

**Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén**

**Palivizumab para profilaxis de infecciones  
por Virus Sincicial Respiratorio (VSR)  
en prematuros de 32 a 35 semanas  
de edad gestacional**

**Autor:** Comité Provincial de Medicamentos. Provincia de Neuquén, Argentina  
**Conflictos de interés:** Los autores del informe declaran no tener conflictos de interés.  
**Fecha de revisión de ésta evaluación:** Abril del 2014  
**Contacto:** [hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com)

## **Resumen ejecutivo:**

**Introducción:** El Virus Respiratorio Sincitial (VSR) es la principal causa de infección del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños menores de 2 años. Los niños prematuros presentan un mayor riesgo de infección y hospitalización por el VRS. En Neuquén la mortalidad por bronquiolitis es de 0,06% a 0,07%. Se dispone de una inmunoglobulina policlonal intravenosa y un anticuerpo monoclonal (palivizumab) para la profilaxis pasiva frente al VRS, siendo la principal ventaja de la administración de palivizumab respecto a la inmunoglobulina policlonal su administración por vía intramuscular. Diversas sociedades recomiendan la profilaxis con palivizumab para niños nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional.

**Objetivos:** Determinar si es efectivo el uso del palivizumab para prevenir la hospitalización y morbimortalidad asociada a la infección por VSR en niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional. Explorar la costo efectividad de la tecnología.

**Metodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura utilizando estrategias de búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York. Los criterios de inclusión de los artículos han sido: el diseño (ensayos clínicos controlados o estudios observacionales con grupo control), las características de la población (recién nacidos prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional), la intervención (palivizumab como uso preventivo) y los resultados (frecuencia de hospitalización por infección del VSR e indicadores de morbimortalidad asociados a la misma, así como costos basados en poblaciones originales). La evaluación crítica de los estudios se ha realizado siguiendo las guías Consort y la escala de Jadad. Se realiza una síntesis de los estudios principales, tanto los estudios primarios, como las fuentes secundarias como meta-análisis y estudios económicos y evaluaciones de tecnologías sanitarias. No se lleva a cabo una evaluación económica formal.

**Resultados:** Se seleccionan 2 estudios randomizados y controlados que cumplen los criterios de inclusión, ambos con alta validez interna. Ambos miden frecuencia de hospitalización y días de estancia por infección respiratoria debida a VSR, aunque uno de ellos no aporta información discriminada para el grupo etáreo de 32 a 35 semanas, y el otro describe una población específica de pacientes que son aquellos con cardiopatías congénitas (CC). Palivizumab no disminuye la mortalidad, pero es efectivo para disminuir las hospitalizaciones por VSR entre 45 y 55%. La hospitalización por VSR es decidida en base a criterios variables, y se encuentran enormes diferencias entre las tasas de internación de distintos países y entre distintos centros (en algunos casos la diferencia es de hasta 9 veces entre un centro y otro). La estimación de costo efectividad de otros países muestra que la profilaxis no es costo efectiva en los niños nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación así como tampoco en los niños más pequeños. Una posible excepción podrían ser los menores de 32 semanas con comorbilidades como displasia broncopulmonar. Los costos del uso de Palivizumab son superiores al costo de un episodio de hospitalización evitado, incluso en pacientes con displasia broncopulmonar y desde la perspectiva de países desarrollados. El costo de un tratamiento es de \$35260 por paciente por año. En el subsector público de Neuquén el costo de indicar Palivizumab a toda la población de nacidos con 32 a 35 semanas sin obra social ascendería a por lo menos \$3878600.

**Conclusiones:** En la población de 32 a 35 semanas de edad gestacional, palivizumab es efectivo para disminuir las hospitalizaciones por VSR, pero no mejora la mortalidad ni parece ser costo-efectivo.

## **Palivizumab para profilaxis de infecciones por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) en prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional**

### INDICE:

Resumen Ejecutivo	3
Origen del pedido y conflictos de interés	4
Contexto clínico y epidemiológico	5
Objetivo del informe	6
Pregunta de cobertura	
Pregunta de investigación	
La tecnología	7
Métodos	8
Resultados	9
Síntesis de los artículos seleccionados	
Artículos centrales	11
Evaluaciones de tecnologías sanitarias y políticas de cobertura	13
Evaluaciones económicas	14
Discusión	16
Conclusiones	17
Bibliografía	18

**Origen del pedido:** Una pediatra del subsector público de salud de la provincia de Neuquén origina el pedido de informe. La profesional solicita Palivizumab para una paciente prematura, nacida con 33 semanas de edad gestacional, en quien desea prevenir las infecciones por virus sincicial respiratorio. El área de abastecimiento solicita al comité provincial de medicamentos la elaboración de una evaluación de tecnología sanitaria. Con el resultado del informe se espera poder tomar una decisión informada sobre la compra del fármaco para éste caso y para casos similares.

**Contexto clínico:**

Las infecciones por Virus Sincicial Respiratorio (VSR) son una importante causa de morbi-mortalidad en la población pediátrica. El cuadro clínico que originan, la bronquiolitis, es la principal causa de infección respiratoria del tracto inferior en lactantes y niños menores de 2 años. El VSR causa el 78% de las bronquiolitis según estudios realizados en Argentina (1). La bronquiolitis es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en menores de un año. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de infección y hospitalización por el VSR. También se observa mayor sensibilidad al VSR en niños con cardiopatías congénitas y con displasia pulmonar. Se observa un claro predominio estacional con máxima incidencia en los meses invernales.

Datos de otros países muestran que de un 11 a 19% de los niños menores de un año pueden presentar bronquiolitis, requiriendo hospitalización el 13 al 15%. La mortalidad de la bronquiolitis por VSR está estimada en un 1-2%.

Globalmente, la mayor parte de las bronquiolitis son leves y se manejan ambulatoriamente, y sólo un pequeño porcentaje (variable entre las series publicadas) precisarán hospitalización. Un problema asociado es que no existe consenso respecto a los criterios de ingreso de los lactantes con bronquiolitis y se detecta importante variabilidad en la práctica clínica. También se observa en la literatura que la mayoría de los lactantes hospitalizados por bronquiolitis VRS no pertenecen a un grupo de alto riesgo, por lo que no se beneficiarían de las pautas propuestas recomendadas de inmunoprofilaxis pasiva (2)

En un trabajo de Shay y col., en el que revisan los aspectos epidemiológicos de la bronquiolitis en los niños norteamericanos desde 1979 a 1997 el número de muertes asociadas con la bronquiolitis y las tasas de mortalidad permanecían estables (2.4 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos en 1979 vs. 2.2 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos en 1997). Los autores del estudio concluyen sugieren que el uso de nuevos tratamientos apenas si tiene efecto en el número global de muertes asociadas con esta enfermedad. El estudio, además detecta un incremento significativo en el porcentaje de hospitalizaciones a lo largo de los años, lo que asociado a la ausencia de cambios en las tasas de mortalidad, podría reflejar, en opinión del autor, la presión familiar, una medicina defensiva y la ausencia de recursos verdaderamente eficaces en el tratamiento de esta enfermedad.

Factores de riesgo en bronquiolitis:

En algunos reportes, los niños pertenecientes a grupos de alto riesgo constituyen el 53% de todos los hospitalizados por VSR. La mortalidad es cerca del 1% en los niños sin factores de riesgo, pero en los niños con enfermedad pulmonar o cardíaca severas que están hospitalizados, la mortalidad asciende a un 3 a 5% (3).

### Información epidemiológica local:

El Número de Nacidos Vivos en la provincia de Neuquén es de 10.852 por año (4). La disminución progresiva de la mortalidad infantil provincial (una de las más bajas del país) se explica en parte por una disminución en la mortalidad neonatal. Esto favorece un número creciente de niños prematuros que sobreviven. Hasta cumplir los dos años de edad estos niños corren un riesgo mayor de contraer infecciones graves por VSR. En los años 2006 y 2007 en la provincia nacieron 189 y 220 prematuros de edad gestacional comprendida entre las 32 y 35 semanas (4).

En cuanto al número de bronquiolitis notificados, la provincia de Neuquén cuenta con 5500 a 5900 nuevos casos anuales (4). No se cuenta con el dato de número de bronquiolitis en pacientes prematuros, ni con la tasa de hospitalización por bronquiolitis en Neuquén. En cuanto a la mortalidad por bronquiolitis, en el año 2006 se notificaron cuatro muertes por esta causa en Neuquén. La edad promedio de los fallecidos era de 3 meses (4). Se desconoce su edad gestacional o comorbilidades.

Teniendo en cuenta las notificaciones provinciales de bronquiolitis y mortalidad, la tasa de mortalidad por bronquiolitis en la provincia fue de 0,07% y de 0,06% en 2006 y 2007 respectivamente.

La bronquiolitis y su profilaxis en prematuros se consideran un tema importante para la salud pública por tratarse de una afección con **alta morbilidad, creciente número de casos y altos costos** en el tratamiento y en su potencial profilaxis.

### Diagnóstico y tratamiento habitual:

El diagnóstico de VSR se realiza por técnica de inmunofluorescencia indirecta de aspirado nasofaríngeo.

No existe un tratamiento etiológico efectivo para la infección por VSR. El sufrir una infección no genera respuesta inmune protectora, por lo que son frecuentes las reinfecciones. El uso de antivirales como la Ribavirina es cuestionado. Los corticoides están actualmente recomendados a partir del segundo episodio. La terapia utilizada es sintomática. En cuanto a las medidas de prevención, se dispone de medidas sobre los factores de riesgo, así como el aislamiento y control de las infecciones nosocomiales. Evitar los contactos, realizar el lavado de manos y evitar la exposición al humo de tabaco. La profilaxis activa con vacunas específicas no parece posible a mediano plazo. El estudio Prevent demostró cierta utilidad de las inmunoglobulinas endovenosas con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes contra el VSR, con una disminución del número de hospitalizaciones, pero su uso no fue difundido principalmente por la vía de administración y por el costo (5).

En el estudio Impact (6), el Palivizumab mostró reducir la tasa de internaciones por bronquiolitis en pacientes menores de 35 semanas de edad gestacional o con displasia broncopulmonar, sin observarse cambios en la mortalidad. A partir de ese estudio muchas sociedades científicas recomiendan la profilaxis con Palivizumab, existiendo mayor consenso en recomendarlo para los prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional.

Se plantea que la profilaxis con Palivizumab en niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional al nacimiento podría reducir la mortalidad, morbilidad o costos de infecciones por VSR.

### **Objetivo:**

La **pregunta de cobertura es:** ¿Cuáles son los efectos esperados de aplicar Palivizumab a los pacientes prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional en el subsector público de la Provincia de Neuquén?

La **pregunta de investigación** es la siguiente: ¿Es útil el palivizumab para los niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional?

En esa pregunta se condensan los componentes

- **Población:** Niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional
- **Intervención:** Palivizumab
- **Comparador:** Si bien no aclarado en la pregunta, el comparador en este caso es el placebo incluyendo en ambos grupos el mejor tratamiento de sostén (oxígeno, broncodilatadores y eventualmente corticoides según el caso.)
- **Resultados:** Evaluación de tecnología sanitaria

El objetivo de la investigación será determinar si es efectivo el uso del palivizumab para prevenir la hospitalización y morbilidad asociada a la infección por VSR en niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional.

### **Tecnología:**

El Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 producido por tecnología de ADN recombinante. Está dirigido al espacio antigénico A de la proteína de fusión del VSR. Su mecanismo de acción es el bloqueo específico de la glucoproteína F del VSR. La actividad inhibitoria de la fusión es potente frente al subtipo A y B del VSR (7).

La profilaxis debe empezarse unas semanas antes del inicio de la estación de VRS.

La dosis es de 15 mg/kg, i.m. cada  $30 \pm 7$  días, durante 5 meses. La vía de administración es intramuscular (7).

### **Experiencias en regulación:**

Está aprobado por la Agencias regulatorias de medicamentos de Estados Unidos (FDA 1998), Europa (EMA 1999) y Argentina (ANMAT), y es recomendado por distintas sociedades de Pediatría y de Neonatología (Academia Americana de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Argentina de Pediatría, etc). Inicialmente para prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y recientemente algunos plantean su utilidad en niños prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional. En nuestra provincia la principal obra social (Instituto de Seguridad Social del Neuquén) emitió un documento avalando su utilización como muy recomendable en los siguientes casos:

1-En niños menores de 2 años afectados de enfermedad pulmonar crónica debida a Displasia Broncopulmonar (definida por ellos como uso de oxígeno durante 28 días o más) o cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico que han requerido tratamiento en los 6 meses previos a la estación del VRS.

2-En niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, (menos de 1000 gr. al nacer) y menos de 12 meses de edad al inicio de la estación del VRS.

### **Costos:**

Una ampolla de 100 mg de Palivizumab “Synagis” de Abbot liofilizada sale 9403 \$ (Kairos actualizado al 22 de marzo del 2010). Una vez reconstituida debe desecharse en 3 horas (recomendaciones de la EMA), motivo por el cual se debería aprovechar para aplicar la dosis al mismo tiempo a varios pacientes. Para un peso promedio de

prematuros de 32 a 35 semanas a los 12 meses de vida de 5 kilos, y asumiendo que no se desperdicia nada de la ampolla, se utilizarán 75 mg (7052\$) en cada una de las 5 dosis anuales, lo que equivale a 35260\$ anuales por paciente. Esto es sin tener en cuenta otros costos (traslado del paciente, porque la ampolla debe centralizarse, descartables, etc) y sin tener en cuenta que algunos pacientes podrían necesitar mas de una temporada (dos dosis). La gran mayoría de los estudios económicos asumen la pérdida de cierta proporción de la ampolla, lo que aumentaría aún más los costos.

Costos en el subsector público de la Provincia de Neuquén: Teniendo en cuenta la información epidemiológica local, se estima que nacen cerca de 220 niños por año con edad gestacional entre 32 y 35 semanas. El porcentaje de habitantes de la provincia sin obra social es cercano al 50%, por lo que serían aproximadamente 110 niños por año los que deberían recibir el tratamiento con Palivizumab cubierto por el subsector público. Esto implicaría aproximadamente \$3878600 con un enfoque conservador. No se dispone de información actualizada sobre los costos de los días de hospitalización, ni de otras variables necesarias para realizar un analisis económico formal.

## **Métodos**

### **Búsqueda de información general**

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías sanitarias, utilizando el buscador **Tripdatabase, Cochrane y el CRD de la Universidad de York**, utilizando la palabra clave “palivizumab”. Abarcando hasta julio 2009, se encontraron informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas del NHS (7,8,9,10,11,12). Estas revisiones seleccionan un único ensayo clínico sobre palivizumab, el estudio Impact de 1998 (6). Este estudio fue el que motivó la aprobación de palivizumab por la *Food and Drug Administration* en ese mismo año. Algunas evaluaciones (13) analizan al estudio de Feltes et al (14) sobre la población de niños con cardiopatías congénitas. Se accedió al full-text de estos documentos para evaluar principalmente la introducción y contextualizar el problema, entender las distintas alternativas terapéuticas y comprender el rol de la tecnología a evaluar, como se describe en las páginas previas de éste informe.

### **Revisión sistemática de la literatura**

#### **Búsqueda de fuentes centrales del informe, fuentes y artículos específicos**

Algunas de las revisiones sistemáticas y ETS buscadas se describieron más arriba. Posteriormente, se realizaron búsquedas en las bases MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED) y EMBASE (Evidence Based Medicine), COCHRANE y LILACS con el término en texto libre “palivizumab”. En estas búsquedas no hubo limitación por idioma y se abarcó hasta julio de 2009.

#### **PUBMED <hasta julio 2009>**

#1 (Humans) and (Tittle/Abstract) in “Palivizumab” and (RCT) = (17 records)

También se realizó la búsqueda con los siguientes encabezamientos del MESH y sus combinaciones:

(.MEDI-493..mp) OR (.palivizumab..mp) OR (.Synagis..mp) AND (respiratory syncytial virus, human/or respiratory syncytial viruses/) OR (.RSV..mp)

Obteniendose los mismos resultados

Se incluyen 2 estudios RCT (6,14) ambos de alta validez interna. También se incluye un estudio poblacional (19).

Entre los 15 estudios excluidos figuran estudios de cohortes sobre seguridad, estudios de farmacocinética, de correlación entre administración de palivizumab y aislamiento de VSR en aspirados traqueales de pacientes en ARM, etc.  
Ver más abajo criterios de inclusión y exclusión de estudios centrales.

#### **LILACS: <hasta julio 2009>**

#1 palivizumab (Titulo) = (4 registros)

Analizando los resultados, se trata de tres guías de práctica clínica y un estudio observacional con control histórico (15).

#### **COCHRANE CONTROLLED TRIALS REGISTER (18 artículos) CRD YORK < DARE, NHS EED, HTA>**

#1 Palivizumab/ Tittle & Abstract (12 artículos)

#### **EMBASE <hasta julio 2009>**

# palivizumab (293 artículos)

#palivizumab and randomized controlled trial (24 artículos)

También se consultó la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York incluyendo las bases de datos DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) y HTA (*Health Technology Assessment Database*), el INAHTA.

Como estudios secundarios se encontraron en Cochrane, Resúmenes de INAHTA y otras ETS 6 artículos. En Cochrane Evaluaciones económicas del NHS 21 artículos.

Se hizo búsqueda libre en Internet. Se consultaron las páginas web que podían contener información relacionada con el tema como la Academia Americana de Pediatría, las Sociedades Españolas de Pediatría, Neonatología y Sociedad Argentina de Pediatría. También se revisaron las páginas web de Mediimmune, compañía que manufactura el palivizumab (Synagis®), y de su distribuidor, los laboratorios Abbott.

#### **RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA**

La tabla 1 muestra el número de artículos obtenidos tras realizar las búsquedas en las diferentes bases de datos poniendo como motor de búsqueda palivizumab y randomized controlled trial.

<b>Tabla 1. Número de artículos originales localizados en cada base de datos (sin quitar duplicados ni estudios no controlados ni randomizados)</b>					
Pubmed	Embase	Cochrane RCT	CRD York	Lilacs	TOTAL
17	24 *	18 #	16	4	79

\* Se trata de artículos médicos, no trabajos randomizados ni controlados

# Inicialmente aparecen 32 estudios, de los cuales 14 no mencionan al Palivizumab. De los 18 restantes, la mayoría son ETS o estudios de seguridad y farmacocinética.

La tabla 2 muestra los resultados luego de limitar manualmente (uno por uno) la búsqueda a estudios randomizados y controlados. Para esto se excluyeron ETS, estudios de cohortes y farmacoeconómicos. Se excluye un estudio RC en una población especial como son los pacientes fibroquísticos (16).

<b>Tabla 2. Número de artículos originales localizados en cada base de datos (Sólo estudios Randomizados y Controlados)</b>					
Pubmed	Embase	Cochrane RCT	CRD York	Lilacs	TOTAL
2	2	2	2	-	2

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión:

#### **Diseño:**

- Ensayos clínicos con asignación aleatoria (fase III o IV).
- Estudios observacionales con grupo control (estudios de cohortes o casos y controles).

**Población:** Recién nacidos prematuros de 32 a 35 semanas de edad gestacional (sean toda o parte de la población del estudio, siempre que puedan obtenerse los datos desagregados para este subgrupo de población). Tamaño muestral mínimo de 30 sujetos.

**Intervención:** Palivizumab como uso preventivo.

**Comparación:** Cualquier alternativa, incluido el uso de placebo o la ausencia de intervención en el grupo control.

#### **Resultados:**

- Riesgo de hospitalización por infección del VRS e indicadores de morbilidad y mortalidad asociados a la misma.

### **POLITICAS DE COBERTURA Y RECOMENDACIONES**

Una búsqueda realizada en HTAIVORTAL y en Google avanzado arrojó como resultados documentos sobre políticas de cobertura de AETNA (12) y del CADTH de Canadá (7), de la agencia de evaluaciones de Andalucía (8), y del INAHTA (9). A nivel local se encontró una evaluación de tecnología sanitaria realizada por el IECS (17) y un documento sobre política de cobertura de la obra social provincial de la provincia de Neuquén (Instituto de Seguridad social del Neuquén).

### **SINTESIS DE LOS ARTICULOS SELECCIONADOS**

#### **Artículo 1:**

**Connor EM, Null D, Bimle C, Weisman L, Johnson K, Steichen J et al. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics. 1998; 102: 531-537.**

Estudio Randomizado, controlado con placebo y doble ciego que compara 1002 niños que recibieron palivizumab (grupo intervención) frente a 500 niños que recibieron un placebo (grupo control). Fue llevado a cabo en 139 centros de los Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. Durante la temporada de invierno entre 1996 y 1997 se estudiaron 1502 niños prematuros (< 35 semanas) o displasia broncopulmonar. Fueron randomizados a recibir 5 inyecciones intramusculares de palivizumab (15 mg/kg) o un placebo de volumen equivalente cada 30 días.

El punto final primario fue la hospitalización con infección confirmada por VSR. El seguimiento fue por 150 días (30 días después de la última inyección).

Aquellos hospitalizados por infección por VSR fueron evaluados en cuanto a días totales de internación, días totales con oxígeno terapia suplementaria, días totales con enfermedad respiratoria aguda moderada a severa, e incidencia y días totales de internación en cuidados intensivos y en asistencia respiratoria mecánica. También se evaluó la incidencia de hospitalización por enfermedad respiratoria no relacionada con el VSR, y la incidencia de otitis media.

Los grupos placebo y tratamiento estuvieron balanceados en cuanto a variables demográficas y factores de riesgo para VSR.

Noventa y nueve por ciento de los niños en ambos grupos cumplieron con el protocolo y 93% recibieron las cinco inyecciones.

## RESULTADOS

La profilaxis con Palivizumab resulto en una RRR del 55% en la incidencia de hospitalizaciones por VSR (10.6% placebo vs 4.8% palivizumab), lo que representa una RRA de un 5,8%. No dispone de datos desagregados por grupos de edad gestacional, aunque se sabe que aproximadamente sólo un 16% de cada grupo estaba formado por niños de entre 32 y 35 semanas. El estudio solo aporta el dato de reducción relativa del riesgo de hospitalización por VRS del 80% para los pretérmino de 32 a 35 semanas de gestación, no pudiéndose calcular el riesgo de hospitalización para cada grupo de comparación. Por tanto, no se dispone de datos de reducción absoluta del riesgo en ese grupo etéreo.

El grupo que recibió palivizumab redujo la estancia hospitalaria en 26 días por cada 100 niños. Hay que señalar que el estudio hace referencia a toda la población a estudio (menores de 35 semanas de gestación).

Se observó una una reducción significativa de días de administración de oxígeno (30,3 palivizumab vs. 50,6 placebo,  $p < 0,001$ ) así como de admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos por el VRS (1,3% vs. 3% ,  $p = 0,026$ ). Sin embargo, el número de días en la unidad de cuidados intensivos fue superior en el grupo con palivizumab.

También se observó un menor número de días de enfermedad moderada o severa del tracto respiratorio inferior (29,6 días GI vs. 47,4 días GC,  $p < 0,001$ ). En cuanto a la necesidad de ventilación mecánica no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

En el análisis de subgrupos se observa que la reducción en las hospitalizaciones fue mayor en el grupo de prematuros sin displasia broncopulmonar (8.1% vs 1.8% RRR 78%) que en los pacientes con displasia (12.8% vs 7.9% RRR 39%).

	Palivizumab	Placebo	RRA	RRR	NNT	P
<b>Hospitalización por VSR (%)</b>						
Total de niños	4,8	10,6	5,8	55	17	<0,001
< 35 semanas	1,8	8,1	6,3	78	16	<0,001
32 a 35 semana	S/D	S/D	S/D	80	S/D	0,002
<b>Días de hospitalización por VSR por cada 100 niños</b>						
Total de niños	36,4	62,6	-----	-----	-----	<0,001
<b>Admisión y días en la UCI por VSR</b>						
Admisión (%)	1,3	3	1,7	56	59	0,026
Días	13,3	12,7	-----	-----	-----	0,023

### Seguridad:

En el estudio los efectos adversos descritos fueron similares en ambos grupos (11% vs 10%). Los más frecuentes fueron fiebre (2,8% palivizumab vs. 3% placebo) seguida de

irritabilidad (2,5% palivizumab vs. 2,6% placebo) y reacción local por la inyección (2,3% palivizumab vs. 1,6% placebo). El resto de los efectos adversos no superaba 1%.

Conflictos de interés:

En el ensayo clínico no se especifica de forma clara la fuente de financiación, aunque su principal autor, el Dr. Connor, aparece como miembro de la compañía Medimmune que manufactura el producto Synagis®.

#### **Artículo 2:**

**Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, 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.**

Este es el segundo y último ensayo clínico randomizado publicado sobre el Palivizumab. Fue publicado en el año 2003 por Feltes et al y estudió el efecto de Palivizumab en niños con cardiopatías congénitas (CC). Pese que no responde puntualmente a la pregunta de nuestra evaluación por tratarse de una población seleccionada, se analiza el estudio por tratarse de uno de los únicos dos trabajos randomizados sobre esta droga.

El ensayo incluyó 1287 lactantes de  $\leq 24$  meses, pero no prematuros, con CC hemodinámicamente significativa en el que no se ha realizado cirugía correctora o sólo se ha realizado una cirugía paliativa. Los pacientes tenían CC cianógenas o acianógenas, pero no queda claro en la publicación el criterio de “hemodinámicamente significativa”.

El outcome principal de resultado fue hospitalización por VRS, que como se menciona previamente no tiene criterios claros ni universalmente aceptados. Este punto final tiene entonces menos relevancia para el clínico que otros puntos finales “duros” como la mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS (que se relegaron en el estudio como variables secundarias).

#### Resultados:

Eficacia: Si bien se publica una reducción del riesgo de ingreso en términos relativos (RRR= 45%), la reducción del nº ingresos en términos absolutos (RRA) es poco significativa (4,4%). El estudio informa que Palivizumab reduce el nº ingresos en UCI y ventilación mecánica (considerado por 100 niños), pero no reduce el nº ingresos en UCI y ventilación mecánica (considerado por ingreso hospitalario), crítica realizada por Javier González de Dios y colaboradores (13).

El artículo no informa el número necesario a tratar, crítica realizada por diversos autores (13, 18, 19). Esta medida de impacto se vuelve muy importante cuando el tratamiento no logra beneficios en mortalidad, y el costo es muy elevado, como es el caso de Palivizumab (18).

Calculándolo, Palivizumab tiene un NNT de 23 lactantes cardiopatas (IC 95%: 16 - 67), pero resulta menos efectivo entre los grupos de mayor riesgo -CC cianógenas- (con un NNT = 43; IC 95%: 17 - 72) que en las de menor riesgo -CC acianógenas- (con NNT =15; IC 95%: 9 - 40).

Por su alto coste, resulta útil limitar su uso a grupos de mayor riesgo, pero justamente en éstos (CC cianógenas) si impacto es menor. En el mejor de los casos en el NNT deberíamos tratar a 16 lactantes con CC hemodinámicamente inestables para prevenir una hospitalización por bronquiolitis VRS(+), pero en el peor de los casos a 67, lo que, sin duda, empeorará el análisis coste-efectividad del producto en estudio. Este aspecto no se aborda en el ECA, pero dado que el objetivo principal en el estudio es que los

pacientes tratados ingresen menos, en realidad lo que parece buscarse es una reducción de costos, los cuales no son analizados en éste estudio.

**Artículo 3. Duppenenthaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalizations in haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child. 2004;89:961-5**

Duppenenthaler et al realizan un estudio poblacional longitudinal durante 6 años (1997 - 2003) para estudiar la incidencia de hospitalización por bronquiolitis VRS(+) en lactantes < 24 meses con CC hemodinámicamente significativas, en comparación los lactantes sin CC (o con CC no hemodinámicamente significativas). Del total de 729 ingresos hospitalarios por infección VRS, se encontraron los siguientes porcentajes de comorbilidad previa: prematuridad  $\leq$  35 semanas (8,2%), enfermedad pulmonar crónica (2,1%) y CC (1,37%, 10 pacientes). El riesgo de ingreso en el grupo con CC era 1,8 veces superior (IC 95% 1,0 - 3,3) al del grupo sin CC y, además, los pacientes ingresados por infección VRS con CC fueron globalmente más graves que el resto de los casos con factores de riesgo. En este período se diagnosticaron un total de 407 CC (0,74% del total de recién nacidos vivos), de los que ingresaron los 10 pacientes descritos (2,4% del total de CC). Esta tasa de hospitalización en Suiza (1,37%) es más baja que la publicada hasta ahora en otros países (20,21), y mucho menor que la del grupo placebo del ECA de Feltes et al (9,7%). Estas diferencias tan marcadas se han traducido en la publicación de una carta al editor por parte de los propios autores del ECA (22), con un análisis exhaustivo del numerador y denominador de ese porcentaje, en busca de una justificación que explicara una diferencia en 7 veces de la frecuencia de hospitalización, lo que ha sido ratificado y contestado con contundencia: uno de los argumentos esgrimidos versan sobre la diferencia que separa a los resultados extraídos del “mundo ideal” del ECA de Feltes et al de aquellos otros procedente del “mundo real” del estudio observacional de Duppenhaleer et al, la diferencia que separa la eficacia de la efectividad. Estas aireadas controversias tienen el valor de discutir la máxima importancia del porcentaje de hospitalización, variable resultado principal en los ECA realizados sobre inmunoprofilaxis frente a VRS (23).

**Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias seleccionadas:**

La ETS realizada por el INAHTA (9) encuentra 18 estudios primarios de tipo evaluaciones económicas, de los cuales las 3 revisiones sistemáticas encontradas arriban a la misma conclusión: Los costos potenciales del palivizumab superan ampliamente cualquier potencial ahorro que podría lograrse disminuyendo las hospitalizaciones, y el uso de esta droga es poco probable que resulte costo-efectivo en la población para la cual actualmente se lo utiliza. Sin embargo, su uso podría estar justificado en población de alto riesgo: La Tasa de costo-efectividad incremental (ICERs) de los estudios primarios, varió con un incremento de hasta 17 veces para los años de vida ganados (AVG): desde £25,800/AVG hasta £404,900/AVG, y un incremento de varios cientos para los QALYs, desde £3200/QALY hasta £1,489,700/QALY para niños pretermino sin displasia broncopulmonar o con displasia broncopulmonar.

Para los niños con cardiopatías congénitas, el ICER varió de £5300/AVG a £7900/AVG, y desde £7500/QALY hasta £68,700/QALY. Un análisis de las causas que llevaron a esta discrepancia mostró que la mortalidad asumida por VSR fue el principal y más importante driver. La ETS del INAHTA cita a la evaluación económica de Brum, en términos de que el Palivizumab no alcanza los niveles convencionales de costo-efectividad en ninguna de sus indicaciones para las cuales se encuentra bajo

licencia en niños. En las conclusiones los autores plantean que el Palivizumab no representa buen valor por el dinero ni disponibilidad para pagar más allá del umbral de £60,000/QALY (el umbral actual del ICER en el Reino Unido es de 30,000/QALY) cuando es utilizado en niños con CC o con displasia broncopulmonar. Estos resultados son concordantes con otras evaluaciones económicas. Sin embargo existe la posibilidad de que el uso de palivizumab en pacientes de alto riesgo como los pretérmino con displasia broncopulmonar, pueda resultar costoefectiva.

La ETS realizada por el IECS (17) recomiendan que, de utilizarse en población de 32 a 35 semanas de edad gestacional, debería ser en portadores de al menos dos a tres factores de riesgo, con menos de 6 meses de edad al inicio de la temporada del VSR. Pero la misma ETS concluye que son necesarios estudios epidemiológicos y sobre costos locales para adecuar la información a nuestro contexto social.

### **Evaluaciones económicas seleccionadas:**

La evaluación económica realizada por ElHassan (10) fue un estudio en prematuros de 26 a 32 semanas de edad gestacional sin enfermedad pulmonar. Se realizaron dos modelos hipotéticos (con y sin asma como secuela de la bronquiolitis). Aunque la población seleccionada no responde a la pregunta de investigación, se analiza este estudio porque en niños más pequeños de 32 semanas, los investigadores encuentran un costo incremental elevado > \$200000 por Qaly, que supera los límites de lo considerado costo-efectivo. Teniendo en cuenta la posibilidad de que los pacientes post-bronquiolitis queden con asma de por vida, el modelo arroja que podría llegar a un costo incremental < \$200000 por Qaly. El hecho de que un paciente quede con asma de por vida luego de una bronquiolitis es discutido, y la relación causal no está claramente establecida (24, 25, 26). Es por eso que el modelo que asume asma como secuela de por vida luego de una infección por VSR, único de los dos modelos que arroja como resultado una posible relación costo-efectiva, es muy discutido y poco aceptado.

Un estudio de costo-efectividad hecho en argentina por Farina et al (28) tuvo en cuenta los costos y el riesgo de hospitalización a partir de una muestra histórica retrospectiva de 42 pacientes que no recibieron tratamiento, de los cuales 24 tenían displasia broncopulmonar, y 18 eran prematuros. Se tomaron en cuenta solo los costos directos, y no se incluyeron los costos indirectos ni el descuento. La tasa de hospitalización fue de un 23,8% en el grupo placebo, y del Impact trial se obtuvo la reducción de un 55% con Palivizumab. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de una sola vía para evaluar la incertidumbre sobre la tasa de hospitalización, pero no se publica la tasa de hospitalización actual con el Palivizumab.

Globalemente el costo de la hospitalización fue de us\$184,777, mientras que el costo de palivizumab sería de us\$185,064. Los autores publican que con la RRR del 55% en la hospitalización, el costo por internación evitada sería de us\$15,358 y el número necesario a tratar sería 7.9. El proceso para calcular estos datos no está especificado. El análisis de sensibilidad mostró que el costo de evitar una hospitalización disminuye cuando la tasa de internaciones aumenta. Los propios autores concluyen que la profilaxis con Palivizumab es una estrategia muy costosa para enfrentar al VSR en pacientes de alto riesgo con displasia broncopulmonar.

Entre las diversas críticas a éste estudio figuran:

- El diseño es débil por tratarse de un único grupo de pacientes sin tratamiento y con un análisis retrospectivo, obteniéndose datos de efectividad de otro estudio
- Se desconoce si las dos poblaciones son comparables
- Solo se realizó análisis de sensibilidad sobre una de las variables importantes, pero no sobre el resto, con lo que se pierde en validez externa.
- La perspectiva del estudio no queda clara, ya que los autores manifiestan que es desde la Sociedad, pero sólo incluyen los costos del tratamiento.
- La utilización de reducción de la hospitalización es considerado un end point inadecuado del estado de salud de la población.
- El estudio pierde consistencia al extrapolar datos de países desarrollados a países como Argentina, debido a amplias variaciones en los patrones epidemiológicos, de tratamiento y de costos.
- Asumir que no se desperdicia nada de droga, y presentar un n tan pequeño son otras críticas al estudio.

## **DISCUSION**

La información disponible para responder a la pregunta de investigación se basa principalmente en los resultados de un único estudio de buena calidad metodológica (Impact Study). Otros dos estudios aportan información complementaria sobre los pacientes con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas (Feltes et al y Duppenenthaler et al).

De los estudios analizados se desprende que no existe un consenso único y universalmente aceptado para la hospitalización por bronquiolitis, y que las tasas de hospitalización son muy variables entre distintos centros y entre países.

### **Efectividad:**

Existe evidencia sobre la eficacia del Palivizumab para disminuir el riesgo de hospitalización por VSR en nacidos pretérmino, pero no hay evidencias sobre algún efecto en puntos finales duros como la mortalidad. Datos obtenidos del estudio randomizado Impact muestran que la profilaxis con Palivizumab no disminuye la mortalidad, y sí las tasas de hospitalización al analizar lactantes de menos de 35 semanas. Estos datos no están desagregados por edad, lo que impide conocer el efecto en los menos pequeños de éstos pacientes, es decir los que tienen entre 32 y 35 semanas de edad gestacional al nacimiento. No se dispone de datos de reducción absoluta del riesgo de hospitalización en este grupo etáreo. Es destacable que se trata del único estudio randomizado realizado en pretérminos que haya sido publicado, y que el autor posee conflictos de interés con el laboratorio productor de Palivizumab.

### **Costo-Efectividad:**

Dado que la intervención con Palivizumab no mejorar la sobrevida de los pacientes, compartimos la visión de otros autores, entendiendo que el enfoque para evaluar la droga debe poner énfasis en la costo-efectividad. Diversas evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios económicos de costo efectividad concluyen que el Palivizumab es una estrategia demasiado costosa para reducir las tasas de hospitalización, parámetro que incluso no refleja adecuadamente el estado de salud de la población.

Los análisis de sensibilidad de los estudios muestran que la relación costo/efectividad aumenta cuanto más bajas sean las tasas basales de hospitalización por VRS en cada país. Como se mencionó previamente las tasas de hospitalización son muy variables entre países y entre distintos centros, ya que no existen criterios universalmente aceptados.

### **Conclusiones:**

La profilaxis con Palivizumab es efectiva para disminuir las hospitalizaciones por VSR en niños de alto riesgo. Los dos estudios randomizados y controlados encontraron reducciones relativas del riesgo de hospitalizarse de 55% (estudio Impact en pretérminos con y sin displasia broncopulmonar) y de 45% (estudio de Feltes et al en pacientes con CC). Existe cierta evidencia que la profilaxis puede ser efectiva en pacientes prematuros, sin poder establecerse ni cuantificarse esto con precisión en la población de 32 a 35 semanas de edad gestacional.

En términos de costo efectividad la profilaxis con Palivizumab no representa buen valor por el dinero, basado en intención de pagar por debajo de £60,000/QALY (siendo el límite aceptado por ejemplo en un país del primer mundo como es el Reino Unido de £30,000/QALY) cuando es utilizado en forma indiscriminada en niños nacidos pretérmino sin enfermedad pulmonar ni CC. Esta conclusión es avalada por la mayoría de los estudios de costo-efectividad y ETS publicados. Como espacio para la duda, se plantea que Palivizumab pueda llegar a ser costo-efectivo en grupos seleccionados de alto riesgo como pretérminos con displasia broncopulmonar, aunque esto no está claramente establecido.

Para establecer la costo-efectividad del Palivizumab, son importantes las variables costo del medicamento, tasa de hospitalizaciones basal y de mortalidad por VSR, duración de la internación, secuelas que deja la infección. Muchas de éstas son variables entre países y distintos centros, o se encuentran bajo discusión académica. En el subsector público de la provincia de Neuquén, podemos estimar que en caso de utilizarse Palivizumab para todos los nacidos de 32 a 35 semanas de edad gestacional, el costo ascendería a \$3878600 por año.

### **Implicancias para la toma de decisiones:**

Recomendación fuerte en contra de la incorporación de la tecnología Palivizumab como profilaxis de infecciones por VSR en nacidos pretérmino de 32 a 35 semanas de edad gestacional.

## Bibliografía:

1. Reina J, Ballesteros F, Bronquiolitis causadas por el virus influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:467-70
2. Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics*. 2001;108:1000-3.
3. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl.):S21–32.
4. Datos provistos por la Dirección Provincial de Epidemiología de Neuquén. (2006 MS Serie 5 N° 50/07)
5. Sue Simpson and Amanda Burls. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. Department of Public Health & Epidemiology University of Birmingham. 2001. Cochrane Library.
6. [No authors listed] Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7.
7. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M, *Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus* [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. <http://www.cadth.ca>.
8. Raya Ortega L, Márquez Calderón S, Navarro Caballero JA, Villegas Portero R. Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación: Revisión sistemática de la literatura [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2006. Informe 5/2006. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>
9. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J and Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; **12**(36).
10. Elhassan N O, Sorbero M E, Hall C B, Stevens T P, Dick A W. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006; 160(10): 1070-1076

11. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in highrisk infants. A systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:1034-41.
12. Pharmacy Clinical Policy Bulletins. Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Subject: Synagis (Palivizumab).  
[http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/INJ/synagis\\_2007.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/INJ/synagis_2007.html)
13. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Balaguer Santamaría A. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión sistemática de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. Evid Pediatr. 2007; 3:23.
14. Feltes TF, Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child. 2005;90:875-6.
15. Martínez M., Jose Luis. Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial. Rev. chil. pediatr;73(1):9-14, ene.-feb. 2002.)
16. Cohen AH, Boron ML, Dingivan C, Gaithersburg. A phase IV study of the safety of Synagis® (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis [abstract]. American Thoracic Society International Conference; 2005 May 20-25; San Diego, USA.  
<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=central&mfn=170457&id=&lang=es&dblang=&lib=BCP&print=yes>
17. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Palivizumab para prevenir las infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 121. Buenos Aires, Argentina. Octubre 2007.
18. Duppenenthaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalizations in haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child 2004;89:961-5.
19. Duppenenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, et al. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. Infection 2003;31:75-80.
20. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. J Pediatr. 2000;137:865-70.
21. Eriksson M, Bennett R, Rotzen-Ostlund M, Von Sydow M, Wigart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. Acta Paediatr. 2002;91:593-8.
22. Feltes TF, Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child. 2005;90:875-6.

23. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodríguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med*. 1993;329: 1524-30
24. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:153-158.
25. Twiggs JT, Larson LA, O'Connell EJ, Ilstrup DM. Respiratory syncytial virus infection: ten-year follow-up. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981;20:187-190.
26. Long CE, McBride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections: a role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1678-1681).
27. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Dec;41(12):1167-74
28. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. Farina D, Rodriguez S P, Bauer G, Novali L, Bouzas L, Gonzalez H, Gilli C, Laffaire E, . Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(4) :287-291