

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: PALIVIZUMAB

Forma farmacéutica solicitada

Viales de administración intramuscular.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Synagis (®)

Fabricante: Abbott lab.

Uso hospitalario

Presentaciones:

presentaciones	vía	C.N.
Synagis 50 mg	i.m.	836668
Synagis 100 mg	i.m.	836577

Indicación para la que se solicita

Prevención de las infecciones graves del tracto respiratorio inferior causadas por virus respiratorio sincitial (VRS)

Fecha de elaboración del informe

Marzo 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: J06BB – inmunoglobulinas específicas

Descripción farmacológica:

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ humanizado producido por tecnología del ADN recombinante que contiene 95 % de secuencia proteica idéntica a la humana y el 5 % restante de origen murino. Actúa frente a la proteína de fusión del

virus respiratorio sincitial (VRS) inhibiendo la fusión celular inducida por el virus siendo activo tanto frente al VRS tipo A como B (1).

Farmacocinética:

La fase de distribución ha demostrado ser de 8,8 -12,6 horas mientras que la fase de eliminación es aproximadamente de 8,6 días. Ha demostrado una vida media de eliminación en adultos de 18 días y 20 días en niños.

La concentración máxima se alcanza en 1,6 horas tras la administración por vía intravenosa y a los 5 días por vía intramuscular.

El volumen aparente de distribución es de 57 ml/ Kg.

Con dosis IM mensuales de 15 mg/ Kg se han alcanzado unas concentraciones séricas medias de 40 mcg/ml a los 30 días después de la primera inyección, 60 mcg/ml después de la segunda inyección y de 70 mcg/ ml después de la 3 o 4ª inyección.

En el estudio de cardiopatía congénita, dosis IM de 15 mg/ Kg administradas mensualmente alcanzaron unas concentraciones séricas mínimas medias a los 30 días de aproximadamente 55 mcg/ ml después de la primera inyección y aproximadamente 90 mcg/ml después de la cuarta inyección (8).

Posología:

La dosis recomendada es de 15 mg/ kg cada 30 días hasta un máximo de 5 dosis. La primera inyección debe de administrarse justo antes del periodo en el cual hay mayor incidencia del VRS. En el hemisferio norte el periodo de infección del VRS comienza alrededor del mes de Noviembre y declina sobre el mes de Abril, pudiendo tener variaciones en las diferentes comunidades.

La mayoría de la experiencia, incluyendo los ensayos clínicos en fase III con palivizumab, se ha obtenido con la administración de 5 dosis mensuales durante una estación. El beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido (8).

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos:

El virus respiratorio sincitial (VRS) causa una enfermedad del tracto respiratorio común y constituye la mayor causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños.

Se estima que del 50-70 % de los niños padecen una infección por VRS en su primer año de vida causando el 60-90% de las hospitalizaciones pediátricas de broncolitis en Europa y del 50-90 % en EEUU (2).

Indicaciones:

El Palivizumab está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requiere hospitalización causado por el VRS en personas de alto riesgo:

- niños menores de 35 semanas de gestación y que tengan menos de 6 meses en el comienzo de la estación del VRS

- Niños menores de 2 años y que han sido tratados para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años y que padezcan cardiopatía congénita, inmunodeficiencia, fibrosis quística, o pacientes con hiperreactividad respiratoria (9).

Palivizumab no es efectivo para tratar el VRS y no está aprobado para esta indicación.

No se recomienda hacer profilaxis en:

- Enfermedad cardiaca (defecto septal atrial, defecto ventricular septal pequeño, estenosis pulmonar, estenosis aórtica no complicada, coartación moderada de la aorta en pacientes con ductus arteriosos)
- niños con lesiones corregidas por la cirugía, aunque sigan requiriendo medicación para la ICC
- Niños con cardiopatía que no reciben terapia.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquier componente de la formulación, así como a otros anticuerpos monoclonales humanizados (9).

– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento

El palivizumab se lanzó al mercado con la intención de solventar algunos de los problemas encontrados con la inmunoglobulina policlonal (RespiGam®) aprobada por la FDA en enero de 1996. El palivizumab ha demostrado tener in vitro, una potencia de 50-100 veces superior a RespiGam®. Este último se ha visto que interfiere con la vacuna triple vírica y la vacuna de la varicela y su administración es, siempre, por vía intravenosa (7).

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

En el estudio MI-CPO18, multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparado con placebo los pacientes recibieron 5 dosis mensuales de palivizumab o placebo. Se vio que en el grupo tratado con palivizumab se redujo la hospitalización en un 55%. Las incidencias de cuidados intensivos por VRS disminuyeron en un 57% y las hospitalizaciones por problemas respiratorios en un 31%.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, 1.502 niños prematuros o con displasia broncopulmonar fueron tratados con 5 dosis de palivizumab (15mg/ Kg) o placebo i.m. cada 30 días. En el grupo que recibió profilaxis con palivizumab hubo una reducción de un 55% en las hospitalizaciones. De ellos, el 78% pertenecía a niños prematuros pero sin displasia broncopulmonar. El grupo tratado con palivizumab tuvo menor proporción de días de hospitalización, menor número de días con necesidad de terapia con oxígeno, menor incidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior, y menor incidencia de hospitalización en unidades de cuidados intensivos (6).

El palivizumab fue seguro y bien tolerado. No hubo diferencias significativas en la aparición de efectos adversos en ambos grupos. El 0,3% de los niños abandonaron la terapia por efectos adversos. La aparición de reacción en el lugar de inyección fue del 1,8% en el grupo placebo y de 2,7% en el grupo tratado con palivizumab. La reacción más frecuente fue eritema transitorio de carácter leve. También se elevaron las enzimas hepáticas aspartato amino transferasa y alanina amino transferasa en 1,6% y 2% respectivamente en el grupo tratado con placebo y en un 3,6% y 2,3% en el grupo tratado con palivizumab.

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad:

En la nota de la FDA se establece que durante el periodo post-autorización se ha remitido información de unos 400.000 pacientes que representan un total de 2 millones de dosis administradas. Solo se notificaron 2 casos de anafilaxia, que se recuperaron totalmente (9).

Después de la comercialización se han descrito raramente casos de apnea y muy raramente, de anafilaxia y urticaria.

Se observaron anticuerpos a palivizumab aproximadamente en un 1 % de los pacientes en el estudio IMPact-VRS durante el primer ciclo de tratamiento. Fue transitorio, con título bajo y sin relevancia clínica.

La mayoría de los efectos adversos fueron transitorios y de gravedad media o moderada.

En el estudio Abbott study W00-350, fase II, realizado en niños prematuros de 7 meses, 17 pacientes acabaron el tratamiento y el palivizumab demostró ser seguro y bien tolerado. Ocurrieron efectos adversos de eritema transitorio con una incidencia del 3,5% en el grupo de palivizumab frente a 1,8% en el grupo placebo. La incidencia de diarrea relacionada con la medicación fue de 0,9% en el grupo de palivizumab frente a 0,3% en el grupo placebo.

En otro estudio, el MI-CP 048, se vio que la incidencia de efectos adversos en ambos grupos, placebo o palivizumab, no tenían diferencias significativas. Aunque un 27% del grupo de palivizumab tuvo fiebre frente al 23,9% del grupo placebo. 36 pacientes tratados con palivizumab tuvieron infección frente a 19 del grupo placebo. Se describieron infecciones del tracto respiratorio alto en 303 pacientes tratados con palivizumab y en 299 del grupo placebo. 20 pacientes del grupo de palivizumab tuvieron arritmias frente a 11 del grupo placebo.

En los estudios de fase I/II (MI-CP009 y MI-CP013) no parece que palivizumab potencie la severidad de la enfermedad del VRS. También se vio que no había diferencias significativas en la duración de la hospitalización, días de hospitalización que requerían terapia con oxígeno o ventilación mecánica entre el grupo placebo y el grupo de palivizumab (7).

En otro estudio de 565 niños con o sin displasia broncopulmonar tratados con Palivizumab cada 30 días durante 5 meses en la estación propia del VRS, aparecieron efectos adversos en un 6,9% de ellos sin requerir hospitalización.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco, aunque tampoco se ha descrito ninguna interacción hasta la fecha.

El anticuerpo monoclonal es específico para el VRS por lo que no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a las vacunas (10).

5. COSTE

Evaluación económica:

Fármaco	Pauta	Coste según PVP	Coste según PVL
Palivizumab	15 mg/Kg/mes 5 dosis	para un peso de 3,3 Kg (50 mg por 5 dosis):	
		3051,6 €	2610,5 € (sin IVA) 2714,9 € (con IVA)
Palivizumab	15 mg/Kg/mes 5 dosis	para un peso de 10 Kg (150 mg por 5 dosis):	
		7975,2 €	6945,4 € (sin IVA) 7223,2 € (con IVA)

En un estudio controlado con placebo de profilaxis de la enfermedad por VRS (ensayo clínico: IMPact- VRS) realizado en 1.502 niños de alto riesgo, 5 dosis de 15 mg/Kg administrados mensualmente redujeron la incidencia de hospitalización relacionada con el VRS en un 55%.

Otro estudio clínico controlado con placebo en 1.287 pacientes y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, 5 dosis de 15 mg/ Kg de palivizumab administradas mensualmente redujeron la incidencia de hospitalización por VRS en un 45% (6).

En el estudio MI-cp048 que comparaba palivizumab frente a placebo se reducía la hospitalización en un 36% en Canadá, 44 % en EEUU y en un 57% en Europa.

En un estudio fármaco-económico realizado por los autores Marchetti A, Lau H, Magan R, Wang L, Devercelli G, se vio que la profilaxis con palivizumab frente a infecciones del VRS suponía un aumento del gasto farmacéutico de 3.459 dólares por niño, si bien suponía un ahorro de costes sanitarios de 39.107 dólares por niño.

6. VALORACIÓN

Conclusión:

La experiencia acumulada hasta el momento indica que el palivizumab parece ser un fármaco eficaz en la prevención de la enfermedad por VRS en pediatría.

Con los datos obtenidos hasta la fecha, la seguridad y eficacia del palivizumab continúan siendo adecuadas y se considera que el perfil beneficio/ riesgo es favorable (EMEA 2004).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Scientific discussion, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, EMEA 2004
2. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref. 2002/11 2 de Diciembre, 2002, división de farmacoepidemiología y farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamento.
3. Recomendaciones Comité Español de consenso, Octubre 1999
4. Informe para la comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) del Ib-Salut ; servicio de salud de las Islas Baleares.
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EvalPalivizumabIBSCondiciones2003-2004.doc>
5. Informe para la CFT de Son Dureta; servicio de farmacia del hospital de palma de Mallorca. Septiembre 2000
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALPALIVIZUMAB.htm>
6. Informe para la CFT del hospital Vall d'Hebron
7. Informe para la CFT del servicio canario de salud; las Palmas de Gran Canaria
8. Micromedex 2005. Acceso a través de www.sefh.es , drugdex drug evaluations palivizumab, MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 123 expires 3/2005
9. Ficha técnica del producto
10. Prospecto del producto

Realizado por:

Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: marzo 2005