

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias

## INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Virus Respiratorio Sincicial

Tecnología Sanitaria Evaluada: Palivizumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
Registro e Indicación .....	10
Presentaciones.....	10
Laboratorio.....	10
Posología.....	10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	11
Pertinencia de la indicación .....	11
Seguridad .....	11
Umbral .....	11
Disponibilidad del Fondo .....	12
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	13
Resultados de la búsqueda de evidencia .....	13
Resumen de resultados.....	14
Consideraciones adicionales .....	19
10. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	20
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	25
Acuerdos de riesgo compartido.....	25
Impacto Presupuestario.....	26
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	28
Conclusión.....	29
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	30
Repercusiones Éticas.....	30

Repercusiones Sociales .....	30
Repercusiones jurídicas.....	30
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	31
14. CONCLUSIÓN .....	32
REFERENCIAS .....	33
ANEXO SEGURIDAD .....	36
Seguridad de Palivizumab .....	36
Descripción de reacciones adversas seleccionadas .....	37



## **VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL**

### **1. SOLICITUD**

Palivizumab, ampliación de subgrupo a prematuros con o sin displasia broncopulmonar (DBP), menores a 32 semanas de gestación o con un peso igual o inferior a 1500 gramos y que al inicio del período de máxima circulación viral tengan un año cronológico y prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo diagnosticadas como, Cardiopatías Congénitas, Paladar Hendido, Síndrome de Down, Alergias Alimentarias, etc.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Prematurez y cardiopatías congénitas: prevención de la infección por virus respiratorio sincicial.

### **3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Palivizumab.

#### 4. RESUMEN EJECUTIVO

La infección por Virus Respiratorio Sincial (VRS) es una de las causas principales de infección aguda de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños en todo el mundo, provocando una carga importante de morbilidad y mortalidad.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal indicado para la profilaxis del VRS. Actualmente la Ley Ricarte Soto cubre con Palivizumab a lactantes prematuros con menos de 29 semanas de gestación (con o sin Displasia Broncopulmonar (DBP)), prematuros con menores de 32 semanas (o menos de 1.500 gr al nacer) con DBP (y a su hermano gemelo) y con menos de 1 año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

##### **Eficacia de los tratamientos**

Se utilizaron 6 revisiones sistemáticas relevantes que contemplan 4 ensayos controlados aleatorizados, 6 estudios de cohorte, 1 estudio transversal y dos ecológicos, que evaluaron el impacto de Palivizumab contra placebo o contra el escenario de no utilizar Palivizumab en los subgrupos de pacientes evaluados.

La profilaxis con Palivizumab no reduciría la mortalidad en prematuros con edad gestacional menor a 35 semanas de edad gestacional y en niños menores de 2 años con DBP. Probablemente tampoco se reduce en niños menores de 2 años con cardiopatía congénita.

Es incierto si las hospitalizaciones por VRS se reducen al aplicar profilaxis con palivizumab a prematuros entre 29 y 32 semanas de edad gestacional, prematuros entre 32 a 35 semanas, prematuros menores a 35 semanas con enfermedad pulmonar crónica (EPC), y en niños menores de 2 años con EPC.

La profilaxis con palivizumab no reduciría el número de pacientes con cardiopatía congénita menores de 2 años que se conectan a ventilación mecánica, mientras que este dato es incierto en prematuros de menos de 32 semanas y niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar

##### **Análisis Económico**

Se encontró que existe un grado alto de incertidumbre en cuanto a las consideraciones de costo-efectividad de este tratamiento. Estos estudios tienen resultados divergentes en cuanto a su costo efectividad. Cabe destacar, que los autores que concluyen que el tratamiento es costo-efectivo son financiados por el proveedor del medicamento.

En cuanto a las agencias internacionales, Canadá concluye que no existe información robusta para inferir sobre la costo-efectividad de este tratamiento, mientras que Australia no recomienda su

uso, basado en que no existía suficiente información sobre su beneficio clínico que permitiera justificar su gasto.

La diferencia de impacto presupuestario estimado para el año 2018 entre prematuros <29 semanas de edad gestacional, sin DBP, menores de 9 meses de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral, y los de 1 año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral es de \$M 154.041; con los prematuros <32 semanas de edad gestacional, sin DBP, menores de 9 meses de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral de \$M 2.291.900; y con los prematuros <32 semanas de edad gestacional, sin DBP, menores de 1 año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral respectivamente de y \$M 2.850.991.

El impacto presupuestal para los nacidos con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, menores de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral se estimó de M\$ 484.714.

#### **Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Se recomienda la implementación ya que puede implementarse en la misma Red existente. Hay aún prestadores que no se han postulado a la Red de Prestadores Aprobados de la Ley N°20.850, lo que implica la derivación a otros centros. Se especifica que, para su implementación se necesitan neonatólogos, pediatras y broncopulmonares.

#### **Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Virus Respiratorio Sincicial	Palivizumab	Si	Favorable	No se excluye	

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La infección por Virus Respiratorio Sincial (VRS) es una de las causas principales de infección aguda de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños en todo el mundo, provocando una carga importante de morbilidad y mortalidad (1,2).

El VRS presenta altas tasas de incidencia en lactantes menores, siendo de evolución más grave en pacientes con factores de riesgo, tales como antecedentes de prematuridad extrema y displasia broncopulmonar (DBP), en los cuales la infección por VRS es la primera causa de hospitalización (3).

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal indicado para la profilaxis del VRS. Actualmente la ley N°20.850, otorga cobertura financiera con palivizumab a lactantes prematuros con menos de 29 semanas de gestación (con o sin DBP), prematuros con menores de 32 semanas (o menos de 1.500 gr al nacer) con DBP (y a su hermano gemelo) y con menos de 1 año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

### Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico de VRS se realiza mediante un análisis de secreciones respiratorias (4) (hisopado o aspirado nasofaríngeo), el cual permite que se observen las células de tracto respiratorio que se encuentran infectadas por el virus y que posteriormente son analizadas por distintos métodos como Inmunofluorescencia directa (IFD) o cultivo en shell vial, entre otras.

Los subgrupos para los cuales palivizumab tiene indicación son los siguientes:

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS.
- Niños menores de 2 años de edad que requieren tratamiento para la DBP durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinamicamente significativa.

## **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

No hay alternativas terapéuticas para la profilaxis de VRS.

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del 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).

### Registro e Indicación

Palivizumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

### Presentaciones

Polvo liofilizado para solución inyectable 100 mg, con solvente.

### Laboratorio

Synagis<sup>®</sup> de ABBVIE.

### 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. 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. Cuando 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. 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 (5).

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Palivizumab cumple el criterio, dado que está registrado e indicado como profilaxis para VRS en el ISP. En particular, se encuentra actualmente indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincial (VRS) en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: - niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS. - niños menores de 2 años de edad que requieren tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. - niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

### **Seguridad**

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

Por otro lado, con fecha 13 de febrero de 2017, el ISP notificó que el tratamiento con palivizumab podría generar reactivación del virus hepatitis B.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

### **Umbral**

Se estimó un costo anual de 30,6 millones de pesos. Se consideró como base a un paciente que recibiría el tratamiento en toda la estación (5 meses), dada una posología de 15 mg por kilo (dada la imposibilidad de calcular una cifra modal para una cohorte de beneficiarios que va aumentando su peso en el tiempo, se utilizó un paciente que se estima tendría para la primera dosis un peso considerado mínimo de 2kg), y un precio de \$364.690 (FUENTE: IMS) por 50mg.

De acuerdo a esto, la profilaxis con palivizumab cumple con este criterio.

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

El tratamiento cumple con este criterio ya que no sobrepasa la disponibilidad del fondo calculada al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.



## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Se encontraron seis revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se intenta responder, las que fueron publicadas entre el año 2004 y 2014, en 7 referencias (6–12). En estas 6 revisiones sistemáticas utilizadas, se excluyeron estudios primarios que contemplaban la población que ya se encuentra cubierta en la Ley Ricarte Soto: prematuros con menos de 29 semanas de edad gestacional y prematuros entre 29 y 32 semanas con DBP. Además, se excluyeron estudios que contemplaban pacientes con condiciones particulares, tales como fibrosis quística, y síndrome de Down, o donde se utilizó como comparador otro producto biológico (Motavizumab).

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Seis revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2004 y 2014, que incluyen 13 estudios primarios: 4 ensayos controlados aleatorizados (13–16), 6 estudios de cohorte (17–22), un estudio transversal (23) y dos ecológicos (24,25).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios contemplados consideraron a prematuros con o sin DBP o EPC, entre 29 y 32 semanas de edad gestacional (14–21,24,25), y entre 32 y 35 semanas (14,15,18,20–22,24,25). Además, se incluyeron menores de 2 años con cardiopatía congénita (13), DBP (14,15) y EPC (17,18,20). Por último, un estudio contempló a prematuros con edad gestacional menor a 35 semanas con EPC (23).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Los estudios utilizaron como intervención la profilaxis con palivizumab en dosis de 15mg/kg, una inyección cada 30 días. Un único estudio utilizó palivizumab en dosis de 3, 10 ó 15 mg/kg cada 30 días (15). Un único estudio utilizó Palivizumab en dosis de 3, 10 ó 15 mg/kg cada 30 días. Se comparó la efectividad contra placebo o con el escenario donde los pacientes no recibieron profilaxis. Se excluyeron estudios donde se utilizó como comparador otro producto biológico (Motavizumab).
Qué tipo de desenlaces fueron incluidos en las revisiones sistemáticas encontradas	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Hospitalización por VRS. Días de hospitalización por VRS cada 100 niños. Tasa de admisión a cuidados intensivos Días en cuidados intensivos por 100 niños. Tasa de ventilación mecánica por VRS Días en ventilación mecánica por VRS Mortalidad por todas las causas Número de atenciones ambulatorias por paciente. Número de atenciones de urgencia por paciente.

Financiamiento de los estudios	Los estudios incluidos fueron financiados por Abbott (17,19), MedImmune(13,14), el Swedish Research Council (18), y la University of North Carolina, Chapel Hill (22). 4 estudios no declararon sus conflictos de interés ni fuente de financiamiento (16,20,21,23). En 1 estudio no se pudo acceder a la información (15).
--------------------------------	---

### Resumen de resultados

En las 6 revisiones sistemáticas utilizadas, se reportaron 4 ECAs (26–29), 6 estudios de cohorte (30–35), un estudio transversal (36) y dos ecológicos (37,38), los que son descritos en la Tabla 2. Estos estudios compararon el uso de Palivizumab como profilaxis para VRS en prematuros entre 29 a 35 semanas con o sin DBP o EPC, menores de 2 años con EPC, o cardiopatías.

A continuación se presenta en la Tabla 2 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de palivizumab, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE. La información sobre los efectos de palivizumab está basada en estudios primarios aleatorizados y estudios observacionales descritos en la Tabla 1.

Para la evaluación de la efectividad se descartaron dos estudios ecológicos (37) (38), los cuales se presentan descriptivamente. El primero de ellos, de Mitchel et al (2006) (37) es un estudio realizado en Canadá, que evaluó la hospitalización por VRS en dos hospitales antes de que se administrara profilaxis con Palivizumab (años 1995-1998), y luego de que este se indicara (años 1999-2002), en prematuros de riesgo alto y moderado en con edad gestacional entre 33 y menores de 36 semanas. Observaron que la hospitalización por VRS se redujo significativamente en uno de los centros, cuando se administró Palivizumab, en comparación a los años en que no se había indicado, de un 7,3% a un 3,0% (OR 2,53, IC 95%: 1,34-4,76) respectivamente. Sin embargo, no se observó una reducción estadísticamente significativa en el segundo centro.

Por otra parte, Singleton et al.(2006) (38), en Alaska, también realizaron un estudio observacional para evaluar la tasa de hospitalización en prematuros menores de 36 semanas de edad gestacional. Para esto, compararon poblaciones en dos períodos de tiempo, entre los años 1994-1997, donde no se indicaba palivizumab y luego entre los años 2001-2004, era post-palivizumab, observando que la tasa de hospitalización pre-palivizumab fue de 317/1000 nacidos por años versus 123/1000 nacidos por año en la era post-palivizumab ( $p=0,001$ ). Ambos estudios concluyen que palivizumab reduce la hospitalización por VRS en prematuros.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos

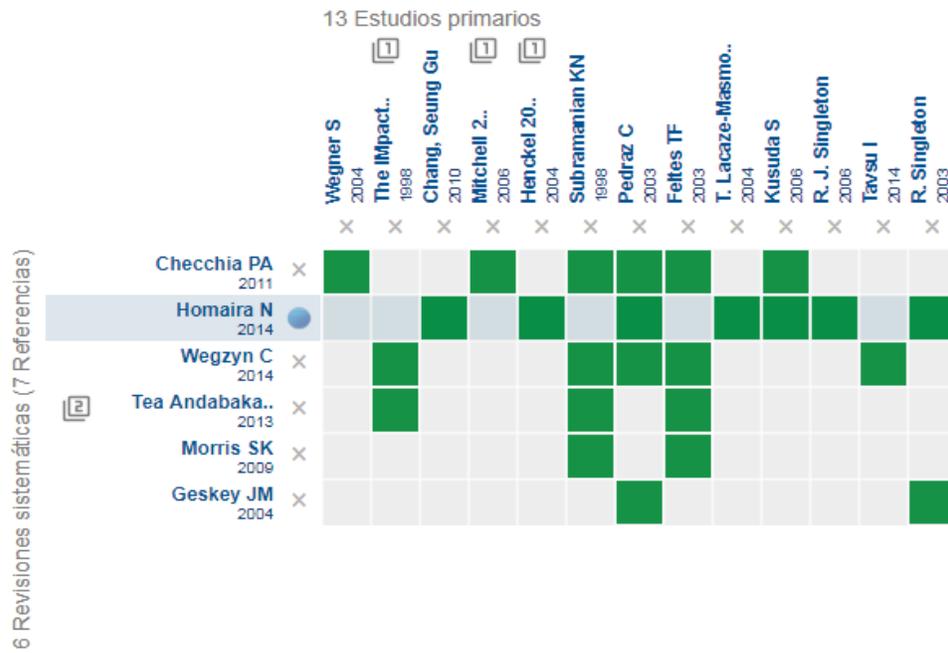


Tabla 2. Resumen de evidencia de Palivizumab para profilaxis de VRS

Resultado/Población (Estudios )	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin palivizumab	Con palivizumab	Diferencia		
<b>MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA</b>						
Prematuros menores a 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	RR 0.38 (0.11 a 1.29) Nº de participantes:1544 (2 ECAs)	1.2%	0.4%	0.7% menos (1 menos a 0,3 más )	⊕⊕○○ BAJA a,b	La profilaxis con palivizumab no reduciría la mortalidad por todas las causas en prematuros < 35 semanas de edad gestacional y < 2 años con DBP.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	RR 0.79 (0.45 a 1.38) Nº de participantes:1287 (1 ECA)	4.2%	3.3%	0.9% menos (2,3 menos a 1,6 más )	⊕⊕⊕○ MODERADO a	La profilaxis con palivizumab probablemente no reduce la mortalidad por todas las causas en niños cardiopatas menores de 2 años.
<b>HOSPITALIZACIONES POR VRS</b>						
Prematuros entre 29 y 32 semanas	RR 0.26 (0.17 a 0.38) Nº de participantes:2467 (1 estudio observacional)	9.9%	2.6%	7.4% menos (8,3 menos a 6,2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA c	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en prematuros entre 29 y < 32 semanas porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores a 32 semanas*	RR 0.43 (0.31 a 0.61) Nº de participantes:3388 (2 estudios observacionales)	17.0%	7.3%	9.7% menos (11,7 menos a 6,6 menos)	⊕⊕○○ BAJA	La profilaxis con palivizumab podría reducir ligeramente las hospitalizaciones por VRS en prematuros <32 semanas.
Prematuros entre 32 a 35 semanas	RR 0.41 (0.15 a 1.14) Nº de participantes:367 (1 estudio observacional)	6.6%	2.7%	3.9% menos (5,6 menos a 0,9 más)	⊕○○○ MUY BAJA d	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en prematuros entre 32 a 35 semanas, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores a 35 semanas	RR 0.34 (0.17 a 0.68) Nº de participantes:101 (1 estudio observacional)	43.9%	14.9%	29.0% menos (36,4 menos a 14 menos)	⊕○○○ MUY BAJA e	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en prematuros < 35 semanas, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores a 35 semanas con EPC	NE Nº de participantes:76 (1 estudio observacional)	1.3%	1.4%	0.1% menos (NE)	⊕○○○ MUY BAJA e	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en prematuros <35 semanas con EPC, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	RR 0.55 (0.37 a 0.82) Nº de participantes:1287 (1 ECA)	9.7%	5.3%	4.4% menos (6,1 menos a 1,8 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO a	Los niños menores de 2 años con cardiopatía congénita que reciben profilaxis con palivizumab probablemente son hospitalizados en una ligera menor proporción que los que reciben placebo.

Niños menores de 2 años con EPC	RR 0.28 (0.14 a 0.58) Nº de participantes:288 (1 estudio observacional)	19.7%	5.5%	14.2% menos (17 menos a 8,3 menos)	⊕○○○ MUY BAJA c	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce las hospitalizaciones por VRS en niños menores de 2 años con EPC, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores a 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	RR 0.45 (0.31 a 0.65) Nº de participantes:1544 (2 ECAs)	10.6%	4.8%	5.8% menos (7,3 menos a 3,7 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO a	Los RNPT < 35 semanas EG y menores de 2 años con DBP que reciben profilaxis con palivizumab probablemente son hospitalizados en una ligera menor proporción que los que reciben placebo.
<b>TOTAL DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN POR VRS</b>						
Prematuros menores de 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	NA Nº de participantes:1502 (1 ECA)	313 días	365 días	52 días más (p<0.01)	⊕⊕○○ BAJA a,f	La profilaxis con palivizumab podría reducir el total de días de hospitalización por VRS en pacientes con edad gestacional < 35 semanas y menor de 2 años con DBP, en comparación a placebo.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	NA Nº de participantes:1287 (1 ECA)	836 días	367 días	469 menos (p<0.01)	⊕⊕○○ BAJA a,f	La profilaxis con palivizumab podría reducir el total de días de hospitalización por VRS en pacientes con cardiopatía congénita menores a 2 años, en comparación a placebo.
<b>INGRESO A UPC</b>						
Prematuros de menos de 32 semanas y niños menores a 2 años con EPC	RR 0.25 (0.12 a 0.51) Nº de participantes:3502 (1 estudio observacional)	2.1%	0.5%	1.6% menos (1,8 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA c	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce el ingreso a UPC por VRS en prematuros < 32 semanas y niños menores de 2 años con EPC, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores de 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	RR 0.43 (0.21 a 0.90) Nº de participantes:1502 (1 ECA)	3.0%	1.3%	1.7% menos (2,4 menos a 0,3 menos )	⊕⊕○○ BAJA a,g	Los RNPT< 35 semanas y niños < 2 años con DBP que reciben palivizumab como profilaxis podrían tener una tasa de ingreso a UPC ligeramente menor, en comparación a placebo.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	RR 0.55 (0.28 a 1.07) Nº de participantes:1287 (1 ECA)	3.7%	2.0%	1.7% menos (2,7 menos a 0,3 más )	⊕⊕○○ BAJA a,g	Los niños menores de 2 años con cardiopatía congénita que reciben palivizumab como profilaxis no tendrían una tasa de ingreso a UPC menor que niños tratados con placebo.
<b>TOTAL DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN UPC</b>						
Prematuros menores de 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	NA Nº de participantes:1502 (1 ECA)	63.5 días	133.3 días	69.8 días más (p<0.05)	⊕⊕○○ BAJA a,f	La profilaxis con palivizumab podría aumentar el total de días de hospitalización en UPC en pacientes con edad gestacional < 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	NA Nº de participantes:1287 (1 ECA)	461 días	101 días	360 días menos (p>0.05)	⊕⊕○○ BAJA a,f	La profilaxis con palivizumab no reduciría el número total de días de hospitalización en UPC en niños cardiopatas menores de 2 años.

VENTILACIÓN MECÁNICA						
Prematuros de menos de 32 semanas y niños menores a 2 años con EPC	RR 0.51 (0.21 a 1.22) Nº de participantes:3502 (1 estudio observacional)	0.8%	0.4%	0.4% menos (0,6 menos a 0,2 más)	⊕○○○ MUY BAJA b,c	Es incierto si la profilaxis con Palivizumab reduce el número de pacientes que se conecta a ventilación mecánica, en prematuros de menos de 32 semanas y niños menores de 2 años con EPC. La certeza en la evidencia es muy baja.
Prematuros menores de 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	RR 3.49 (0.43 a 28.31) Nº de participantes:1502 (1 ECA)	0.2%	0.7%	0.5% más (0,1 menos a 5,5 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,g	Es incierto si la profilaxis con palivizumab reduce el número de pacientes que se conecta a ventilación mecánica (edad gestacional menor o igual a 35 semanas y menores de 2 años con DBP), porque la certeza en la evidencia es muy baja.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	RR 0.58 (0.24 a 1.37) Nº de participantes:1287 (1 ECA)	2.2%	1.3%	0.9% menos (1,6 menos a 0,8 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	La profilaxis con palivizumab no tendría diferencias con placebo sobre el número de pacientes con cardiopatía congénita menores de 2 años que se conectan a ventilación mecánica.
DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA						
Prematuros menores de 35 semanas y niños menores de 2 años con DBP	NA Nº de participantes:1502 (1 ECA)	84.2 días	8.5 días	75.7 días menos (p>0.05)	⊕⊕○○ BAJA a,f	Palivizumab no reduciría el número total de días en ventilación mecánica de pacientes con cardiopatía congénita menores de 2 años, y de prematuros con edad gestacional < 35 semanas y menores de dos años con DBP.
Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita	NA Nº de participantes:1287 (1 ECA)	354 días	42 días	312 días menos (p>0.05)	⊕⊕○○ BAJA a,f	

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).*

*El riesgo sin palivizumab está basados en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.*

*\*Un ECA adicional reporta una menor tasa de hospitalización por VRS a los 2 años en esta población. Sin embargo, su certeza en la evidencia es muy baja, por lo que se decidió presentar el resultado de los estudios observacionales (16).*

*CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; DBP: Displasia broncopulmonar; NA: No aplica; NE: No específica. UPC: Unidad de Paciente Crítico. EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica.*

*a. Alguna información relativa a efectos adversos no fue incluida completamente en los resultados, pese a ser incluida en el protocolo (sesgo de reporte)*

*b. Bajo número de eventos (imprecisión)*

*c. La cohorte no expuesta fue obtenida de una comunidad diferente (sesgo de selección), mientras que los análisis no fueron controlados por factores confundentes (comparabilidad).*

*d. Heterogeneidad presente en el meta-análisis (inconsistencia).*

*e. Estudio con gran probabilidad no ciego.*

*f. No se reporta información importante para calcular los resultados presentados (sesgo de reporte)*

*g. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)*

### **Consideraciones adicionales**

El número de desenlaces encontrados en las revisiones sistemáticas no fue tan extenso, por lo que no fue necesario realizar una priorización de los desenlaces presentados.

Se excluyeron estudios que incluían a la población de pacientes que ya están cubiertos por la Ley N°20.850: prematuros con menos de 29 semanas de edad gestacional y prematuros entre 29 y 32 semanas con DBP. Además, se excluyeron estudios que contemplaban pacientes con condiciones particulares, tales como fibrosis quística, y síndrome de Down.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se realizó un análisis económico del palivizumab para profilaxis de VRS.

### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se realizó una búsqueda de evidencia de costo efectividad para nacidos con cardiopatías congénitas. Se encontró una revisión sistemática que incluye evaluaciones económicas hasta el año 2012 (39), y además se encontró otro estudio posterior con información pertinente (40). Los estudios encontrados realizaron la evaluación económica del palivizumab mediante el uso de árboles de decisiones, utilizando un horizonte temporal de toda la vida del paciente, desde una perspectiva tanto de sociedad como de pagador del sistema de salud. Tal es así que se tomaron en cuenta costos directos (costo de la droga y su administración, costos por hospitalización) como costos indirectos en la perspectiva de sociedad (perdidas de productividad y costos de transporte de acompañante del paciente).

Las evaluaciones presentaron diferentes desenlaces y costos asociados a la probabilidad de que los pacientes tratados con Palivizumab (en comparación con los no tratados) se hospitalicen o no, ingresen a una Unidad de Terapia Intensiva o no, fallezcan o no, y si no fallecen queden con secuelas o no. A continuación se presenta el resumen de las evaluaciones económicas encontradas (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

	Estudio, año	País, moneda, año.	Comparadores	Tipo de modelo	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones de los estudios
Hussman et al 2013	Estudios que incluyeron niños con enfermedad congénita del corazón como análisis principal											
	Yount and Mahle	USA, usd 2002	Pavilizum ab vs no profilaxis	modelo de análisis de decisión	tiempo de vida	Sociedad		Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos tales como, costos por pérdida de productividad de acompañantes.	\$ 60.233-382.675 /QALY	\$ 146.061/QALY	NE	No es costo efectivo
	Rackham et al	Reino Unido, usd 2002	Pavilizum ab vs no profilaxis		no específica	pagador del sistema de salud		Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización, costo por admisión a Unidad de Terapia Intensiva	NR	\$ 43.561/HAP	NE	No específica
	Nuijten et al	Alemania, euros 2006	Pavilizum ab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	Sociedad (secundariamente pagador del sistema de salud)	Abbot	Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes.	euros 933-4098/QALY	\$ 13.532 /QALY	euros 30.000/QALY	Es costo efectivo

Harris et al	Canadá, \$ canadienses 2007	Pavilizumab vs no profilaxis	modelo de análisis de decisión	no específica	Sociedad	Existen autores que trabajan para Abbot	Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes y costo de transporte.	\$ 5281-20.421 /día de hospitalización prevenido	\$ 16.216/ día de hospitalización prevenido	NE	No es costo efectivo
Estudios que incluyeron niños con enfermedad congénita del corazón como una parte del análisis, habiendo también incluido otras sub grupos en riesgo											
Nuijten et al	Reino Unido, libras 2003	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	pagador del sistema de salud (secundariamente sociedad)	Abbot	Costo de la droga, hospitalización, tratamiento para el asma, costos de productividad.	libras 5508-58.685/ QALY	\$ 13.623 /QALY	libras 25.000	Es costo efectivo
Resch et al	Austria, euros 2006	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	pagador del sistema de salud (secundariamente sociedad)	Existen autores que trabajan para Abbot	Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización y consultas extra hospitalarias. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes.	euros 7694-20.624/ QALY	\$ 16.648 / QALY	euros 30.000	Es costo efectivo
Wang et al	Reino Unido, libras 2006	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	pagador del sistema de salud (secundariamente sociedad)		Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes.	libras 91.000-123.300 /QALY	\$ 169.971 / QALY	euros 30.000/ QALY	No es costo efectivo

Nuijten et al	Holanda, euros 2006	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	pagador del sistema de salud (secundariamente sociedad)	Abbot	Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes y costo de transporte.	euros 4215-12.972/ QALY	\$ 10.329 / QALY	NE	Es costo efectivo
Hampp et al	USA, usd 2010	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	1 año	pagador del sistema de salud	Florida Agency for Healthcare Administration en colaboración con University of Florida Center for Medicaid and the Uninsured.	Costo de la droga, costo por hospitalización.	63.870-1.277.397/HAP	\$ 868.296/HAP	NE	No es costo efectivo
Resch et al	Austria, euros 2010	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	pagador del sistema de salud (secundariamente sociedad)	Existen autores que trabajan para Abbot	Se consideraron costos directos, tales como costo de la droga y su administración, costos por hospitalización. También se consideraron costos indirectos como, costos por pérdida de productividad de acompañantes.	euros 5656-15.352/ QALY	\$ 11.577/LYG; \$ 10.967/ QALY	NE	Es costo efectivo

Estudios encontrados posteriores a 2012	A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom Bentley et al 2013	Reino Unido	Pavilizumab vs no profilaxis	árbol de decisión	tiempo de vida	Sistema de salud del Reino Unido	Los autores son empleados de AbbVie (previamente Abbott). Bentley recibió financiación de AbbVie para el estudio.	Costo de la droga, costo por hospitalización, costo por secuela.	El análisis probabilístico de sensibilidad arroja que existe alrededor de 50% de probabilidad de que sea costo efectivo dado un umbral de 30.000 libras por QALY	ICER £33.216	libras 20.000-30.000 libras	Es costo efectivo
---	--	-------------	------------------------------	-------------------	----------------	----------------------------------	---	--	--	--------------	-----------------------------	-------------------

### **Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

Canadá, CADTH: existe una evaluación de tecnología sanitaria del año 2007 realizada por CADTH, que concluye que no existe información robusta para inferir sobre la costo-efectividad del tratamiento.

Australia, PBAC: Se encontró una no recomendación de 2005. La justificación se basó en que se consideró que no existía suficiente información sobre su beneficio clínico que permitiera justificar su gasto. Cabe considerar, sin embargo, que ha pasado un largo período desde que se realizó esta evaluación.

Inglaterra, NICE: No se encontraron recomendaciones.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

No se encontraron acuerdos de riesgo compartido en ninguna de las agencias donde se buscaron las recomendaciones que se mencionaron anteriormente.

### **Precio Máximo Industrial (PMI):**

Los precios de referencia internacional considerados se obtuvieron de las bases reportadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. El precio que se obtuvo del promedio de estos países fue de \$688.067 (100mg).

El precio mínimo encontrado en los últimos 3 años de licitaciones en Mercado Público fue de \$479.260 para el año 2017.

Considerando la oferta recibida por el Ministerio de Salud de parte del laboratorio de este tratamiento, el Precio Máximo Industrial por 100mg de Palivizumab es de \$479.260, netos y por 50mg., es de \$307.470, netos.

### **Impacto Presupuestario**

Se realizó un cálculo de impacto presupuestal para los siguientes subgrupos de pacientes, *en comparación con la cobertura actual de prematuros sin DBP <29 semanas al nacer, menores de 9 meses de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral:*

**Subgrupo 1:** Prematuros sin DBP <29 semanas de edad gestacional, menores de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

**Subgrupo 2:** Prematuros sin DBP <32 semanas de edad gestacional, menores de 9 meses de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

**Subgrupo 3:** Prematuros sin DBP <32 semanas de edad gestacional, menores de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

Para los cálculos del Subgrupo 1, se estimó que cada año habría unos 529 prematuros (<29 semanas de edad gestacional) sin DBP.

Para los cálculos del Subgrupo 2 y 3, se estimó que cada año habría unos 1920 prematuros (<32 semanas de edad gestacional) sin DBP.

Además, se realizó el cálculo de impacto presupuestal para el subgrupo de nacidos con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas (CCH), menores de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral. Se estimó que cada año habría unos 250 nacidos con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, menores de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

Se utilizó el precio de cotización recibida por laboratorio \$479.260 (100mg).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Los resultados arrojan que:



**Tabla 1 Resultados de Impacto presupuestal**

			<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
sin DBP	29 semanas	hasta 9 meses	871.614.051	897.762.472	924.695.346	952.436.207	981.009.293
sin DBP	29 semanas	hasta 1 año	1.025.655.319	1.056.424.978	1.088.117.728	1.120.761.260	1.154.384.097
		Diferencia	154.041.268	158.662.506	163.422.381	168.325.053	173.374.804
sin DBP	29 semanas	hasta 9 meses	871.614.051	897.762.472	924.695.346	952.436.207	981.009.293
sin DBP	32 semanas	hasta 9 meses	3.163.514.135	3.258.419.559	3.356.172.145	3.456.857.310	3.560.563.029
		Diferencia	2.291.900.084	2.360.657.087	2.431.476.799	2.504.421.103	2.579.553.736
sin DBP	29 semanas	hasta 9 meses	871.614.051	897.762.472	924.695.346	952.436.207	981.009.293
sin DBP	32 semanas	hasta 1 año	3.722.605.316	3.834.283.475	3.949.311.980	4.067.791.339	4.189.825.079
		Diferencia	2.850.991.265	2.936.521.003	3.024.616.633	3.115.355.132	3.208.815.786
CCH			484.714.234	499.255.661	514.233.331	529.660.331	545.550.141

*Cálculos presentados en pesos chilenos.*

## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Especialidades requeridas:** Neonatología, Pediatría, Broncopulmonar

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermería

**Exámenes Asociados:** No

### Red de atención Potencial:

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
ARICA	Hospital Juan Noé Crevanni
IQUIQUE	Hospital Ernesto Torres G
ANTOFAGASTA	Hospital Leonardo Guzmán
ATACAMA	Hospital San José
COQUIMBO	Hospital La Serena
ACONCAGUA	Hospital San Camilo
VALPARAÍSO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren
VIÑA DE MAR QUILLOTA	Hospital Gustavo Fricke
METROPOLITANO NORTE	Hospital Roberto del Río
METROPOLITANO NORTE	Hospital san José
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Félix Bulnes
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Luis Calvo M
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital L. Tisné
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco
METROPOLITANO SUR	Hospital El pino
METROPOLITANO SUR	Hospital Exequiel González C
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital San Borja A
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital el Carmen
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Sótero del río
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital la Florida
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital padre Hurtado
O'HIGGINS	Hospital .Rancagua
MAULE	Hospital Talca
MAULE	Hospital Linares
MAULE	Hospital Curicó
ÑUBLE	Hospital Herminda Martin
CONCEPCIÓN	Hospital Guillermo Grant Benavente

TALCAHUANO	Hospital las Higueras
BIO-BÍO	Hospital Víctor Ríos Ruiz
ARAUCANÍA SUR	Hospital de Temuco
VALDIVIA	Hospital de Valdivia
OSORNO	Hospital de Osorno
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
AYSÉN	Hospital de Coyhaique
CHILOÉ	Hospital de Castro
MAGALLANES	Hospital Lautaro Navarro

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI VI	FUSAT
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI X	Clínica universitaria Puerto Montt
SEREMI RM	Clínica Indisa
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Lilas
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Clínica Tabancura
SEREMI RM	Hospital Clínico Univ. Chile
SEREMI RM	Hospital de Melipilla
FFAA	FACH
FFAA	Hospital Dipreca
FFAA	Hospital Carabineros
FFAA	Hospital Militar

### Conclusión

Se recomienda la implementación ya que puede implementarse en la misma Red existente.

Se hace presente que aún hay prestadores que no se han postulado como prestadores aprobados para la ley N°20.850, lo que implica la derivación a otros centros.

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Palivizumab contenido en este informe, 2 estudios fueron financiados por Abbott, 2 por MedImmune, 1 por el Swedish Research Council y 1 por la University of North Carolina, Chapel Hill. 4 estudios no declararon sus conflictos de interés ni fuente de financiamiento y en 1 estudio no se pudo acceder a la información.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de Palivizumab contenida en este informe, de los estudios incluidos en la revisión realizada por Hussman et al 2013 (39), 3 estudios fueron financiados por Abbott y en 3 estudios hubo autores que trabajaban para Abbott, 1 estudio fue financiado conjuntamente por “Florida Agency for Healthcare Administration” y “University of Florida Center for Medicaid and the Uninsured”. Respecto de los estudios encontrados posteriores a 2012, 1 estudio fue financiado por AbbVie y además los autores de ese estudio eran empleados de AbbVie.

### Repercusiones Sociales

Dado que de acuerdo a la evidencia disponible los grupos de pacientes estudiados que reciben profilaxis con palivizumab solo podrían tener pequeños beneficios en algunos casos relacionados a tiempos de hospitalización, su impacto en el desarrollo de la vida de los pacientes es incierto. Se requerirían estudios a más largo plazo para poder decir si tienen algún otro efecto que pueda traducirse en beneficios sociales como, por ejemplo, la escolaridad, el rendimiento escolar, entre otros.

A la vez, no es claro si tendría algún impacto en el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo.

### Repercusiones jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que existen 3 acuerdos de cobertura del medicamento en el sistema ISAPRE, dos en el año 2014 y una en el año 2016.

En cuanto a la oferta recibida del proveedor, no se formulan observaciones, considerando además que la evaluación no sugiere acuerdos de riesgo compartido. De este modo, la oferta se ajusta a lo dispuesto en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los



Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850.

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial corresponde al que actualmente se encuentra pagando la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, en el marco de la protección financiera establecida en la ley N°20.850, para este medicamento. De este modo, no se formulan observaciones al respecto.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

En consecuencia, conforme a lo expuesto, el análisis jurídico permite concluir que la evaluación se ha ajustado a derecho.

### **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

#### **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio



## REFERENCIAS

1. Dunfield y Mierzwinski-Urban. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
2. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. In: Robinson KA, editor. The Cochrane database of systematic reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. CD007743.
3. Martínez M. JL. Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincial. Rev Chil pediatría. 2002 Jan;73(1):9–14.
4. Pinto Ricardo. Virus respiratorio sincial, aún un misterio. Rev med clin condes. 2007;18(2):155–64.
5. European Medicines Agency. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto Synagis [Internet]. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf)
6. Checchia P a, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Sep;12(5):580–8.
7. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr*. 2014;2014:571609.
8. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*. 2014 Dec 9;3(2):133–58.
9. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. In: Andabaka T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
10. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Evidence-Based Child Heal*. 2013 Nov;8(6):2243–376.
11. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec 5;9(1):106.
12. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier MC. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: What is the evidence for its benefit? *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):2130–7.
13. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):532–40.

14. Group Im-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531–7.
15. Saez-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sanchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Feb;17(9):787–91.
16. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovalı F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*. 2014 Sep 10;31(8):667–72.
17. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9):823–7.
18. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jan;23(1):27–31.
19. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004 Jun;89(6):562–7.
20. Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci*. 2010 Feb;25(2):251–6.
21. Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):540–5.
22. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct Cost Analyses of Palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence From the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1612–9.
23. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int*. 2006 Aug;48(4):362–8.
24. Singleton RJ, Bruden D, Bulkow LR, Varney G, Butler JC. Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with high hospitalization rates and prolonged season. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Dec;25(12):1116–22.
25. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: A “real life” experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Dec;41(12):1167–74.
26. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N OF. Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol*. 2014;31:667–72.
27. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM SHCSSG. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young

- children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–40.
28. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top FH Jr, Carlin D CE. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(2):110–5.
  29. 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((3Pt 1)):531–7.
  30. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J QJISG. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):823–7.
  31. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, Bennet R EM. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1):27–31.
  32. T. Lacaze-Masmonteil, P. Truffert DP et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):562–7.
  33. Seung Gu Chang MSP and JEY. Outcomes of Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Children with Bronchopulmonary Dysplasia at a Single Hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci*. 2010;25(2):251–6.
  34. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W SA. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics*. 2004;114(6):1612–9.
  35. R. Singleton, L. Dooley, D. Bruden, S. Raelson and JCB. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):540–5.
  36. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H TH. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002–2003. *Pediatr Int*. 2006;48(4):362–8.
  37. Mitchell I, Tough S, Gillis L MC. Beyond randomized controlled trials: a “real life” experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(12):1167–74.
  38. R. J. Singleton, D. Bruden, L. R. Bulkow, G. Varney and JC, Butler. Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with high hospitalization rates and prolonged season. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(12):1116–22.
  39. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *J Med Econ*. 2013;16(1):115–24.
  40. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev*. 2013;3(1):18.

## ANEXO SEGURIDAD

### Seguridad de Palivizumab

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se dan con palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con palivizumab son fiebre, rash y reacciones en el lugar de la inyección.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, tanto clínicas como anomalías de pruebas de laboratorio, se enumeran clasificadas por sistemas y órganos, y frecuencia: (muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Los datos proceden de ensayos realizados en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita.

Las reacciones adversas identificadas a través del sistema de vigilancia post-comercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto; no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a palivizumab. La frecuencia para estas RAMs como se presentan en la siguiente tabla se han estimado usando los datos de seguridad de los ensayos clínicos de registro. No se observaron diferencias en la incidencia de estas reacciones en los ensayos entre los grupos de palivizumab y placebo y las reacciones no estuvieron relacionadas con el fármaco.

Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia#
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes.)#
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsión#
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Poco frecuentes	Rash Urticaria#
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Frecuentes	Fiebre Reacción en el punto de inyección

# RAM identificadas en la vigilancia post-comercialización

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### **Experiencia post-comercialización**

Tras la comercialización del medicamento se evaluaron las reacciones adversas graves registradas por comunicación espontánea durante el tratamiento con palivizumab entre los años 1998 y 2002, cubriendo cuatro estaciones de VRS. Se recibieron un total de 1.291 notificaciones de reacciones adversas graves en pacientes a los que palivizumab se había administrado tal como está indicado y la duración del tratamiento se limitó a una estación. Sólo en 22 de estas notificaciones el inicio de la reacción adversa se produjo tras administrar la sexta dosis o posteriores (15 después de la sexta dosis, 6 después de la séptima y 1 después de la octava). Estas reacciones adversas son de naturaleza similar a las observadas después de las cinco dosis iniciales.

La pauta de tratamiento con palivizumab y las reacciones adversas se monitorizaron en un grupo de casi 20.000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento entre 1998 y 2000. 1.250 lactantes de este grupo recibieron 6 inyecciones, 183 niños recibieron 7 inyecciones, y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones. Las reacciones adversas observadas en los pacientes después de la sexta dosis o posteriores fueron similares en naturaleza y frecuencia a los observados después de las 5 dosis iniciales.

En un estudio observacional, post-comercialización, a partir de una base de datos, se observa un pequeño aumento en la frecuencia de asma entre los pacientes prematuros tratados con palivizumab; sin embargo, la relación causal es incierta.