



INFORME TÉCNICO N° 05 – 2009

Palivizumab 50mg Inyectable.

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	-----
ATC/DCI: ²	J06BB16 / Palivizumab
DDD: ²	15mg (P)
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Bronquiolitis, Neumonía viral por VRS

1.2 INTRODUCCIÓN

- Muchos recién nacidos son hospitalizados cada año por infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI), frecuentemente bronquiolitis y neumonía (Izenberg 2003). Los casos ocurren cada año en los climas templados predominantemente entre el final del otoño y el comienzo de la primavera (Izenberg 2003) pero la tendencia es que ocurran en las estaciones de lluvias en las zonas tropicales y subtropicales (Fischer 2002). Durante las epidemias, se piensa que el virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa de al menos el 80% de los casos (Lugo 1993). El VSR puede infectar todas las edades, y los estudios poblacionales con diagnóstico serológico revelan que casi todos los niños han tenido al menos una infección por VSR en sus primeros tres años de vida. No obstante, la incidencia máxima de infecciones clínicas graves ocurre entre los dos a ocho meses de edad (Krilov 2004). O sea, la mayoría de los casos de infección por VSR no causa una enfermedad grave. En la mayoría de los pacientes de más de tres años de edad, el VSR causa sólo una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores, como un resfriado común, con síntomas como obstrucción nasal o rinorrea, dolor de garganta, cefalea leve, tos leve, fiebre baja y malestar general (DHPE 2004). El período de incubación es de cuatro a seis días y la infección por VSR dura generalmente 7 a 14 días, pero en algunos casos puede durar hasta tres semanas. Los niños que son

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)



hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores generalmente pasan cinco a siete días en el hospital (Izenberg 2003).⁴

- Cuando el VSR causa una IVRI grave, esta enfermedad se manifiesta generalmente como bronquiolitis o neumonía. La IVRI puede provocar insuficiencia respiratoria (DHPE 2004). Los signos pueden incluir fiebre alta, tos grave, sibilancias, taquipnea, disnea, hiperinsuflación y cianosis. Puede haber tiraje intercostal, debido a la lucha del niño por respirar con las vías respiratorias infectadas (DHPE 2004). Los niños generalmente se recuperan totalmente, pero a veces, pueden persistir durante cinco a diez años las sibilancias y resultados anormales en las pruebas de la función pulmonar (Black 2003; Krilov 2004). Si el VSR desempeña una función activa en esta respuesta, o es precisamente un marcador de los niños en riesgo de enfermedad reactiva de las vías respiratorias, sigue siendo discutible.⁴
- Las tasas de mortalidad globales de los pacientes ingresados en el hospital son menos del 1% en el mundo desarrollado, lo que significa que cualquier ensayo de una intervención requiere un número grande de participantes para mostrar un beneficio significativo de la disminución de la mortalidad. Hay pocos datos sobre la morbilidad o la mortalidad en los recién nacidos de los países en desarrollo. Sin embargo, en un estudio en Porto Alegre, al sur de Brasil, algunas características de los recién nacidos ingresados fueron peores que las esperadas en los países desarrollados como: Mayor tiempo de la estancia hospitalaria (promedio más de ocho días), peso corporal bajo al ingreso y una mayor tasa de reingreso en 60 días (25% en este estudio) (Fischer 2002). En los países desarrollados, las tasas de mortalidad son mayores (3% a 5%) en los recién nacidos con enfermedad pulmonar crónica de la infancia (por ejemplo, displasia broncopulmonar o prematuridad marcada). Estos niños vulnerables pasan en promedio dos veces más tiempo ingresados en el hospital comparado con los que no tienen los factores de riesgo (siete a ocho días versus tres a cuatro días en recién nacidos a término normales) (Krilov 2004). La Organización Mundial de la Salud ha priorizado el desarrollo de vacunas contra el VSR (Krilov 2004).⁴
- El virus se transmite de persona a persona a través de los fluidos nasales y orales infectados, e infecta las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias, propagándose mediante la formación de sincicios (Black 2003). Los desechos celulares y la inflamación son responsables de los diversos signos y síntomas que provienen de diferentes áreas de las vías respiratorias, desde la nariz a los pulmones.⁴
- No existe tratamiento curativo para la infección por VSR. El tratamiento de apoyo es todavía la base de la atención para los niños ingresados en el hospital. Este tratamiento puede incluir la administración de oxígeno suplementario (guiado por la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y los gases en sangre arterial, como está indicado), la asistencia respiratoria mecánica, la aspiración nasofaríngea y la restitución de los líquidos, si fuera necesario. Además, se usa con frecuencia el tratamiento broncodilatador con betaagonistas, aunque los datos sobre su beneficio en esta enfermedad no son convincentes (Kellner 2001). Estudios recientes indican que los alfaagonistas (por ejemplo, epinefrina vaporizada) aportan más beneficios que los betaagonistas (Black 2003; Krilov 2004). Otros fármacos usados son la epinefrina racémica y los corticosteroides sistémicos e inhalados (Black 2003).⁴
- En 1986, el US Food and Drug Administration (FDA) autorizó la ribavirina, un fármaco antiviral de amplio espectro in vitro, para el tratamiento con aerosol de los niños con enfermedad grave por VSR. Sin embargo, una revisión sistemática no encontró pruebas

⁴ Fuller H. et al. Inmunoglobulinas para el tratamiento de la infección por virus sincicial respiratorio. La Biblioteca Cochrane Plus. 2006.



de disminución de la mortalidad o del deterioro respiratorio, aunque no había poder suficiente para descartar un potencial beneficio (Randolph 2002). Ahora el uso de la ribavirina ha sido limitado debido a su elevado costo y porque no ha demostrado beneficio en la disminución de la hospitalización o de la mortalidad (Krilov 2004).⁴

- La protección pasiva contra el VSR también puede lograrse con éxito con la inyección intramuscular mensual del anticuerpo monoclonal humanizado anti-VSR palivizumab. Esta protección pasiva produjo una disminución del 55% de la hospitalización por VSR en los recién nacidos prematuros y en aquellos con displasia broncopulmonar (DBP). La FDA aprobó la protección pasiva en 1998; estudios posteriores a la comercialización también han demostrado la eficacia (Krilov 2004). Se terminó un ensayo multicéntrico de palivizumab para la profilaxis en niños con cardiopatía congénita y demuestra una disminución relativa del 45% de la hospitalización en los niños tratados sobre los que recibieron placebo (Feltes 2003).⁴
- El costo del tratamiento profiláctico con anticuerpos monoclonales es elevado (aproximadamente US \$3000 a \$5000 por niño por año), lo que estimula el debate sobre qué niños deben recibir tal profilaxis; es efectivo en función de los costos sólo para los pacientes de alto riesgo (Black 2003). La American Academy of Pediatrics (AAP) aborda este problema con la calificación de las indicaciones para el tratamiento preventivo por el grado de los factores de riesgo (Krilov 2004).⁴

1.3 FARMACOLOGÍA

- Palivizumab, es un anticuerpo monoclonal (IgG1) humanizado, producido por la técnica del DNA recombinante, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincicial (VRS). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%). Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VRS.⁵
- La concentración sérica de palivizumab en la profilaxis de la IVSR no está claramente definido. En pruebas realizadas en modelos de ratas de algodón, las concentraciones de 25 a 35 mcg/ml se asociaron con una reducción media del 99% del VRS, mientras que un mínimo del 99% de reducción se logró cuando la concentración sérica fue > 40 mcg/ml en todos los animales sometidos a pruebas y ésta concentración se considera óptima. El modelo de la rata del algodón era útil para predecir la eficacia clínica de la globulina inmune VSR (RespiGam(R)) (Subramanian et al, 1998). En los lactantes de alto riesgo, los niveles plasmáticos superiores a 40 mcg/ml son alcanzados constantemente con dosis mensuales por vía intravenosa de 15 mg/kg (Subramanian et al, 1998).⁵
- Palivizumab dentro de las 48 horas se encuentra en estado de equilibrio estable. A los treinta días la concentración de la droga en sangre con una dosis de 15 mg / kg intramuscular fueron 37 (+ / - 21) mcg / ml después de la primera dosis, y 57 (+ / - 41) mcg / ml, 68 (+ / - 51) mcg / ml, 72 (+ / - 50) mcg / ml después de la segunda, tercera y cuarta dosis (Prod. Información Synagis (R), 2003). La vida media de eliminación es de 13 a 27 días⁵
- La dosis recomendada de palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS. Cuando

⁵ PALIVIZUMAB. Micromedex.Healthcare Series. DRUGDEX® Evaluations. Accesado www.thomsonhc.com. March 2009



sea posible, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VRS. Los niveles séricos de Palivizumab disminuyen después del bypass cardiopulmonar. Los pacientes sometidos a un bypass cardiopulmonar deben recibir una dosis de Palivizumab lo antes posible después del procedimiento de bypass cardiopulmonar (incluso antes de que se cumpla un mes a partir de la dosis anterior). De ahí en adelante, las dosis se deben administrar mensualmente. Palivizumab se debe administrar en una dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular mediante una técnica aséptica, preferentemente en la cara anterolateral del muslo. Los glúteos no deben ser usados rutinariamente como zona de inyección debido al riesgo de dañar el nervio ciático. Los volúmenes de inyección mayores de 1 mL se deben administrar como dosis dividida.⁶

$$\text{Dosis de Palivizumab por mes (ml)} = \frac{\text{peso del paciente (kg)} \times \text{dosis (15mg/kg)}}{50 \text{ mg/ml de palivizumab}}$$

- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)⁷, La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA)⁸ y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54⁹, actualizado a Marzo 2009, aprueban el uso de Palivizumab 50mg inyectable para la profilaxis de virus respiratorio sincicial en pacientes pediátricos con alto riesgo que incluyen: Niños menores de 6 meses de vida que nacieron prematuramente a las 35 semanas de gestación o menos (con cinco o más semanas de adelanto); niños menores de 2 años que han recibido tratamiento para la displasia broncopulmonar (alteraciones del tejido pulmonar observadas normalmente en niños prematuros) en los últimos 6 meses; niños menores de 2 años que nacieron con una enfermedad cardiaca grave.
- El principio activo Palivizumab 50mg inyectables no está considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud¹⁰, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud¹
- En el Perú, a Febrero 2009, el principio activo Palivizumab 50mg inyectable cuenta con sólo un registro sanitario vigente.¹¹

1.4 EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Palivizumab 50mg Inyectable.
- The IMPact-RSV Study Group 1998. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la profilaxis con Palivizumab, en la reducción de la incidencia de hospitalización debido a la infección del VRS en lactantes con alto riesgo. Este estudio fue realizado en 139 centros de EEUU, Canadá y Gran Bretaña, donde se incluyeron 1502 niños con displasia broncopulmonar (DBP) o prematuros (< 35 semanas) asignados aleatoriamente a tratamiento cada mes por 5 meses con Palivizumab

⁶ SYNAGIS (PALIVIZUMAB) FDA's March 23, 2009 Approved Draft PI

⁷ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁸ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>.

⁹ British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain. Accesado 02/ 2009

¹⁰ World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).

¹¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Mayo 2009



(15mg/kg) o un volumen equivalente de placebo. Los resultados muestran que Palivizumab redujo en un 55% la incidencia de hospitalización en lactantes con alto riesgo enfermos con VRS (4.8% comparado a 10.6% placebo) (RRR 55%; IC95% 38%-72%; $p=0.0004$). La RAR fue 5.8%, y el número necesario a tratar (NNT) fue 17. No hubo diferencia entre los grupos en la tasa de mortalidad (5 en el grupo placebo y 4 en el grupo Palivizumab), sin embargo, el estudio no se impulsó para evaluar mortalidad.¹²

- Feltes T et al. 2003. Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado doble ciego en 1287 niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con palivizumab mensual o placebo. Palivizumab se asoció en el resultado principal con un menor número de hospitalizaciones asociadas a VRS (5,3% frente a 9,7%, con una reducción relativa de 45%), se presenta una RAR de 4.4% con un NNT de 23. Los resultados secundarios fueron menos días de hospitalización que requieren de oxígeno (178 frente a 658, un 73% de reducción) y un menor número total de días de hospitalización (367 frente a 876, un 56% de reducción). Las tasas de mortalidad fueron similares en ambos grupos (3,3% frente a 4,3%).¹³
- Frogel, M. 2008. La vigilancia posterior a la autorización de la licencia indica que las tasas de hospitalización asociadas al VRS entre los lactantes de alto riesgo que reciben palivizumab son similares o inferiores a las tasas de hospitalización asociadas al VRS descritas anteriormente. El Palivizumab Outcomes Registry es un registro prospectivo, observacional que incluyó 19,548 pacientes enrolados durante las 4 estaciones desde 2000/2001 hasta 2003/2004. La tasa de hospitalizaciones por VRS durante las 4 estaciones fue 1,3 % entre los lactantes que recibieron palivizumab durante el año 2000 a 2004.¹⁴
- Wang D. et al 2008. Realizaron una revisión sistemática y evaluación económica, donde concluyen que la profilaxis con Palivizumab es clínicamente efectiva para reducir el riesgo de infección del tracto respiratorio inferior causada por la infección del VRS y que requieren hospitalización en niños con alto riesgo, pero si es utilizado no selectivamente en la población autorizada, el costo-efectividad incremental (CEI) supera las 60,000 libras/Años de vida ajustados a la calidad (AVAC), el doble del umbral considerado como relación calidad-precio en el Reino Unido (UK) (el umbral es aproximadamente 30,000 libras/AVAC). El estudio BrumEE (Birmingham Economic Evaluation) muestra que la profilaxis con palivizumab puede ser rentable (sobre la base de un umbral de 30.000 libras /AVAC, pero el umbral para tomar decisiones puede variar, particularmente para este grupo de pacientes) para niños con DBP cuando tienen dos o más factores de riesgo. También señalan que la evaluación económica realizada se ve limitada por la calidad y cantidad de los principales datos disponibles y métodos prácticos en lugar de usar métodos sistemáticos para identificar los valores de los parámetros. La investigación futura debe centrarse inicialmente en la revisión sistemática de las principales complicaciones para los subgrupos de pacientes con DBP y las enfermedades cardíacas (por ejemplo, tasas de mortalidad por infección del VRS en niños que no recibieron profilaxis con palivizumab) y después, en la investigación primaria para hacer frente a la importante incertidumbre que siguen existiendo.¹⁵

¹² 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; 102:531-537

¹³ T. Feltes, A. Cabalka, H. Meissner, F. Piazza, D. Carlin, F. Top Jr., E. Connor, H. Sondheimer, for the Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. 2003 *The Journal of Pediatrics*, Volume 143, Issue 4, Pages 532-540

¹⁴ Frogel M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Journal de Perinatologie* (2008) 28, 511-517

¹⁵ Wang D. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008. Vol 12 N° 36.



- Clinical evidence. Bronchiolitis 2006. Concluyen que los recién nacidos prematuros incluidos en los ECA fueron niños menores de 6 meses de edad, que nacieron a las 32 o 35 semanas de gestación. Los niños con displasia broncopulmonar fueron menores de 2 años y que aún reciben tratamiento para este trastorno. El análisis de subgrupos previsto en la revisión encontró que la profilaxis redujo significativamente el ingreso hospitalario en los niños cuyo único factor de riesgo fue la prematuridad (991 niños, o 0,27, IC del 95%: 0,15 a 0,49), y en niños con solo displasia broncopulmonar (1148 niños, o 0,54, IC del 95%: 0,37 a 0,80), pero no en niños con solo comorbilidad cardiaca (471 niños; OR 0,64, IC del 95%: 0,37 a 1,10). Sin embargo, la revisión podría tener carencia de poder para detectar eventuales diferencias en los niños con enfermedad cardiaca. Un análisis de coste-efectividad sugiere que el efecto clínico de palivizumab, cuando se utilizan en todos los niños que cumplen con la autorización para ésta indicación, es pequeña, y sus beneficios pueden ser más clínicamente relevantes en los niños con alto riesgo.¹⁶
- The Scottish intercollegiate Guidelines Network. (SIGN) 2006. Elaboró una guía en bronquiolitis donde concluyen que palivizumab en infantes pretermino y pacientes con cardiopatía congénita demostró beneficios, aunque es poco probable que sea costo efectivo (sobre la base de UK ICER de 30,000 libras/AVAC). El potencial beneficio clínico para un paciente es limitado. Palivizumab previene la admisión al hospital de muchos lactantes con VRS, pero no reduce la duración de la estancia o requerimiento de oxígeno para los que son admitidos. Estudios hasta la fecha no han abordado directamente el uso de palivizumab en grupo de infantes de alto riesgo (prematurnidad extrema, enfermedad cardiorrespiratoria compleja). El grupo de desarrollo de la guía considera que palivizumab no puede ser recomendado para uso habitual en los grupos definidos por la Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) como sugiere la evidencia actual, generalmente los beneficios clínicos en estos grupos son limitados. Evidencia hasta la fecha es equívoca y no se puede hacer una recomendación basada en la evidencia. El grupo de desarrollo de la guía considera que palivizumab puede ser usado apropiadamente en individuos menores de 12 meses de edad con comorbilidad significativa (definido como prematuridad extrema, enfermedad cardiaca congénita no cianótica e inmunodeficiencia) donde el riesgo de una grave secuela debido a la IVRS puede llevar a consecuencias inmediatas y prolongadas.¹⁷

1.5 SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda en la literatura científica nacional e internacional en diferentes bases de datos (Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, entre otras), se encontró la siguiente información sobre la seguridad de Palivizumab Inyectable.
- The Impact–RSV Study Group. Los resultados generales de eventos adversos fueron similares en ambos grupos (10% en el grupo placebo y 11% en el grupo de Palivizumab). Se observaron reacciones en el sitio de inyección (1.8% placebo vs 2.7% palivizumab), la reacción mas frecuente fue eritema leve y transitoria, elevación leve o moderada de la enzima aspartato aminotransferasa (1.6% placebo vs 3.6% palivizumab) y de alanina aminotransferasa (2.0% y 2.3% respectivamente).¹²
- Reacciones adversas: Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en los ensayos de prevención en pediatría fueron similares en los grupos placebo y

¹⁶ Lozano JM. Bronchiolitis. BMJ Clinical Evidence.2006.

¹⁷ Bronchiolitis in children 91 A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines network (SIGN) 2006. www.sign.ac.uk



palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de gravedad leve o moderada. Los datos proceden de ensayos realizados en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes con cardiopatía congénita. Las RAM, con relación causal al menos posible con palivizumab, tanto clínicas como anomalías en las pruebas de laboratorio, se enumeran clasificadas por sistemas y órganos, y frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). (Tablas 1 y 2).¹⁸

Tabla 1
Reacciones adversas en ensayos clínicos de prevención en prematuros y niños con displasia broncopulmonar

Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de AST Aumento de ALT Test de función hepática anormal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Sibilancias Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción/rash
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección vírica Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre Reacción en el punto de inyección
	Poco frecuentes	Dolor
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Nerviosismo

Tabla 2
Reacciones adversas en el ensayo clínico de prevención en niños con cardiopatía congénita

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia Hipercinesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos Diarrea Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción/rash Eccema
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior Gastroenteritis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hemorragia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre Reacción en el punto de inyección
	Poco frecuentes	Astenia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Nerviosismo

- UPTODATE 2008. Raros casos de reacciones graves de hipersensibilidad se han descrito después de una dosis inicial, así como después de una reexposición. En dos estudios evaluaron la seguridad de palivizumab durante dos estaciones consecutivas, no fueron reportados serios eventos adversos. Sólo 1 de 118 niños tuvieron un aumento

¹⁸ SYNAGIS (PALIVIZUMAB) EMEA EU/1/99/117/002, Approved 2004. <http://www.emea.europa.eu>



significativo de anticuerpos antipalivizumab y la respuesta de los anticuerpos disminuyeron con la continuación de la dosis. El desarrollo de VRS resistente a palivizumab es otro efecto adverso potencial, aunque en un estudio de 458 infantes tratados con palivizumab no se han detectado mutaciones.¹⁵

- Palivizumab en el embarazo está considerado como categoría C, según la FDA. Estudios realizados en animales revelaron efectos adversos en el feto (teratogénico u otros) .No hay datos con el uso de palivizumab en mujeres embarazadas, ni durante la lactancia. Porque palivizumab no está indicado para su uso en adultos.⁵

1.6 COSTOS

- La profilaxis con palivizumab es 15mg/kg/5 dosis en niños y el costo de una ampolla de palivizumab 50mg x 1ml es de 3,123.75¹⁹.

Prematuros nacidos ente las 29 y 32 semanas de gestación

- Coste tratamiento: Si consideramos que un niño prematuro de 6 meses al inicio del tratamiento pesa 3kg, se observa en el análisis que el costo de la 1ra dosis sería S/ 2,811.38 y el costo total del tratamiento de S/ 23,428.14, considerando que se está aprovechando en su totalidad la dosis del vial.
- Coste efectividad: En el estudio IMPact-RSV el NNT fue 17, es decir que necesitan ser tratados 17 niños a fin de evitar una hospitalización relacionada con el VRS. Dado el costo de la profilaxis, se estima que se necesitarían S/ 398,278.38 a fin de evitar una hospitalización.

$$17 \times S/ 23,428.14 = S/ 398,278.38$$

Niños prematuros de 6 meses o <	Dosis (ml) = $\frac{\text{peso (kg)} \times \text{dosis (15mg/kg)}}{50 \text{ mg/ml de palivizumab}}$	Dosis(ml) x costo S/.	
1ra dosis 3kg	0.9 ml	2,811.38	
2da dosis 4kg	1.2 ml	3,748.50	
3ra dosis 5kg	1.5 ml	4,685.63	
4ta dosis 6kg	1.8 ml	5,622.75	
5ta dosis 7kg	2.1 ml	6,559.88	23,428.14

Lactantes y niños con Displasia Broncopulmonar

- Coste tratamiento: Si consideramos que un niño de 2 años o menos al inicio de la profilaxis pesa 10kg, se observa en el análisis que el costo de la 1ra dosis sería S/ 9,371.25 y el costo total del tratamiento de S/ 49,292.79, considerando que se está aprovechando en su totalidad la dosis del vial.
- Coste efectividad: En el estudio IMPact-RSV el NNT fue 17. Dado el costo de la profilaxis, se estima que se necesitarían S/ 837,977.43 a fin de evitar una hospitalización.

$$17 \times S/ 49,292.79 = S/ 837,977.43$$

¹⁹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de Noviembre 2008



Niños de 2 años o menos con DBP	Dosis (ml) = $\frac{\text{peso (kg)} \times \text{dosis (15mg/kg)}}{50 \text{ mg/ml de palivizumab}}$	Dosis(ml) x costo S/	
1ra dosis 10kg	3 ml	9,371.25	
2da dosis 10,2kg	3.06 ml	9558.68	
3ra dosis 10,6kg	3.18 ml	9,933.53	
4ta dosis 10,8kg	3.24 ml	10,120.95	
5ta dosis 11kg	3.3 ml	10,308.38	49,292.79

- Cabe mencionar que para el análisis de costos sólo se está considerando el costo del medicamento y refleja la eficiencia en óptimas condiciones controladas de prueba (por ejemplo, una buena adherencia, seguimiento y supervisión) y no se está considerando los costos de administración y otros, que resultaría en un aumento de los costos.

1.7 RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES E INSTITUCIONES

- American Academy of Pediatrics (AAP) 2006. Recomienda que se considere inmunoprofilaxis para determinados grupos de niños que se encuentren en grave riesgo de infección del VRS. Estos incluyen los lactantes y niños pequeños con DBP, prematuros y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Además de estas condiciones, los factores que pueden influir en la decisión de administrar la inmunoprofilaxis es la presencia de otras condiciones que predisponen a la enfermedad respiratoria (por ejemplo, enfermedad neurológica), la distancia y la disponibilidad de la atención hospitalaria por enfermedad respiratoria grave, dificultades logísticas de la administración mensual y el costo.^{20,5,21}
 - Displasia broncopulmonar: Palivizumab debe administrarse a lactantes y niños menores de 2 años de edad con DBP que han requerido tratamiento médico para su enfermedad pulmonar dentro de los seis meses de la temporada del VRS previsto.
 - Cardiopatía congénita. Palivizumab debe administrarse a lactantes y niños menores de 2 años de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa con o sin cianosis. Las decisiones deben tomarse sobre la base del grado de compromiso cardiovascular. Los lactantes en ésta categoría que requieren bypass cardíaco durante la estación del VRS, pueden recibir una dosis de palivizumab postoperatoria tan pronto como sea médicamente estable porque la concentración de Palivizumab en suero disminuye en más del 50% después del bypass cardíaco.
 - Prematuridad: Palivizumab debe administrarse a niños menores de 1 año de edad que nacieron en ≤ 28 semanas de gestación y los lactantes menores de 6 meses de edad que nacieron entre las 29 y 32 semanas de gestación, sobre todo si tienen factores adicionales de riesgo del VRS, como la asistencia a guarderías o hermanos en edad escolar. Los riesgos, beneficios y el costo de Palivizumab para niños entre las 32 y 35 semanas debe considerarse cuidadosamente.

²⁰ Frederick E. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. UPTODATE . Last literature review for version 16.3: 2008. www.uptodate.com

²¹American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Pickering, LK (ED), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006.p.560



- La Canadian Pediatric Society (CPC). Recomienda que palivizumab debe ser considerado para niños con alto riesgo; como los niños con enfermedad broncopulmonar, y los niños nacidos en ≤ 32 semanas de gestación. Los niños nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional no pueden ser considerados de alto riesgo para la hospitalización por VRS y teniendo en cuenta los costes de palivizumab, estos lactantes deberían ser evaluados por otros factores de riesgo, ya que no puede ser necesario el uso de palivizumab. Palivizumab es una opción costosa, pero ha demostrado ser eficaz para ciertos grupos de lactantes y niños.²²

1.8 RECOMENDACIONES DE DIGEMID

- El Comité farmacológico institucional debe redactar un protocolo con estratificación del riesgo y criterios de indicación según las características propias de la población que cubre el Instituto Nacional Materno Perinatal (incidencia de enfermedad por VRS y de ingresos por este motivo en INMP, y relacionado con edad gestacional).
- Restringir la profilaxis a los pacientes de muy alto riesgo.
- Los criterios de indicación deberían basarse en las tasas de ingreso hospitalario y de ingreso en UCI, sobre datos retrospectivos del INMP.
- Implementar una vigilancia intensiva y a largo plazo en el uso de este medicamento por parte del comité farmacológico de farmacovigilancia.
- Asignar a un médico neonatólogo responsable del monitoreo y vigilancia de pacientes que reciben palivizumab.

2. CONCLUSIONES

- Palivizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra un epítotope del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincicial (VRS). Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos A y B, del VRS.
- Existe limitada evidencia de calidad sobre la eficacia y seguridad de palivizumab, sin embargo los estudios de calidad encontrados son convincentes. La principal preocupación sobre el uso de este fármaco consiste en su alto coste de adquisición y evaluación del grupo de pacientes que se beneficiarían de la profilaxis.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Palivizumab 50mg inyectable, **se encuentra justificada**, única y exclusivamente en la profilaxis de la infección por VRS en pacientes pediátricos con alto riesgo que incluyen prematuros ≤ 28 semanas de gestación, lactantes con displasia broncopulmonar y lactantes con cardiopatía congénita, bajo protocolo de tratamiento y administración.
- En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, con el fin de promover el uso adecuado de palivizumab, solicita al Comité Farmacológico del Instituto Materno Perinatal, la presentación de:

²² Canadian Agency for Drugs Technologies in Health. (HTA) Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. March 2007.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

1. Datos del Instituto Nacional Materno Perinatal en relación a los casos que requieren la utilización de Palivizumab.
2. Protocolo de tratamiento (utilización de Palivizumab) del Instituto Nacional Materno Perinatal aprobado por el Comité Farmacológico.
3. Protocolo de administración para Palivizumab que garantice la totalidad de uso del contenido de los viales.
4. El nombre del especialista (neonatólogo) responsable de la coordinación.

Lima, 01 de Junio 2009

SVL/JGM/jgm