



## INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Palivizumab 50mg polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRSI) en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatos nacido con 28 semanas o menos de edad gestacional o con peso al nacer de 1000g con o sin displasia broncopulmonar (DBP).</li> <li>• Neonatos de 29 a 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacer menor de 1500g con DBP y 3 meses o menos de edad corregida al inicio de la inmunoprofilaxis.</li> </ul>
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional Materno Perinatal.
<b>Número de casos anuales:</b>	-----

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Palivizumab
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Palivizumab 50mg polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 registro sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Setiembre 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Setiembre 2015.

### III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

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).<sup>3</sup>

La infección por VRS es la única causa importante de enfermedad respiratoria grave en infantes y niños pequeños y la mayor causa de bronquiolitis infantil, es la causa más frecuente de hospitalizaciones de infantes y niños en los países industrializados. En los E.E.U.U. solamente 85,000 a 144,000 infantes con infección por VRS se hospitalizan anualmente, resultando en 20% a 25% de casos de neumonía y hasta 70% de casos de bronquiolitis.<sup>4</sup>

En un estudio realizado en cuatro hospitales de Perú en bebés con un peso al nacer  $\leq 1,500\text{g}$  seguidos desde la salida del hospital hasta el año de edad para determinar la incidencia de hospitalizaciones por el VRS (Enrolaron 222 bebés: 48 con un peso al nacer  $< 1,000\text{g}$  y 174 con un peso al nacer de  $1,000\text{-}1,500\text{g}$ ), dieron como resultado que la incidencia de infecciones respiratorias durante el 1er año de vida fue 5.7 episodios/niño al año. La incidencia de infecciones respiratorias por VRS que requirieron manejo en la sala de emergencia fue 103.9 por 1,000 niños – año, y la incidencia de hospitalizaciones por VRS fue 116.2 por 1,000 niños-año (244.90 en bebés con un peso al nacer  $< 1,000\text{g}$  y 88.9 en bebés con un peso entre  $1,000\text{-}1,500\text{g}$ ;  $P < 0.05$ ).<sup>5</sup>

La carga mundial de enfermedad por VRS se estima en 64 Millones de casos y 160 000 muertes cada año.<sup>4</sup>

El VRS 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 VRS 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 VRS no causa una enfermedad grave. En la mayoría de los pacientes de más de tres años de edad, el VRS 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 VRS dura generalmente 7 a 14 días, pero en algunos casos puede durar hasta tres semanas. Los niños que son hospitalizados con enfermedad de las vías respiratorias inferiores generalmente pasan cinco a siete días en el hospital (Izenberg 2003).<sup>3</sup>

Cuando el VRS 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;

<sup>3</sup> Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-ReyesMX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.

<sup>4</sup> World Health Organization. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). [http://apps.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index3.html](http://apps.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html)

<sup>5</sup> Ochoa T. et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Pre-Mature Infants in Lima, Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 91(5), 2014, pp. 1029-1034

Krilov 2004). Si el VRS 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.<sup>3</sup>

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).<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

No existe tratamiento curativo para la infección por VRS. 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).<sup>3</sup>

La prevención de la infección por VRS conlleva a la disminución de la exposición al VRS y la disminución del riesgo de adquisición de la infección y/o el desarrollo de la enfermedad en caso de exposición. Las estrategias para disminuir la exposición y/o el riesgo de adquisición incluye:<sup>6</sup>

- Evitar la exposición al tabaco u otro humo.
- Restringir la participación en el cuidado de niños durante la temporada de VRS de lactantes de alto riesgo (si es posible)
- El lavado de manos en todos los ámbitos, sobre todo cuando los lactantes de alto riesgo están en riesgo de exposición a las infecciones de las vías respiratorias de los hermanos mayores.
- Practicar la higiene de la tos.

<sup>6</sup> Barr, FE; Edwards MS; Torchia MM. Respiratory syncytial virus infection: Prevención. . UpToDate®. (Last updated: Sep.1.2015) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Infecciones Nosocomiales – El VRS es altamente contagioso y puede causar graves infecciones nosocomiales. La intensidad de las precauciones de control de infección debe ser determinada por el escenario. El diagnóstico rápido de la infección por VRS es esencial para las medidas de la institución para prevenir la infección nosocomial de pacientes de alto riesgo, incluyendo aquellos con enfermedad pulmonar o cardíaca congénita, los que recibieron trasplante de pulmón y de médula ósea, y los adultos mayores frágiles con múltiples condiciones subyacentes.<sup>6</sup>

El lavado de manos y el uso adecuado de guantes son probablemente las medidas de control de infecciones más importantes, pero las precauciones de contacto, incluyendo mascarilla, protección para los ojos y batas desechables para proveedores de atención médica, deben ser usadas cuando exista la posibilidad de exposición a aerosoles de secreciones respiratorias infecciosas.<sup>6</sup>

El aislamiento de pacientes en habitaciones privadas o en habitaciones con otros pacientes infectados por el VRS (cohortes de pacientes), y limitado transporte de pacientes desde sus habitaciones también son recomendados. Durante los brotes, el personal que atiende a los pacientes infectados por el VRS debe ser restringido de atender a los pacientes no infectados tan a menudo como sea posible. La inmunoprofilaxis con palivizumab, no se recomienda para la prevención de VRS nosocomial.<sup>6</sup>

El personal de salud debe tener la educación continua sobre los síntomas, epidemiología, diagnóstico y transmisión de VRS. El personal de salud y los visitantes con infecciones de las vías respiratorias superiores deben ser restringidos del contacto con pacientes de alto riesgo tanto como sea práctico, especialmente durante los meses de transmisión pico del VRS.<sup>6</sup>

#### IV. Inmunoprofilaxis

##### Sumarios

UpToDate: *Resiratory syncitial virus infection: Prevención*<sup>7</sup>. Los autores indican que sus recomendaciones son consistentes con las de la guía actualizada para la profilaxis de palivizumab de la American Academy of Pediatrics (AAP) del 2014. Sugieren en

Displasia broncopulmonar - la profilaxis con palivizumab en bebés menores de un año con displasia broncopulmonar (es decir, nacidos <32 semanas de gestación y oxígeno suplementario requerido para los primeros 28 días después del parto) y niños menores de dos años con displasia broncopulmonar que requirieron tratamiento médico (por ejemplo, oxígeno suplementario, glucocorticoides, diuréticos) para su enfermedad pulmonar dentro de los seis meses siguientes a la temporada del VRS anticipado.

En el análisis de subgrupos de un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó palivizumab y placebo en niños con displasia broncopulmonar o prematuros ( $\leq 35$  semanas de gestación), palivizumab disminuyó la tasa de hospitalización en 762 bebés con displasia broncopulmonar (7,9 frente a 12,8 por ciento).

Prematuridad sin displasia broncopulmonar:- Recomendaciones para la profilaxis con palivizumab entre los lactantes prematuros sin displasia broncopulmonar (DBP) depende del grado de prematuridad:

- Sugieren administrar palivizumab a lactantes prematuros sin DBP que nacieron en  $\leq 28$  semanas, 6 días de gestación y son menores de 12 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS.

<sup>7</sup> Barr,FE; Edwards MS; Torchia MM. Resiratory syncitial virus infection: Prevención. . UpToDate®. (Last updated: Sep.1.2015) [Internet]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

- No sugieren palivizumab para recién nacidos prematuros sin DBP que nacieron en  $\geq 29$  semanas de gestación y no tienen otros factores de riesgo para el VRS grave (por ejemplo, enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa; trastornos neuromusculares).

Los estudios publicados no proporcionan un umbral claro de la prematuridad para los que los beneficios de palivizumab son definitivos. En el análisis de subgrupos de un ensayo aleatorizado multicéntrico que comparó palivizumab y placebo en niños con prematuridad ( $\leq 35$  semanas de gestación) o displasia broncopulmonar, palivizumab disminuyó la tasa de hospitalización en 740 recién nacidos con prematuridad sin DBP (1,8% vs a 8,1%) (The IMpactRSV study Group); su posterior análisis de subgrupos según la edad gestacional no se realizó. Sin embargo, los siguientes estudios de cohortes (Winterstein 2013, Hall 2013, Stevens 2000, Gijtenbeek 2015) y basados en la población sugieren que el riesgo de hospitalización por VRS en los lactantes nacidos a  $< 29$  semanas de gestación es de dos a cuatro veces mayor que en recién nacidos a término, pero el riesgo de hospitalización por VRS en los lactantes nacidos a  $\geq 32$  semanas de gestación es similar a la de recién nacidos a término. Otros factores de riesgo pueden ser considerados para los niños nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación. Estos incluyen la edad joven (por ejemplo,  $< 4$  meses) durante la temporada alta del VRS, y los hermanos mayores.

Aunque palivizumab parece reducir el riesgo de sibilancias recurrentes en los bebés prematuros sin DBP u otras condiciones cardiopulmonares subyacentes, la profilaxis con palivizumab no se recomienda para reducir el riesgo de sibilancias recurrentes o asma en los bebés prematuros sin displasia broncopulmonar

Enfermedad cardíaca congénita: Las decisiones relativas a la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita debe ser individualizada de acuerdo al grado de compromiso cardiovascular y en consulta con el cardiólogo del bebé.

La profilaxis con palivizumab es más probable que sea beneficioso para los niños  $\leq 12$  meses de edad que tienen:

- Enfermedad cardíaca acianótica y están recibiendo medicamento para el control de la insuficiencia cardíaca y requerirá cirugía cardíaca.
- Hipertensión pulmonar moderada a grave.

Los lactantes con cardiopatía congénita que reciben profilaxis con palivizumab y requieren bypass cardíaco durante la temporada del VRS deben recibir una dosis postoperatoria de palivizumab de 15 mg/kg por vía intramuscular tan pronto como estén médicamente estables debido a que la concentración de palivizumab promedio en suero ha sido observado para disminuir en más del 50% después del bypass cardíaco.

Los beneficios de palivizumab para los niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa fueron demostrado en un ensayo multicéntrico aleatorizado que incluyó a 1287 niños menores de dos años.

El palivizumab redujo la hospitalización por VRS confirmado por laboratorio (5,3% vs 9,7%, 45% de reducción, IC95% 23 - 67) y la duración de la hospitalización (57,4 vs 129,0 días por cada 100 niños). En el análisis de subgrupos, palivizumab redujo la hospitalización por VRS en niños con cardiopatías acianótica (5,0% vs 11,8%) y la enfermedad cardíaca cianótica (5,6% vs 7,9%), pero la reducción en los niños con cardiopatía cianótica no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,29$ ).

Estudios observacionales posteriores sugieren que la tasa de hospitalización por VRS en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que no reciben palivizumab es sólo del 2% al 3%, que es menor que en los que recibieron placebo en el ensayo aleatorio (9,7%). A medida que la hospitalización por VRS en niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que no recibe palivizumab disminuye, el número de los pacientes que necesitan ser tratados para evitar un aumento de hospitalización incrementa, así como la tasa costo-beneficio.

## Guías de Práctica Clínica

La American Academy of Pediatrics (AAP)<sup>8</sup> (2014) recomienda Palivizumab

- 15 mg/kg intramuscular una vez al mes para prevenir, durante la temporada del virus respiratorio sincitial (VRS) (Empieza el 1 de noviembre en la mayor parte de Estados Unidos)
  - Máximo de 5 dosis recomendada
  - Los bebés nacidos que califiquen durante la temporada del VRS pueden requerir menos dosis.
  - Proporcionar dosis postoperatorias adicional inmediatamente después del bypass cardiopulmonar o en la conclusión de la oxigenación por membrana extracorpórea en los bebés que califiquen con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa
- indicaciones de profilaxis con palivizumab
  - Lactantes prematuros sin comorbilidades
    - Los bebés nacidos menos de 29 semanas 0 días de gestación (por la primera temporada del VRS empezar en cualquier momento durante los primeros 12 meses de vida)
    - Para los bebés nacidos durante la temporada del VRS, se necesitarán menos de 5 dosis mensuales.
  - Lactantes con enfermedad pulmonar crónica (EPC)
    - Considerar la profilaxis durante el primer año de vida para los lactantes con EPC del prematuro (nacido <32 semanas de gestación y que requieren >21% de oxígeno al menos durante los primeros 28 días de vida)
    - Lactantes 12-24 meses de edad con EPC del prematuro que continúan requerir oxígeno suplementario, la terapia con esteroides crónico o tratamiento broncodilatador dentro de los 6 meses del inicio de la segunda temporada de VRS
  - Lactantes ≤ 12 meses de edad con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa incluyendo pacientes con
    - Enfermedad cardíaca acianótica recibiendo medicamentos para el control de la insuficiencia cardíaca y que requieren cirugía cardíaca
    - Hipertensión pulmonar moderada a grave.
    - Enfermedad cardíaca cianótica (decisión tomada en consulta con un cardiólogo pediatra)
- Otras poblaciones en las que palivizumab se puede considerar
  - Los niños de menos de 2 años de edad que se someten a trasplante cardíaco durante la temporada de VRS.
  - Lactantes con enfermedad neuromuscular o anomalía congénita que compromete el manejo de secreciones respiratorias.
  - Los niños menores de 2 años de edad que están severamente inmunocomprometidos durante la temporada de VRS.
  - Los lactantes con fibrosis quística con evidencia clínica de la EPC y / o compromiso nutricional en el primer año de vida.
  - Los niños menores de 2 años de edad con fibrosis quística y manifestaciones de enfermedad pulmonar grave (hospitalización previa por exacerbación pulmonar en el primer año de vida o anormal en una radiografía de tórax o tomografía computarizada) o el peso para la talla < percentil 10

---

<sup>8</sup> American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and Young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014; 134:415.

Sociedad española de Neonatología (SEN)<sup>9</sup> (2010). Recomienda la profilaxis con palivizumab en prematuros de 32 a 35 semanas cuando estén presentes los 2 factores de riesgo mayores (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma; tener al menos un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma). Esta recomendación es muy parecida a la publicada por la American Academy of Pediatrics (AAP) en el 2009, con las únicas diferencias que en el primer criterio mayor de la SEN el punto de corte son 10 semanas mientras que para la AAP son 12 semanas, y que en el segundo criterio mayor la SEN acepta "hermano en edad escolar" hasta cumplir los 14 años y la AAP solo hasta los 5 años. También se considera recomendable la profilaxis con palivizumab cuando estén presentes un factor mayor y 2 factores menores los 2 factores menores son: antecedente de tabaquismo materno durante la gestación; sexo varón). La necesidad de optimizar los recursos económicos recomienda utilizar estrategias preventivas como la descrita u otros modelos desarrollados con estos fines.

### **Palivizumab**<sup>10,11</sup>

Palivizumab, es un anticuerpo monoclonal (IgG<sub>1k</sub>) humanizado, producido por la técnica del DNA recombinante, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (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.

Se ha demostrado que concentraciones séricas de palivizumab alrededor de 30 microgramos/ml producen una reducción del 99% de la replicación pulmonar del VRS en el modelo de la rata cañera o rata del algodón.

### **Inmunogenicidad**

Se detectaron anticuerpos a palivizumab aproximadamente en el 1% de los pacientes en el ensayo IMPACT-VRS durante el primer ciclo del tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron bajos y transitorios, ya que la situación se resolvió a pesar del uso continuado (primera y segunda estación) y no se pudieron detectar en 55 de 56 lactantes durante la segunda estación (incluyendo 2 casos con anticuerpos durante la primera estación). No se estudió la inmunogenicidad en el ensayo clínico de cardiopatía congénita. Se evaluaron los anticuerpos a Palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes (en estos estudios se incluyeron niños nacidos en la semana 35 de gestación o menos y con 6 meses de edad o menos o con 24 meses de edad o menos con displasia broncopulmonar, o con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa) y se observaron en el 0%-1.5% de los pacientes en diferentes momentos del estudio. No se observó una asociación entre la presencia de anticuerpos y los efectos adversos. Por tanto, la respuesta de anticuerpos anti-fármaco parece no tener relevancia clínica.

### **Posología**

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.

Cada vial contiene 50 mg de palivizumab, cuando se reconstituye según las instrucciones la concentración final es de 100 mg/ml de palivizumab. El volumen de palivizumab (expresado en ml) que debe administrarse una vez al mes se calcula multiplicando el peso del paciente (en kg) por 0,15.

<sup>9</sup> Figueras, J. et al. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32<sup>1</sup> a 35<sup>0</sup> semanas de gestación. An Pediatr (Barc). 2010;73(2):98.e1-98.e4

<sup>10</sup> Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de SYNAGIS® (palivizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

<sup>11</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de SYNAGIS® (palivizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

La primera dosis debe administrarse antes del inicio de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VRS. No se ha establecido la eficacia de palivizumab a dosis diferentes de 15 mg por kg o en administraciones que difieran de la mensual durante la estación del VRS.

La mayor experiencia clínica, incluyendo los ensayos clínicos en fase III con palivizumab, se ha obtenido con 5 inyecciones durante una estación. Se dispone de datos, aunque escasos, administrando más de 5 dosis, por lo tanto el beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido.

Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando palivizumab mensual durante toda la estación a los niños hospitalizados con VRS que ya lo estén recibiendo.

Para los niños sometidos a bypass cardiaco, se recomienda que tan pronto como se recuperen de la intervención quirúrgica se administre una inyección de palivizumab de 15 mg/kg de peso corporal para asegurar que se alcanzan niveles plasmáticos adecuados de palivizumab. En niños en que persista un alto riesgo de enfermedad por VRS, las dosis posteriores deben seguir administrándose mensualmente durante el resto de la estación de VRS.

#### Forma de administración

Palivizumab se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe utilizarse rutinariamente como lugar de inyección ya que se puede dañar el nervio ciático. La administración de la inyección se debe realizar utilizando la técnica aséptica estándar.

Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml se deben administrar dividiendo la dosis.

### **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

Andabaka et al. 2013<sup>12</sup>. (Basado en una revisión Cochrane). Realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron 7 ensayos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de palivizumab en 11,096 bebés prematuros y niños en riesgo por el virus respiratorio sincitial (VSR). Ninguno de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) incluidos se realizaron en niños con inmunodeficiencia, enfermedad neuromuscular crónica o anomalías congénitas. Todos los pacientes fueron seguidos durante 150 días.

#### Comparando palivizumab (15 mg/kg mensualmente) con el placebo:

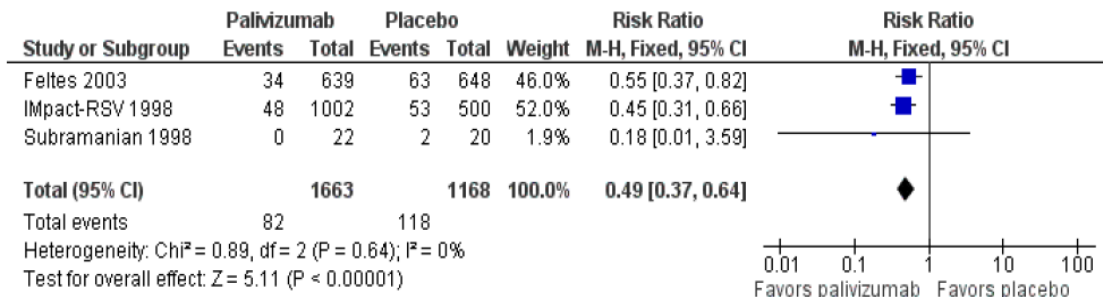
Se Incluyeron tres (ECA) con un total de 2831 pacientes, que fueron bebés prematuros y menores de seis meses de edad, o menores de dos años con displasia broncopulmonar (IMPACT-RSV 1998; Subramanian 1998), o fueron menores de dos años de edad con una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (Feltus 2,003).

- Palivizumab se asoció con
  - Reducción de las hospitalizaciones (riesgo relativo [RR] 0,49; IC95% 0,37 a 0,64) en el análisis de 3 ensayos con 2.831 bebés, incluyendo 2 ensayos de alta calidad.
  - Reducción de las admisiones en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (RR 0,5, IC 95% 0,3 a 0,81) en el análisis de 2 ensayos de alta calidad con 2.789 bebés.
- No hubo diferencias significativas en la mortalidad (RR 0.69, 95% CI 0.42 to 1.15), la ventilación mecánica, o eventos adversos graves relacionados al medicamento.

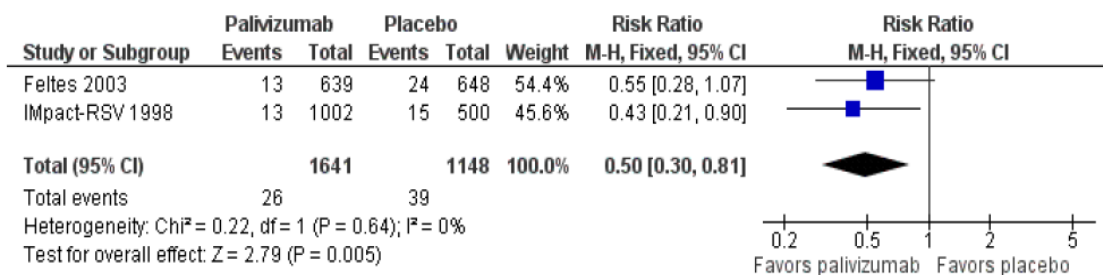
<sup>12</sup> Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-ReyesMX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.



**Figure 1. Forest plot of comparison: I Palivizumab versus placebo, outcome: I.1 Hospitalisation for RSV infection.**



**Figure 2. Forest plot of comparison: I Palivizumab versus placebo, outcome: I.4 Admission to ICU.**



Comparando palivizumab con motavizumab (15 mg / kg al mes) (4 estudios)

- Motavizumab fue rechazado para la concesión de licencias por la FDA debido a preocupaciones de seguridad (eventos adversos de hipersensibilidad no fatal). En diciembre de 2010, la compañía anunció que había dejado de seguir desarrollando motavizumab para la profilaxis de la enfermedad por VRS grave.

Maarten et al.<sup>13</sup> 2013 (Estudio MAKI) Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con el objetivo de investigar la causa potencial de la infección del VRS en la patogénesis de las sibilancias durante los primeros años de vida usando palivizumab contra el VRS. Se seleccionaron 429 recién nacidos prematuros sanos (edad gestacional 33-35 semanas) ≤ 6 meses de edad asignados al azar a palivizumab de 15 mg / kg de inyección frente a placebo una vez al mes durante la temporada del virus respiratorio sincitial (invierno). La mediana dosis administrada fue 4 y la mediana de seguimiento de 10 meses.

Comparando palivizumab frente a placebo:

- Sibilancias recurrentes (definida como ≥ 3 episodios) en el 11,2% frente al 20,9% (p = 0,005; NNT 10).
- Hospitalización relacionada con el virus respiratorio sincitial en el 0,9% frente a 5,1% (p = 0,01; NNT 24).
- Hospitalización por cualquier motivo en el 12,6% frente al 21,9% (p = 0,04; NNT 11).
- El uso de broncodilatadores en 13% vs. 23% (p <0,001; NNT 10).

<sup>13</sup> Maarten O., et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants N Engl J Med 2013;3 68:1791-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1211917

Feltes T et al. 2003.<sup>14</sup> Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado doble ciego con el objetivo de evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia de palivizumab en niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa. Se incluyeron 1287 niños (promedio de edad: 6.8 meses para palivizumab y 6.5 para placebo, la edad gestacional fueron 38.5 semanas ambos grupos) con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con palivizumab mensual o placebo. El estudio se llevó a cabo durante 4 temporadas de VRS consecutivos, desde 1998 hasta 2002. Cada niño participó sólo durante una temporada. 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%).<sup>15</sup>

**Table II. Analysis of incidence of RSV hospitalization**

	Palivizumab (n = 639)	Placebo (n = 648)	Relative reduction (95% CI)	P value*
Primary end point analysis <sup>†</sup>	34 (5.3%)	63 (9.7%)	45% (23, 67)	.003
Kaplan-Meier analysis <sup>‡</sup>	34 (5.3%)	63 (9.7%)	45% (23, 67)	.003
Sensitivity analyses				
Inclusion of no antigen test <sup>§  </sup>	35 (5.5%)	63 (9.7%)	43% (20, 66)	.004
Inclusion of noncompleters <sup>§¶</sup>	37 (5.8%)	65 (10.0%)	42% (19, 65)	.005
Inclusion of nonprotocol RSV testing <sup>**</sup>	35 (5.5%)	65 (10.0%)	45% (23, 67)	.002

\*P value was obtained from Fisher exact test.  
<sup>†</sup>Children with more than one RSV hospitalization were counted only once. Two children (1 in each treatment group) died in the ER from RSV bronchiolitis and, by convention, were counted as end points.  
<sup>‡</sup>Kaplan-Meier estimate of the proportion with RSV hospitalization at 150 days. Deaths before RSV hospitalization, withdrawals, and lost events were treated as censored. For the 2 children who died in the ER from RSV bronchiolitis, total days on study were used for the analysis.  
<sup>§</sup>Events were added to each treatment group in proportion to the number of children who would have had a RSV hospitalization if the proportion hospitalized was equal to that of the other treatment group (n × 0.097 events added for palivizumab; n × 0.053 events added for placebo).  
<sup>||</sup>Proportional adjustments made for the number of children (14 palivizumab; 9 placebo) who had no endpoint and who had a hospitalization for an acute cardiorespiratory illness with evidence of respiratory infection (coryza, fever, apnea), without alternative etiology and with no RSV antigen test done (or negative test and done outside the protocol-specified window).  
<sup>¶</sup>Proportional adjustments made for the number of children (28 palivizumab; 29 placebo) who stopped follow-up before day 150 and who had no endpoint through the last follow-up visit.  
<sup>\*\*</sup>Three children (1 palivizumab, 2 placebo) who were hospitalized with virologic evidence of RSV lower respiratory tract infection but did not meet the protocol-specified case definition were added.

The Impact-RSV Study Group 1998.<sup>16</sup> El objetivo del estudio fue determinar la seguridad y eficacia 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. Durante la temporada del VRS desde 1996 a 1997, se incluyeron 1502 niños con prematuridad (< 35 semanas de gestación y menos de 6 meses de edad) o niños de menores de 24 meses y que tenían un diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar (DBP) que requiere tratamiento médico continuo. Los niños fueron asignados aleatoriamente a tratamiento cada mes por 5 meses con Palivizumab (15mg/kg) o un volumen equivalente de placebo. Los resultados mostraron que Palivizumab redujo en un 55% la incidencia de hospitalización en lactantes con alto riesgo debido a VRS (10.6% placebo vs 4.8% palivizumab) (RRR 55%; IC95% 38%-72%; p=0.0004). La RAR fue 5.8%, y el número necesario a tratar (NNT) fue 17.

- Hospitalización debido a VRS en niños con prematuridad en 1.8% con palivizumab vs 8.1% con placebo (p<0.001, NNT 16)

<sup>14</sup> T. Feltes, A. Cabalka, H. Meissner, F. Piazza, D. Carlin, F. Top Jr., E. Connor, H. Sondheimer, for the Cardiac Synagis Study Gro 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

<sup>15</sup> T. Feltes, A. Cabalka, H. Meissner, F. Piazza, D. Carlin, F. Top Jr., E. Connor, H. Sondheimer, for the Cardiac Synagis Study Gro 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

<sup>16</sup> The Impact-RSV Study Group. 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

- Hospitalización debido a VRS en niños con BDP en 7.9% con palivizumab vs 12.8% con placebo (p = 0.04, NNT 20)

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.

TABLE 2. Summary of Analysis of RSV Hospitalization

	Placebo	Palivizumab	% Reduction (95% CI)	P Value
Primary analysis (incidence of RSV hospitalizations)*	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Alternative analysis (Kaplan-Meiert)	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Sensitivity analyses				
Dropout before 150 days and no endpoint‡	53/500 (10.6%)	49/1002 (4.9%)	55% (38, 72)	<.001
Respiratory hospitalization but no RSV test done§	56/500 (11.2%)	54/1002 (5.4%)	52% (35, 69)	<.001
Primary inclusion populations				
Premature (no BPD)	19/234 (8.1%)	9/506 (1.8%)	78% (66, 90)	<.001
BPD	34/266 (12.8%)	39/496 (7.9%)	39%‡ (20, 58)	.038

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; CI, confidence interval; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

\* Fisher's exact test.

† Kaplan-Meier estimate of the proportion at 150 days. Deaths before RSV hospitalization, withdrawals, and lost events were treated as censored.

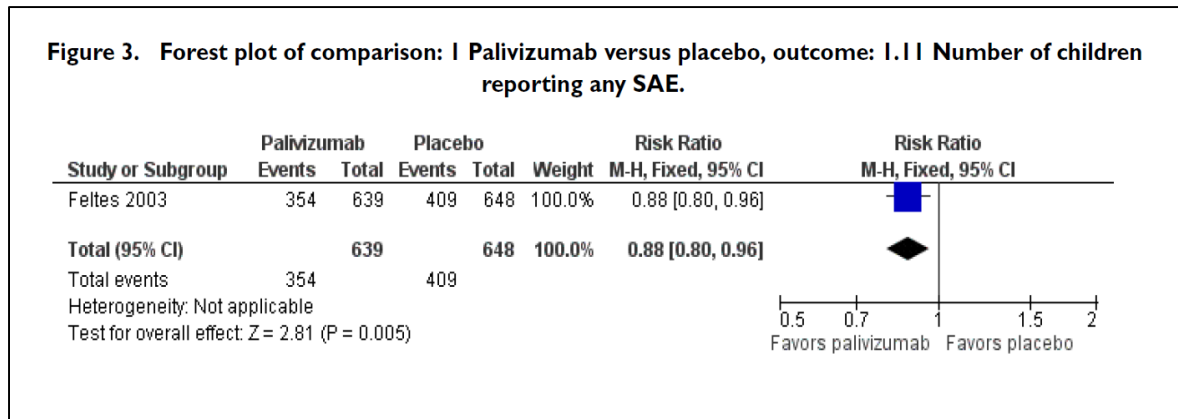
‡ The number of children who stopped follow-up before day 150 and had no endpoint through the last follow-up visit and would have been hospitalized if the proportion hospitalized was equal to that of the other treatment group added to observed incidence of RSV hospitalization. For placebo 5 children  $\times$  0.048 (RSV hospitalization rate in palivizumab group) = 0.24 (0 added events); for palivizumab 11 children  $\times$  0.106 (RSV hospitalization in placebo) = 1.17 (1 added event).

§ Number of children with respiratory hospitalizations and evidence of infection (coryza, fever) who had no alternative etiology added to observed incidence of RSV hospitalization. Three no antigen respiratory hospitalizations (0.6%) in the placebo group and 6 (0.6%) in the palivizumab group.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Andabaka et al. 2013<sup>17</sup>. (Basado en una revisión Cochrane). En general, la tasa de eventos adversos (EA) y eventos adversos serios (EAS) fueron consistentes con las condiciones médicas subyacentes en la población de alto riesgo. La proporción de niños con cualquier EA fue similar entre los dos grupos (RR 0,99, IC del 95%: 0,97 a 1,01), así como la proporción de niños con EA relacionado con el medicamento del estudio (RR 1,09; IC del 95%: 0,85 a 1,38). Por otro lado, los pacientes que recibieron palivizumab tuvieron una reducción relativa del riesgo del 12% estadísticamente significativo en cualquier EAS comparado con el placebo (RR 0,88; IC 95% 0,80 a 0,96) (Ver Figura), y reducción del riesgo relativo del 86% en EAS relacionados con el medicamento de estudio, estadísticamente no significativo (RR 0,14; IC 95%: 0,01 a 2,80). Sin embargo, sólo un estudio evaluó estos dos resultados (Feltz 2003). Las reacciones adversas comunes reportadas fueron fiebre, reacciones en el lugar de inyección y las infecciones del tracto respiratorio superior.

<sup>17</sup> Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-ReyesMX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.



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).<sup>18</sup>

**TABLE 3.** Most Frequently Reported Adverse Events That Were Judged by the Blinded Investigator as Potentially Related to Study Drug\*

	Placebo	Palivizumab	P Value
Fever	3.0%	2.8%	.870
Nervousness	2.6%	2.5%	.865
Injection site reaction	1.6%	2.3%	.444
Diarrhea	0.4%	1.0%	.357
Rash	0.2%	0.9%	.179
AST increased	0.6%	0.5%	.726
URI	0.4%	0.5%	1.000
Liver function abnormal†	0.2%	0.3%	1.000
ALT increased	0.4%	0.3%	.670
Vomiting	0.4%	0.3%	.670
Cough	0.2%	0.3%	1.000
Rhinitis	0.6%	0.3%	.406

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; URI, upper respiratory tract illness; ALT, alanine aminotransferase.

\* Reported events in at least 3 children in the palivizumab group are provided along with the corresponding incidence in the placebo group. These represent adverse events reported by the investigator and include those identified by protocol mandated testing and other clinically indicated evaluations.

† Refers primarily to elevations of both AST and ALT.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en los ensayos de prevención en pediatría fueron similares en los grupos placebo y 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).<sup>19</sup>

<sup>18</sup> The Impact-RSV Study Group. 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

<sup>19</sup> SYNAGIS (PALIVIZUMAB) EMEA EU/1/99/117/002, Approved 2004. <http://www.emea.europa.eu>

Reacción adversa	Frecuencia	Manifestaciones
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

Reacción adversa	Frecuencia	Manifestaciones
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

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 fué 1,3 % entre los lactantes que recibieron palivizumab durante el año 2000 a 2004.<sup>20</sup>

<sup>20</sup> Frogel M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. Journal de Perinatology (2008) 28, 511-517



El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la base de datos Vig-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2015 para el medicamento palivizumab se reportaron 46 casos de sospecha de reacciones adversas 2008-2014.<sup>21</sup>

N°	Año	Fecha de comienzo	Unid. fecha comienzo	Sexo	Medicamento(s)	Reacción(es)
1	2008	10	Mes	Masculino	Palivizumab	BRONCONEUMONÍA
2	2008	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Palivizumab	SHOCK SÉPTICO; APNEA; BRONCONEUMONÍA; INTUSUSCEPCIÓN
3	2008	2	Mes	Femenino	Palivizumab	ATELECTASIA; BRONCONEUMONÍA
4	2008	4	Mes	Masculino	Palivizumab	ATELECTASIA
5	2008	2	Mes	Masculino	Palivizumab	ATELECTASIA
6	2009	2	Mes	Femenino	Palivizumab	APETITO DISMINUIDO; TOS; RINORREA; APNEA
7	2009	Desconocido	Desconocido	Masculino	Palivizumab	CIANOSIS; APNEA
8	2009	5	Mes	Masculino	Palivizumab	NEUMONÍA
9	2009	1	Mes	Femenino	Palivizumab	MUERTE
10	2009	5	Mes	Masculino	Palivizumab	OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
11	2009	50	Días	Femenino	Palivizumab	ASPIRACIÓN
12	2009	6	Mes	Masculino	Palivizumab	OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
13	2009	3	Mes	Femenino	Palivizumab	HIPOACTIVIDAD; ESTORNUDOS, EXCESO; FLEMA; TOS
14	2010	4	Mes	Masculino	Palivizumab	OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
15	2010	8	Mes	Masculino	Palivizumab	MUERTE
16	2011	4	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN POR HEMOPHILUS INFLUENZA
17	2012	11	Mes	Masculino	Palivizumab	BRONCOESPASMO
18	2012	30	Semana	Femenino	Palivizumab	NASOFARINGITIS
19	2012	8	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
20	2012	5	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
21	2012	10	Mes	Femenino	Palivizumab	DIARREA; FIEBRE
22	2012	10	Mes	Femenino	Palivizumab	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
23	2012	9	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
24	2012	8	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
25	2012	7	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
26	2012	12	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
27	2012	7	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
28	2012	9	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
29	2012	13	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
30	2012	3	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
31	2012	9	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
32	2012	9	Mes	Masculino	Palivizumab	BRONCOESPASMO
33	2012	3	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
34	2012	6	Mes	Femenino	Palivizumab	DIARREA
35	2012	12	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
36	2012	3	Mes	Femenino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA
37	2012	8	Mes	Femenino	Palivizumab	DERMATITIS
38	2012	6	Mes	Masculino	Palivizumab	INFECCIÓN RESPIRATORIA ALTA

<sup>21</sup> The Uppsala Monitoring Centre Vig Base [En línea] [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en <http://www.who-umc.org>

39	2012	11	Mes	Femenino	Palivizumab	RESPIRATORIO, TRASTORNO
40	2012	10	Mes	Femenino	Palivizumab	FIEBRE; RINITIS
41	2012	11	Mes	Femenino	Palivizumab	DISNEA; TOS; FIEBRE; BRONCOESPASMO
42	2012	11	Mes	Femenino	Palivizumab	RINITIS; TOS
43	2012	11	Mes	Femenino	Palivizumab	OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL
44	2012	10	Mes	Masculino	Palivizumab	GRIPE, SÍNTOMAS TIPO
45	2012	12	Mes	Masculino	Palivizumab	GRIPE, SÍNTOMAS TIPO
46	2014	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Palivizumab	FIEBRE

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la Guía de la American Academy Pediatrics -2014 se indica que las evaluaciones económicas patrocinadas por el fabricante de palivizumab sugieren neutralidad en el costo o incluso un ahorro de costes. En contraste, los análisis realizados por investigadores independientes consistentemente demostraron que el costo de la profilaxis con palivizumab supera ampliamente el beneficio económico de evitar una hospitalización, incluso entre los niños con alto riesgo. La variación en los resultados se explica por diferencias en la metodología del estudio y diferentes supuestos del caso base utilizada en el modelo, tales como la incidencia de hospitalización por VRS para diferentes grupos de riesgos, la eficacia de la profilaxis en la reducción de la tasa de hospitalización por grupo de riesgo, las estimaciones del costo de la profilaxis y las hospitalizaciones evitadas por VRS, número de las dosis administradas, edad estimada y el peso de los recién nacidos, y la inclusión de un beneficio teórico sobre la reducción de la mortalidad.

Un análisis de una cohorte de recién nacidos sin EPC nacidos en las 26 a 32 semanas de gestación revelaron que la relación del costo-efectividad incremental es mayor de \$ 200 000 por Años de Vida Ajustados a la Calidad (AVAC) ganado para todas las edades gestacionales, una cifra no considerada rentable. The American College of Physicians que define como alto valor de la atención de salud considerando conceptos clave como: beneficios, daños y costos de la intervención, los costos descendentes que se producen como resultado de la intervención y finalmente la relación de costo-efectividad incremental. Sobre la base de estos principios, la mínima reducción clínica en las hospitalizaciones por VSR y la reducción de episodios de sibilancias asociada con la profilaxis de palivizumab no son de suficiente importancia clínica y social para justificar el costo. Aunque algunas hospitalizaciones por VRS pueden ser graves y prolongadas, la mayoría de las hospitalizaciones generalmente duran de 2 a 3 días. El alto costo de la profilaxis con palivizumab se convierte en costo-ineficiente para evitar que alguna estancia hospitalaria corta y un pequeño número de estancias hospitalarias más prolongadas, especialmente en ausencia de evidencia de beneficio a largo plazo significativo y ningún efecto medible sobre la mortalidad.

El gasto en salud no debe basarse sólo en el precio y el beneficio, sino en la evaluación de los beneficios de la intervención en relación con el gasto. Las intervenciones de alto costo pueden ser apropiados si es altamente beneficioso. Debido al alto costo de la profilaxis con palivizumab asociada con un beneficio mínimo para la salud, esta intervención no puede considerarse como de alto valor para el cuidado de la salud para cualquier grupo de infantes.

Wang D. et al (2011)<sup>22</sup>. (Health Technology Assessment) Realizaron una revisión sistemática para estimar el costo-efectividad de la inmunoprofilaxis del VRS usando palivizumab en diferentes subgrupos de niños con o sin enfermedad pulmonar crónica (EPC) o enfermedad cardíaca congénita (ECC). Trece estudios fueron incluidos en este

<sup>22</sup> Wang D., Bayliss S., Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 5 DOI: 10.3310/hta15050

análisis. La mayoría de los estudios fueron pequeños y no tuvieron un poder para los resultados de interés, y la calidad de los reportes fue también frecuentemente pobre.

En el análisis de 16,128 subgrupos mostraron que la profilaxis con palivizumab puede ser costo-efectivo [en un umbral de la disposición a pagar de £ 30.000 / años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esto está predefinido por el National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE) como su umbral normal superior de costo-efectividad] para algunos subgrupos. Por ejemplo, para los niños sin EPC o ECC, los subgrupos costo-efectivos incluyeron niños menores de 6 semanas de edad al comienzo de la temporada de VRS que tenían por lo menos otros dos factores de riesgo que fueron considerados en este informe y nacieron a las 24 semanas de edad gestacional (EG) o menos, pero no incluyeron a niños > 9 meses de edad en el inicio de la temporada de VRS o tuvieron un EG > 32 semanas. Para los niños con EPC, los subgrupos costo-efectivos incluyeron niños <6 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS que nacieron a las 28 semanas de la EG o menos, pero no incluyen a los niños que tenían > 21 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS. Para los niños con ECC acianótica, los subgrupos costo-efectivos incluyeron niños <6 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS que nacieron a las 24 semanas de la EG o menos, pero no incluyen a los niños > 21 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS. Para los niños con ECC cianótica, los subgrupos rentables incluyeron niños <6 semanas de edad al comienzo de la temporada de VRS que nacieron a las 24 semanas de la EG o menos, pero no incluyen a los niños > 12 meses de edad en el inicio de la temporada del VRS.

La pobre calidad de los estudios que nutrieron los resultados numéricos en este análisis significa que el verdadero costo-efectividad puede variar considerablemente de lo estimado en el informe. Hay un riesgo de que la precisión matemática relativamente alta de las estimaciones puntuales de relación coste-eficacia puede ser bastante inexacto debido a estos estudios.

Según el análisis económico palivizumab reportó ser costo-efectivo en el Reino Unido en ciertos subgrupos de niños tales como niños con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita con consideración de la edad gestacional en el nacimiento y edad cronológica o niños con > 2 factores de riesgo.

### **Análisis de costo de la profilaxis con palivizumab**

Una vez revisados los ensayos clínicos de palivizumab cabe destacar que no hay datos contundentes de eficacia en la prevención de mortalidad o morbilidad mayor. A pesar de que si los hay sobre la prevención de ingreso hospitalario, esto no siempre indica gravedad de la infección (aunque implica costes económicos y sociales añadidos). El coste de la inmunoprofilaxis es elevado y las recomendaciones elaboradas en diferentes países proponen algún tipo de restricción respecto a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del producto.

La profilaxis con palivizumab es 15mg/kg/5 dosis en niños y el costo de una ampolla de palivizumab 50mg x 0.5ml es de 2,478.00<sup>23</sup>.

### **Prematuros nacidos ente las 29 y 32 semanas de gestación**

- **Coste tratamiento:** Si consideramos que un niño prematuro menor de 6 meses al inicio del tratamiento pesa 3kg, se observa en el análisis que el costo de la 1ra dosis sería S/ 2,478.00 y el costo total del tratamiento de S/ 18,832.80, 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

<sup>23</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>



de la profilaxis, se estima que se necesitarían S/ 320,157.60 a fin de evitar una hospitalización.

$$16 \times \text{S/ } 18,832.80 = \text{S/ } 301,324.80$$

Niños prematuros menor de 6 meses	Dosis (ml) = $\frac{\text{peso (kg)} \times \text{dosis (15mg/kg)}}{50 \text{ mg/0.5ml de palivizumab}}$	Dosis(ml) x costo S/.	
1ra dosis 3kg	0.45 ml	2,478.00	
2da dosis 4kg	0.60 ml	2,973.60	
3ra dosis 5kg	0.75 ml	3,717.00	
4ta dosis 6kg	0.9 ml	4,460.40	
5ta dosis 7kg	1.05 ml	5,203.80	18,832.80

### Lactantes y niños con Displasia Broncopulmonar

- **Coste tratamiento:** Si consideramos que un niño menor de 2 años al inicio de la profilaxis pesa 10kg, se observa en el análisis que el costo de la 1ra dosis sería S/ 7,434.00 y el costo total del tratamiento de S/ 31,619.28, 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.

$$20 \times \text{S/ } 31,619.28 = \text{S/ } 632,385.60$$

Niños de 2 años o menos con DBP	Dosis (ml) = $\frac{\text{peso (kg)} \times \text{dosis (15mg/kg)}}{50 \text{ mg/0.5ml de palivizumab}}$	Dosis(ml) x costo S/	
1ra dosis 10kg	1.5 ml	7,434.00	
2da dosis 10,2kg	1.53 ml	7,582.48	
3ra dosis 10,5kg	1.58 ml	7,830.48	
4ta dosis 10,8kg	1.62 ml	8,028.72	
5ta dosis 11kg	1.65 ml	8,177.40	31,619.28

- 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.

### Datos de consumo desde agosto 2014 a julio 2015.

ESTABLECIMIENTO	NOMBRE_MED	AGO14	SET14	OCT14	NOV14	DIC14	ENE15	FEB15	MAR15	ABR15	MAY15	JUN15	JUL15	TOTAL
Instituto Nacional Materno Perinatal	Palivizumab 50 mg Iny.	0	0	0	0	14	38	54	60	86	40	21	31	344
Hospital Nacional Cayetano Heredia	Palivizumab 50 mg Iny.	2	3	6	4	4	3	3	0	3	3	4	4	39

## VIII. Resumen del estatus regulatorio

En la **European Medicines Agency (EMA)** <sup>24</sup>, Palivizumab 50mg inyectable se encuentra autorizado desde 1999 para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS:

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

En la **Food and Drug Administration (FDA)** <sup>25</sup>, Palivizumab 50mg inyectable se encuentra autorizado desde 1998 para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior grave causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en niños con alto riesgo de enfermedad VRS.

Los siguientes puntos deben ser considerados cuando se prescriba Palivizumab:

- La seguridad y eficacia se establecieron en niños con displasia broncopulmonar (DBP), los niños con antecedentes de nacimiento prematuro (edad menor o igual a 35 semanas de gestación), y los niños con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa
- La seguridad y eficacia de Palivizumab no ha sido establecido para el tratamiento de la enfermedad VRS.

En la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2015) <sup>26</sup> no se encuentra considerada el principio activo Palivizumab 50mg inyectable.

## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Palivizumab 50mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no reduce la mortalidad y no es costo efectivo.

---

<sup>24</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de SYNAGIS® (palivizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.

<sup>25</sup> Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de SYNAGIS® (palivizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

<sup>26</sup> World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición (April 2015).