alfa 2a compite en la terapéutica con peginterferón alfa 2b, que está actualmente disponible en el hospital. No existen datos comparativos directos entre ambos medicamentos por lo que los resultados se han extrapolado respecto a los ensayos de ambos fármacos por separado frente a interferón estándar, con el agravante de que las dosis de ribavirina utilizadas en ambos estudios han sido diferentes.
2. Ambos peginterferones se consideran equivalentes en eficacia y han mostrado ser significativamente superior al interferón estándar en genotipo 1, por lo que se considerarán equivalentes terapéuticos y estarán sujetos a los precios de adquisición según procedimiento público.
3. En genotipos distintos de 1, sólo peginterferón alfa 2a ha mostrado ser superior estadísticamente a interferón estándar. La respuesta obtenida en los ensayos respecto al grupo control es muy distinta en los estudios de cada peginterferón, por lo que los resultados son difícilmente comparables. En cualquier caso, y aunque los documentos de consenso todavía establecen que estos genotipos pueden ser tratados con interferón estándar, no parece oportuno si hay un ensayo clínico en el que se ha mostrado la superioridad del peginterferón alfa 2a. Por lo tanto en genotipo no 1 se considerará de elección peginterferón alfa-2a.
4. En pacientes cirróticos peginterferón alfa 2a tiene la indicación formalmente aprobada.
5. Es necesario el tipaje y determinación de carga viral al inicio y a las 12 semanas de tratamiento para determinar la respuesta precoz al mismo. Se valorará la suspensión del tratamiento si no existe respuesta precoz al mismo.
6. El perfil de efectos secundarios es similar con ambos peginterferones, pero sólo peginterferón alfa 2a ha mostrado menor incidencia de efectos gripales (fiebre y mialgia) y de depresión respecto a interferón estándar.
7. El coste del tratamiento es similar con ambos peginterferones.
8. La administración de peginterferón alfa 2a resulta más cómoda por su posología fija, con independencia del peso y por su presentación como jeringa precargada.

8.2 Condiciones de uso en el hospital

En base a la información evaluada se propone clasificarlo en la categoría C-2 definida en el informe de solicitud vigente en el hospital: "El medicamento es de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, y no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad. Por tanto se incluye en la guía como equivalente terapéutico a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones". De forma específica y en relación a los genotipos virales se acuerda:

Genotipo 1: Los dos interferones pegilados disponibles (peginterferón alfa-2a y alfa-2b) se consideran equivalentes terapéuticos, y estarán sujetos a las condiciones de compra por consurso público. Se utilizará en pacientes con determinación de genotipo y carga viral previa y se valorará la continuación del tratamiento en función de la respuesta viral precoz. Se utilizará combinado a ribavirina (1000 o 1200mg/día) durante 48 semanas.

Genotipo 2-3: Se considera de uso preferente el peginterferón alfa-2a en base a los datos del ensayo de Fried. Se tratarán los pacientes durante 24 semanas con valoración de la respuesta

viral precoz a las 12 semanas. La dosis de ribavirina será de 800mg/día (Documento de consenso 2002).

8.3 Indicaciones y servicios aprobados. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital y recomendación final realizada para la toma de decisiones, haciendo constar:

- Indicaciones y servicios en los que se aprueba el fármaco
Hepatitis C crónica. Servicio de Digestivo.

- Inclusión en algún protocolo terapéutico

Los pacientes que inicien tratamiento para la hepatitis C crónica deberán contar de genotipado y carga viral.

Si genotipo 1: Utilización de Peginterferón alfa 2-a y alfa-2b como equivalentes terapéuticos asociados a ribavirina. Determinación de respuesta viral precoz a las 12 semanas y valoración de la continuación del tratamiento.

Genotipo 2-3: utilización preferente de peginterferon alfa-2a. Determinación de respuesta viral precoz a las 12 semanas y valorar la continuación del tratamiento.

La determinación de respuesta precoz es imprescindible debido a la tasa de respuesta esperable, su apoyo por la ficha técnica, los efectos secundarios del tratamiento y los costes, sobre todo porque es previsible un aumento del número de pacientes tratados.

- Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso

Cualquier recomendación que favorezca su uso adecuado

- Establecer programas de educación para mejorar la adherencia, medir y conseguir una adherencia al tratamiento >80%, que se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento (Fried MW et al, DDW 2001).

8.4 Retirada de otro fármaco. Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Programa intercambio terapéutico.

Peginterferon alfa 2a a dosis de 180mcg/semana y peginterferón alfa 2b a 1,5mcg/Kg/semana se consideran equivalentes terapéuticos en el tratamiento de hepatitis C crónica genotipo 1. En genotipo no 1 y en pacientes cirróticos se considera que existe más evidencia de eficacia a favor de peginterferon alfa-2a.

9.- Bibliografía

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

Manns MP Lancet 2001; 358:985-65

Fried W N Eng J Med 2002; 347, 13:975-82

NIH consensus development conference. Management Hepatitis C:2002 Rev 12 Set 2002

Lee S J Hepatol 2002; 37:500-6

Fichas técnicas

Anexo

Tabla 3. PEG-INTERFERON ALFA 2-B (Peg Intron A)

Ensayo clínico con peginterferón alfa-2b respecto interferon alfa 2-b en combinación con ribavirina. Manns MP Lancet 2001; 358:958-65.

		Eficacia (% de respuesta viral sostenida (1))		Sig. p	NNT (3)
		PegIntrón 1,5 mcgKg/sem + Rbv	Interferon alfa2b + Rbv		
Manns MP Lancet 2001; 358:958-65. 1530 pacientes, 48 semanas	Global:	54% (61%)	47 % (47%)	0,01	14,3
	Genotipo 1 (68%)	42% (48%)	33 % (34%)	0,02	11,1
	Genotipo 2 o 3 (29%)	82 % (88%)	79 % (80%)	ns	--
	Genotipo 4/5/6	50 %	38 %	ns	--
	Según carga viral:				
	> 2 Mill copias	42 %	42 %	ns	--
	<=2 Mill copias	78%	56 %	<0,01	4,5
Fibrosis;					
No/mínima	57% (61%)	49% (50%)	0,04	12,5	
Fibrosis puente/cirrosis	44 % (55 %)	41% (43%)	0,62	--	

(1) Entre parentesis resultados análisis post-hoc con dosis de Ribavirina >10,6 mg/Kg

PEG-INTERFERON alfa 2 b
Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica HUSD
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 □-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 abril 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 PegIntrón 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 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 PegIntrón 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)				
		PegIntrón 1,5 mcgKg/sem + Rbv	Interferon α2b + Rbv	significación p	NNT (3)
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
	Genotipo 1	48 %	34 %	s?	7,1
	Genotipo 2 o 3	88 %	80 %	ns?	--
Ensayo de peginterferon vs interferon alfa 2-b (monoterapia)		PegIntrón 1,5 mcgKg/sem monoterapia	Interferon α2b monoterapia	significación p	NNT
Trepo C, J Hepatol 2000, 32 (suppl 2): 29. (Informe EMEA, estudio C/197-010)) 1219 (1224) pacientes, con hepatitis C no tratados previamente. 48 semanas	Total	23 %	12 %	0,001-0,04	9,1
	Geno 1 < =2 mill cop	34 %	21 %	s?	
	Geno 1>2 mill cop	7 %	2 %	s?	
	Geno2/3 < =2 mill cop	68 %	36 %	s?	
	Geno2/3 >2mill cop	41 %	25 %	s?	

(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)			
		PegInterferon 180 mcg/sem	Interferon α2a 3v x sem (2)	significación p	NNT Peg interferon 180 vs interferon
Ref: Zeuzem S, N Eng J Med 2000; 343: 1666-1672	Res a sem 72	39 %	19 %	0,001	5,0
531 pacientes, 48 semanas					
Heathcote E N Eng J Med 2000, 343: 1673-1680	Res a sem 72	30 %	8 %	0,001	4,5
271 pacientes con cirrosis o fibrosis en puente, 48 semanas					
Reddy KR Hepatology 2001:33:433-438	Res a sem 72	36 %	3 %	0,006	3,0
159 pacientes, 48 semanas					

(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 mill de ui tres veces por semana durante 12 semanas, seguido de 3 mill de ui tres veces a las menas 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 seudogripales		
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					
Duración 48 semanas					
Peso del paciente (kg)	Peg interferon (1,5 mcg/Kg/semana)	Dosis diaria de ribavirina	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					
Duración 48 semanas					
Peso del paciente (kg)	Interferon (3 mill 3 veces x sem)*	Dosis diaria de ribavirina	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 Interferon alfa -Roferon)	1.587.528-	2.415.951	828.423 (+52 %)
48 semanas de tratamiento (con Interferon 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 asociación 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
García 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