

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Efectividad, seguridad
y eficiencia del palivizumab
en la prevención de la infección
por el virus respiratorio sincitial
en prematuros**

Informe de evaluación

*Effectiveness, safety and efficiency
of palivizumab for prevention respiratory
syncytial virus infection in premature*

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación

Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, julio de 2014

2014

INFORME_4

Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros

*Raúl García-Esteva, Carmen Navarro-Palenzuela, Javier Bautista-Paloma,
Antonio Romero-Tabares, Carmen Beltrán-Calvo*

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

García-Esteba, Raúl

Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros. Raúl García-Esteba, Carmen Navarro-Palenzuela, Javier Bautista-Paloma, Antonio Romero-Tabares, Carmen Beltrán-Calvo. —Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

89 p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-63-3

1. Infecciones por virus sincitial respiratorio / prevención y control 2. Anticuerpos monoclonales / uso terapéutico 3. Prematuro I. Navarro-Palenzuela, Carmen II. Bautista-Paloma Javier III. Romero-Tabares, Antonio IV. Beltrán-Calvo, Carmen V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-63-3

Cita sugerida: García-Esteba R, Navarro-Palenzuela C, Bautista-Paloma J, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial en prematuros. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.

Autoría y colaboraciones

Grupo elaborador

Miembros del equipo evaluador de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Raúl García-Esteba. Doctor en Farmacia. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. (AETSA). Planteamiento de las preguntas de investigación, metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones de efectividad y seguridad. Contribución al análisis económico. Revisión de la eficiencia.

Carmen Navarro-Palenzuela. Técnico en Economía de la Salud. (AETSA). Planteamiento de las preguntas de investigación, metodología, búsqueda bibliográfica, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión y conclusiones de eficiencia. Elaboración del análisis económico. Revisión de la efectividad y seguridad.

Javier Bautista-Paloma. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Planteamiento de las preguntas de investigación, aportación de datos para la elaboración de la evaluación económica propia y revisión del informe final.

Antonio Romero-Tabares. Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Documentación e Información (AETSA). Búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

Carmen Beltrán-Calvo. Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA). Planteamiento de las preguntas de investigación, coordinación técnica y revisión del informe final.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimiento

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los profesionales:

- Dra. Josefa Aguayo Maldonado. Jefa de Sección. Directora de la Unidad de Gestión Clínica de Neonatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- Dr. Adolfo Rodríguez Leal. Director Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Santa Ana de Motril. Área de Gestión Sanitaria Sur de Granada.
- Dr. Francisco Araujo Rodríguez. Especialista en Farmacia Hospitalaria de la Unidad de Gestión Clínica Farmacia Interniveles del Hospital La Línea de la Concepción. Área de Gestión Sanitaria Campo de Gibraltar.
- D. José Antonio Navarro Caballero. Economista. Técnico de la Dirección de Gestión Económica del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores expertos de este informe el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los asesores y revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	9
Abreviaturas	11
Resumen ejecutivo.....	13
Executive summary.....	17
Introducción.....	21
Justificación.....	25
Objetivos	26
Parte 1. Evaluación de la efectividad y seguridad.....	27
Material y métodos.....	28
Tipo de estudio	28
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.....	28
Selección de artículos	28
Evaluación de la calidad y síntesis de datos.....	30
Resultados y discusión	31
Resultados de la búsqueda.....	31
Resultados de la revisión	32
Parte 2. Revisión sistemática de eficiencia.....	40
Material y métodos.....	41
Tipo de Estudio.....	41
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.....	41
Selección de artículos	42
Evaluación de la calidad y síntesis de datos.....	43
Resultados y discusión	44
Resultados de la búsqueda.....	44
Resultados de la revisión	44
Calidad de los estudios	45
Resultados de la revisión	48

Parte 3. Evaluación económica propia	60
Evaluación económica	61
Análisis de coste-efectividad (coste por AVG) y análisis de coste-utilidad (coste por AVACs)	61
Análisis de coste-efectividad expresado en coste por hospitalización evitada.....	71
Discusión.....	73
Conclusiones.....	76
Efectividad y Seguridad.....	76
Revisión sistemática de eficiencia.....	76
Evaluación económica propia	77
Referencias	78
Anexos	83
Anexo 1. Estrategias de búsqueda estudios de efectividad y seguridad.....	83
Anexo 2. Calidad del estudio observacional mediante el listado de comprobación Strobe.....	85
Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios de eficiencia.....	86
Anexo 4. Artículos excluidos a texto completo y motivos	88
Anexo 5. Calidad de los estudios de eficiencia incluidos.....	89

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características del medicamento	22
Tabla 2. Recomendaciones de la SENEo, AAP, CPS y Departamento de Salud de Cataluña para la administración de palivizumab en prematuros.....	24
Parte 1. Evaluación de la efectividad y seguridad.....	27
Tabla 3. Referencias de efectividad localizadas en las búsquedas estructuradas según la base de datos consultada	31
Tabla 4. Características de la intervención.....	33
Tabla 5. Características de la población con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe	35
Tabla 6. Resultados de efectividad del palivizumab con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe	35
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos de efectividad.....	31
Parte 2. Revisión sistemática de eficiencia.....	40
Tabla 7. Referencias de eficiencia localizadas en las búsquedas estructuradas según la base de datos consultada	44
Tabla 8. Resumen de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia	47
Tabla 9. Datos de eficacia (OR) 95 % IC extraídos del trabajo de Wang, <i>et al.</i>	48
Tabla 10. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros de 6 a 12 meses de EC, y menos de 29 SEG obtenidos de Wang, <i>et al.</i> Resultados presentados en £/AVAC (2006)	49
Tabla 11. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros, con 32-35 SEG que cumplen dos criterios mayores, obtenidos de Wang, <i>et al.</i>	50
Tabla 12. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros con 32-35 SEG que cumplen dos criterios mayores, obtenidos de Weiner, <i>et al.</i>	52
Tabla 13. <i>Inputs</i> en el modelo base de Weiner, <i>et al.</i> y Mahadevia, <i>et al.</i>	53
Tabla 14. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros, con 32-35 SEG que cumplen dos criterios mayores, obtenidos de Mahadevia, <i>et al.</i>	53
Tabla 15. Datos de eficacia (OR) IC 95 % extraídos del trabajo de Wang, <i>et al.</i> Criterios menores.....	57
Tabla 16. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros < 6 meses de EC, con 32-35 SEG que cumplen un criterio mayor: menos de 10 semanas al inicio de la estación, y dos criterios menores obtenidos de Wang, <i>et al.</i>	57

Tabla 17. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros < 6 meses de EC, con 32-35 SEG que cumplen un criterio mayor: hermanos en edad escolar, y dos criterios menores obtenidos de Wang, <i>et al.</i>	58
Tabla 18. Principales resultados de los artículos incluidos según la pregunta de investigación	59
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos de eficiencia	45
Parte 3. Evaluación económica propia	60
Tabla 19. Resultados de efectividad del palivizumab con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe	63
Tabla 20. Variables introducidas en el modelo base y en los análisis de sensibilidad univariantes	66
Tabla 21. RCEI y RCUI de la evaluación económica propia	68
Tabla 22. Análisis de sensibilidad determinísticos	69
Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	70
Tabla 24. Estudio coste-efectividad expresado en coste por hospitalización evitada....	71
Tabla 25. Análisis de sensibilidad atendiendo a los datos de ingreso en UCIN contemplados en la revisión de la literatura	72
Figura 3. Modelo de decisión para prematuros con 32 a 35 SEG con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores: profilaxis con palivizumab frente a no profilaxis.....	62
Figura 4. Diagrama de tornado	69
Figura 5. Plano coste efectividad incremental	70
Figura 6: Curva de aceptabilidad	70

Abreviaturas

AAP: *American Academy of Pediatrics*

ACE: análisis coste-efectividad

ACU: análisis coste-utilidad

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

ARN: ácido ribonucleico

ATC: sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química

AVAC: año de vida ajustado por calidad

AVG: año de vida ganado

CAD: dolores canadienses

CASPe: *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado al español

CPS: *Canadian Pediatric Society*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

d: día

DAP: disponibilidad a pagar

DBP: displasia broncopulmonar

EC: edad cronológica

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECC: enfermedad cardíaca congénita

EG: edad gestacional

EMA: *European Medicines Agency*

ETS: evaluación de tecnologías sanitarias

EUnetHTA: *European network for Health Technology Assessment*

FDA: *Food and Drug Administration*

FLIP: *Factors Linked to respiratory syncytial virus Infection in Premature infants*

g: gramos

GBP o £: libra esterlina

IC: intervalo de confianza

IM: intramuscular

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPC: índice de precio al consumo

IVA: impuesto sobre el valor añadido

kg: kilogramo

mg: miligramo

n: número de pacientes

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NNT: número de pacientes que es necesario tratar

OR: *odds ratio*

PEDE: *Paediatric Economic Database Evaluations*

PICNIC: *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada*

PVL: precio venta laboratorio

PVZ: palivizumab

RA: riesgo absoluto

RCEI: ratio de coste-efectividad incremental

RCUI: ratio de coste-utilidad incremental

RR: riesgo relativo

RRA: reducción del riesgo absoluto

RRR: reducción del riesgo relativo

s: semanas

SCI: *Science Citation Index*

SEG: semanas de edad gestacional

SENeo: Sociedad Española de Neonatología

SIM: Sistema de Información Microbiológica

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

USD: dólares EE.UU.

VRS: virus respiratorio sincitial

vs.: *versus*

Resumen ejecutivo

Antecedentes y justificación

El virus respiratorio sincitial (VRS) provoca infección aguda del tracto superior respiratorio en pacientes de todas las edades y es una de las enfermedades más comunes de la infancia. Afecta aproximadamente al 75 % de los niños durante el primer año de vida y casi al 90 % al final del segundo. La infección por VRS puede presentar un amplio rango de severidad, de síntomas respiratorios leves como rinitis u otitis media, hasta bronquiolitis, traqueobronquiolitis y neumonía con una morbilidad importante que puede aumentar el riesgo de muerte. El VRS es el agente causal del 60-90 % de las bronquiolitis. La infección por VRS muestra un marcado predominio estacional con la máxima incidencia en los meses de invierno.

Entre los grupos de riesgo, donde la infección progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores pudiendo provocar un cuadro de mayor gravedad, hay que destacar los niños prematuros con edad gestacional inferior o igual a 35 semanas. Distintos organismos nacionales e internacionales de referencia han elaborado, revisado y actualizado periódicamente las recomendaciones de uso de palivizumab con el objetivo de mejorar la eficiencia de los sistemas sanitarios. No obstante, se han detectado diferencias entre las recomendaciones elaboradas por estos organismos para la administración de palivizumab como profilaxis de las infecciones por VRS en prematuros. Debido a ello, la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, a través de la Subdirección de Farmacia y Prestaciones, solicitó a la Dirección de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la elaboración de este informe para recoger la mejor información disponible de la literatura científica y con ello aclarar las discrepancias detectadas entre las distintas recomendaciones.

Objetivo

El objetivo de este informe es identificar la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad y eficiencia de la administración de palivizumab como profilaxis de infecciones por VRS en prematuros y mediante una evaluación económica propia, estimar su eficiencia en el contexto del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA).

Para ello, este informe trata de dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación con menos de 29 semanas de edad gestacional (SEG)?
2. Administración de palivizumab en niños de 32-35 SEG con factores de riesgo:
 - 2a. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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)?
 - 2b. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón)?

Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab como profilaxis de infecciones por VRS en prematuros. Para ello, se ha realizado una búsqueda en las bases de datos referenciales MEDLINE (Ovid y Pubmed) y EMBASE hasta marzo del 2014. Esta búsqueda se ha completado con consultas a las bases de datos SCI, CRD y PEDE.

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados identificando sus limitaciones, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna de los estudios. Además, se ha realizado la extracción y resumen de los resultados descritos en cada estudio seleccionado.

Por último, se ha realizado una evaluación económica propia que consta de un análisis de coste-utilidad, expresado en coste por año de vida ajustado por calidad (AVACs), y un análisis de coste-efectividad (ACE) expresado en coste por año de vida ajustado por calidad (AVG), realizado a través de un modelo de decisión, de un año de duración, desde la perspectiva del SSPA en niños prematuros de 32-35 SEG con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores. También se ha realizado un ACE expresado en coste por hospitalización evitada, obteniendo el impacto presupuestario para Andalucía de la profilaxis con palivizumab en la población objetivo.

Resultados

Se ha localizado un estudio de cohortes con ciertas limitaciones metodológicas que responde al apartado de efectividad en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores) (pregunta 2a y 2b), mientras que no se ha localizado ningún estudio que evalúe la efectividad de la administración del palivizumab en prematuros < 29 SEG y 6-12 meses de edad cronológica (pregunta 1). Asimismo, tampoco se ha localizado ningún estudio que valore la seguridad del palivizumab en la población diana del informe. En cuanto a la eficiencia, se han identificado 3 estudios de coste-utilidad, uno responde a la pregunta 1, tres responden a la pregunta 2a y ninguno a la pregunta 2b.

En cuanto a la efectividad, los resultados del estudio mostraron que la administración de palivizumab disminuyó significativamente la probabilidad de ingreso por VRS en niños prematuros de 32-35 SEG (con 2 factores de riesgo mayores; u factor de riesgo mayor y 2 menores) con unos valores de riesgo relativo de 0,28 y 0,26, respectivamente, reduciendo el riesgo de hospitalización en más de un 70 %, en ambos casos. En relación al número de pacientes que es necesario tratar, en el grupo de 2 factores mayores sería necesario tratar a 13,5 niños para evitar una hospitalización por el VRS, mientras que en el grupo de 1 factor de riesgo mayor + 2 menores sería necesario tratar a 15,1 niños.

En cuanto a la eficiencia, las ratio de coste utilidad incremental (RCUI) extraídas en el estudio localizado para prematuros de 6 a 12 meses de EC y < 29 SEG fueron muy elevadas. El caso más favorable, en prematuros de menos de 24 semanas de gestación y de 6 a 9 meses de edad al inicio de la estación, la RCUI se situó en más de 300.000 £/AVAC. En el caso de niños prematuros de 32-35 SEG con 2 factores de riesgo mayores, los resultados de los 3 estudios identificados ofrecieron resultados muy contradictorios, con unas RCUI que variaron de una rotunda falta de eficiencia (más de 200.000 £/AVAC) a una eficiencia muy elevada (16.037 USD/AVAC) pasando por una eficiencia media (44.774 USD/AVAC). En la evaluación económica propia, para la población diana, se obtuvo una RCUI de 867.994,63 €/AVAC. Además, los resultados del análisis de sensibilidad determinístico confirmaron que, en ningún escenario, el palivizumab era una estrategia eficiente. El análisis de sensibilidad probabilístico, realizado a través de un modelo de Monte Carlo con 1.000 simulaciones, mostró que

considerando un umbral de 30.000 € por AVAC, el palivizumab era eficiente en un 0,0027 % de los casos. Si aumentamos la disponibilidad a pagar a 100.000 € por AVAC, el palivizumab sería eficiente en solo el 11 % de los casos. Por último, el coste por hospitalización evitada fue de 40.744,42 € y se evitarían 69 hospitalizaciones a un coste diferencial (impacto presupuestario) de 2.811.365,04 € al año.

Conclusiones

1. La evidencia localizada para estudiar la efectividad, seguridad y eficiencia en los subgrupos de prematuros objetos de estudio ha sido muy escasa.
2. Se necesitan más estudios y de mayor calidad para recomendar con alta gradación la administración de palivizumab en prematuros menores de 29 SEG entre 6-12 meses de edad al inicio de la estación y en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores).

Efectividad y Seguridad

3. No se ha localizado información específica de seguridad relativa a la población diana del informe.

Pregunta 1 (< 29 SEG, 6-12 meses edad cronológica (EC))

4. No existe evidencia científica que apoye la administración de palivizumab en niños prematuros menores de 29 SEG entre 6-12 meses de edad al inicio de la estación para prevenir la infección por el VRS.

Pregunta 2a y 2b (32-35 SEG con factores de riesgo)

5. Existe evidencia científica débil que apoya la efectividad del palivizumab en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores), en cuanto a la reducción de hospitalizaciones. Un único estudio de cohortes, con ciertas limitaciones metodológicas, avala su recomendación.

Revisión sistemática de eficiencia

6. El número de factores de riesgo es un elemento clave a la hora de determinar la eficiencia de palivizumab en prematuros sin enfermedades cardíacas ni pulmonares. La evidencia localizada parece indicar que al menos han de presentar dos factores de riesgo para seguir estudiando su eficiencia.

Pregunta 1 (< 29 SEG, 6-12 meses EC)

7. La eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación y con menos de 29 SEG, ha sido estudiada en un solo trabajo que concluye que no es eficiente, con unas RCUI muy superiores a los umbrales comúnmente aceptados.

Pregunta 2a y 2b (32-35 SEG con factores de riesgo)

8. La eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 32-35 SEG y dos factores de riesgo mayores ha sido recogida en tres trabajos. Los resultados son muy contradictorios entre sí, con lo que no se puede afirmar que la profilaxis en ese caso sea eficiente.
9. No se ha encontrado evidencia científica acerca de la eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores.

Evaluación económica propia

10. El uso de palivizumab profiláctico en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores) en el contexto del SSPA no puede considerarse eficiente bajo los umbrales de decisión habituales, con una cifra de 867.994 € por AVAC.
11. Los análisis de sensibilidad determinísticos realizados confirman que, contemplando cambios en la mayoría de las variables del modelo, en ningún escenario la profilaxis con palivizumab es una estrategia eficiente.
12. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma que con una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC palivizumab no es eficiente en el 99,97 % de los casos.
13. El modelo realizado, pese a sus limitaciones, es coherente con el resto de trabajos publicados previamente no financiados por la industria, que avalan las conclusiones emitidas en el apartado 10.
14. Del análisis de coste-efectividad realizado, se ha obtenido una cifra de coste por hospitalización evitada de 40.744,42 €, no existiendo referencias para considerar si se trata de una intervención eficiente o no en estos términos.
15. El impacto presupuestario de la administración de palivizumab en esta población en Andalucía se sitúa por encima de 2,5 millones de euros al año.

Executive summary

Background and justification

RSV causes acute upper respiratory tract infection in patients with different ages and it is one of the most common diseases of childhood. It affects approximately 75 % of children during the first year of life and almost 90 % at the end of the second year. RSV infection may present a wide range of severity, from mild respiratory symptoms such as rhinitis or otitis media, to bronchiolitis, tracheobronchiolitis and pneumonia with significant morbidity that may increase the risk of death. RSV is the causative agent of 60-90 % of bronchiolitis. RSV infection shows a marked seasonal prevalence with the highest incidence in the winter months.

The premature babies were born at 35 weeks gestational age or less is a risk group where infection often progresses to a serious illness. Important national and international organizations have developed, reviewed and updated recommendations for use of palivizumab in order to improve the efficiency of health systems. However, differences were detected between the recommendations made by these organizations for the administration of palivizumab as prophylaxis of RSV infections in premature infants. As a result, the Direction of Andalusian Public Health System through the Division of Pharmacy Services requested to the Direction of the Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) preparing this report to collect the best information available in the scientific literature and thus clarify the discrepancies found between the various recommendations.

Objective

The objective of this report is to identify the available evidence on effectiveness, safety and efficiency of the administration of palivizumab as prophylaxis of RSV infections in premature infants and through a own economic evaluation, estimate their efficiency in the context of Andalusian Public Health System.

This report attempts to answer the following research questions:

1. Is administration of palivizumab to prevention of RSV infection in premature infants 6-12 months of age at the start of the RSV season with less than 29 weeks gestational age effective, safe and efficient?
2. Administration of palivizumab in premature infants of 32-35 weeks gestational age with risk factors:
 - 2a. Is administration of palivizumab to prevention of RSV infection in premature infants of 32-35 weeks gestational age and 2 major risk factors (chronological age less than 10 weeks at the beginning of the RSV season or born in the first 10 weeks of it, have at least one brother in school-age or attends child care or go to child care) effective, safe and efficient?
 - 2b. Is administration of palivizumab to prevention of RSV infection in premature infants of 32-35 weeks gestational age with 1 major and 2 minor risk factors (history of maternal smoking during pregnancy and male sex) effective, safe and efficient?

Methodology

A systematic review of the literature was carried out on the effectiveness, safety and efficiency of palivizumab to prevention of RSV infection in premature infants. For this purpose, the reference databases MEDLINE (Ovid and Pubmed) and EMBASE were consulted up to March 2014. This search was completed with searches in the SCI, CRD and PEDE databases.

A critical reading of the selected articles was made to identify the methodological problems that could affect the internal validity of the studies. Finally, the extraction and summary of the described results in each selected study was made.

Finally, a own economic evaluation was made. It consisting of a cost-utility analysis, expressed as cost per QALY, and a cost-effectiveness analysis, expressed in cost per LYG. This economic evaluation was made through a decision model of one year from the perspective of the Andalusian Public Health System in preterm infants of 32-35 weeks gestational age with two major risk factors or one major and two minor factors. Sensitivity and probabilistic analyses were also conducted. Another cost-effectiveness analysis was made, expressed in cost per avoided hospitalization, obtaining the budget impact of prophylaxis with palivizumab in the target population in Andalucía.

Results

A cohort study with some methodological limitations that responds to effectiveness in preterm of 32-35 weeks gestational age with risk factors (two major risk factors, 1 major risk factor and 2 children) (question 2a and 2b) has been located. However, it has not located any studies that evaluate the effectiveness of the administration of palivizumab in preterm infants less than 29 weeks gestational age and 6-12 months of age at the start of the RSV season (question 1). Moreover, no study that assesses the safety of palivizumab in the target population of the report has been localized. In terms of efficiency, three cost-utility studies have been located, one of them answered question 1, three responded to the question 2a and none to the question 2b.

In terms of effectiveness, the results of the study showed that administration of palivizumab significantly decreased the probability of hospitalization for RSV infections in premature infants of 32-35 weeks gestational age (with 2 major risk factors, 1 major and 2 minor risk factors) with relative risk values of 0.28 and 0.26, respectively, reducing the risk of hospitalization by more than 70% in both cases. Regarding the number of patients needed to treat, in group with 2 major risk factors would need to treat 13,5 children to avoid a hospitalization for RSV infection, whereas in group with 1 major + 2 minor risk factors would require to treat 15,1 infants.

In terms of efficiency, the incremental cost-utility ratios (ICUR) from the localized study to preterm infants < 29 weeks gestational with 6-12 months of age at the start of RSV season were very high. The most favorable case, in premature infants less than 24 weeks gestational age and 6-9 months of age at the start of the RSV season, the ICUR stood at more than £300,000/QALY. In the case of premature infants of 32-35 weeks gestational age with 2 major risk factors, the results of the 3 identified studies provided very conflicting results, ICUR ranging from outright inefficiency (more than £200,000/QALY) to a very high efficiency (16,037 USD/QALY) through an medium efficiency (44,774 USD/QALY).

The own economic evaluation, for the target population (32-35 weeks gestational age), obtained a ICUR of €867,994.63/QALY. Furthermore, the results of deterministic sensitivity analysis confirmed that, in any scenario, palivizumab was an inefficient strategy. The probabilistic sensitivity analysis, performed through a Monte Carlo model with 1,000 simulations, showed that

considering a threshold of €30,000/QALY, palivizumab was efficient in 0.0027 % of the cases. If we increase the willingness to pay €100,000/QALY, palivizumab would be efficient in only 11 % of cases. Finally, the cost per avoided hospitalization was €40,744.42 and 69 hospitalizations would be avoided to a differential cost (budget impact) of €2,811,365.04 per year.

Conclusions

1. The localized evidence to study the effectiveness, safety and efficiency of palivizumab in the subgroups of preterm infants target has been poor.
2. More and higher quality studies are needed to recommend with high grade the palivizumab administration in infants less than 29 weeks gestational age with 6-12 months of age at the start of the RSV season and infants of 32-35 weeks gestational age with risk factors (two major risk factors; 1 major and 2 minor risk factors).

Effectiveness and safety

3. Specific safety information about the target population of report has not been localized.

Question 1 (< 29 weeks gestational age, 6-12 months of age at the start of the RSV season)

4. There is no scientific evidence to support the administration of palivizumab in premature infants less than 29 weeks gestational age with 6-12 months of age at the start of the RSV season to prevent RSV infection.

Question 2a y 2 b (32-35 weeks gestational age with risk factors)

5. There is weak scientific evidence supporting the effectiveness of palivizumab in preterm infants of 32-35 weeks gestational age with risk factors (two major risk factors, 1 major and 2 minor risk factors), in terms of reduction of hospitalizations. A cohort study with some methodological limitations endorses the recommendation of palivizumab administration.

Systematic review of effectiveness

6. The number of risk factors is a key element in determining the efficiency of palivizumab in premature infants without heart or lung disease. The localized evidence suggests that at least two risk factors are needed for further study its efficiency.

Question 1 (< 29 weeks gestational age, 6-12 months of age at the start of the RSV season)

7. The efficiency of palivizumab in premature infants less than 29 weeks gestational age and 6-12 months of age at the start of the RSV season, has been studied in a single study that concludes that it is not efficient, with ICUR well above the thresholds commonly accepted.

Question 2a y 2 b (32-35 weeks gestational age with risk factors)

8. The efficiency of palivizumab in preterm infants of 32-35 weeks gestational age and two major risk factors has been collected in three studies. The results are very contradictory, so one can not say that prophylaxis is efficient in that case.
9. Scientific evidence about the efficiency of palivizumab in preterm infants of 32-35 weeks gestational age with 1 major and 2 risk factors has not been found.

Own economic evaluation

10. The prophylactic use of palivizumab in preterm infants of 32-35 weeks gestational age with risk factors (two major risk factors; 1 major and 2 minor risk factors) in the context of SSPA can not be considered efficient under normal decision thresholds, with a figure of €867,994/QALY.
11. The deterministic sensitivity analysis carried out confirm that changes in the majority of the model variables, in any prophylaxis scenario with palivizumab is not an efficient strategy.
12. The probabilistic sensitivity analysis confirms that with a willingness to pay €30,000/QALY, palivizumab is not efficient in 99.97 % of cases.
13. The model performed, despite its limitations, is consistent with other previously studies not funded by industry, that support the conclusion number 10.
14. From own cost-effectiveness analysis, the cost per avoided hospitalization was €40,744.42. However, there are not thresholds to considerar if the intervention is or not efficient, in these terms.
15. The budget impact of the administration of palivizumab in this population in Andalusia is above 2.5 millions of euros per year.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus de cadena simple de ARN en sentido negativo, con envoltura y no segmentado y pertenece a la familia *Paramyxoviridae*^{1,2} y es un patógeno respiratorio. Los seres humanos son la única fuente de infección por VRS y la transmisión del virus se produce por inoculación directa de secreciones contagiosas a través de las manos o por dispersión de partículas aerosoles grandes, gotitas de *Pflügge* al estornudar, toser o hablar³. El período de incubación de la infección abarca de 2 a 8 días², aunque normalmente es de 4 a 6 días.

El VRS provoca infección aguda del tracto superior respiratorio en pacientes de todas las edades y es una de las enfermedades más comunes de la infancia. Afecta aproximadamente al 75 % de los niños durante el primer año de vida y casi al 90 % al final del segundo^{4,5} y sus principales manifestaciones son: rinorrea, obstrucción nasal, sibilancias y estertores subcrepitantes bilaterales. En alrededor del 20-30 % de los niños la enfermedad se extiende al tracto respiratorio inferior, lo que ocurre con mayor frecuencia durante la primera infección⁶. La inmunidad no es permanente y pueden producirse reinfecciones. La infección por VRS puede presentar un amplio rango de severidad, desde síntomas respiratorios leves como rinitis u otitis media, hasta bronquiolitis, traqueobronquiolitis y neumonía con una morbilidad importante que puede aumentar el riesgo de muerte⁷. El VRS es el agente causal del 60-90 % de las bronquiolitis. Aunque en la mayoría de los casos las infecciones por VRS no son graves, en los casos graves provoca obstrucción del bronquiolo empeorando la oxigenación del paciente, pudiendo este desarrollar insuficiencia respiratoria, necesitando ventilación mecánica y el ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Aproximadamente, entre el 1 % y el 3 % de todos los niños menores de 12 meses de edad requerirán hospitalización para el tratamiento de la infección por VRS del tracto respiratorio inferior⁶, lo que produce un importante impacto en términos de morbilidad y coste sanitario.

La infección por VRS muestra un marcado predominio estacional con la máxima incidencia en los meses de invierno. En España, la actividad del VRS se inicia a mediados de otoño (semanas 42-44) y desciende volviendo a sus niveles basales a finales de invierno (semanas 13-14)⁸. El número de infecciones por VRS notificadas al Sistema de Información Microbiológica (SIM) en las temporadas 2006-2007 y 2007-2008 fue de 2.023 y 1.748 respectivamente. Las notificaciones procedieron de 26 laboratorios de 8 comunidades autónomas⁸. En España, se ha estimado que el VRS provoca de 7.000 a 14.000 hospitalizaciones/año, con una estancia media de 5,9 días⁹.

Aunque el VRS afecta a toda la población pediátrica, es en determinados grupos de población de riesgo donde provoca una infección respiratoria que progresa más frecuentemente a las vías respiratorias inferiores, provocando un cuadro de mayor gravedad, con mayor necesidad de oxigenoterapia, mayor número de ingresos en cuidados intensivos y mayor necesidad de ventilación mecánica que en la población pediátrica general. Estos grupos de riesgo son principalmente niños prematuros con edad gestacional (EG) inferior o igual a 35 semanas, niños con neumopatías crónicas (enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, fibrosis quística), niños con cardiopatías congénitas, inmunodeprimidos y trasplantados⁹.

La población diana de este informe la constituyen los prematuros, ya que presentan más riesgo de contagio y de evolución grave de la infección por VRS debido a la inmadurez de las vías aéreas y la ausencia o disminución de los anticuerpos maternos. La frecuencia es hasta 10 veces superior que en niños nacidos a término. Además, la interrupción del desarrollo de los pulmones antes de las 36 semanas de gestación se traduce en inmadurez del árbol bronquial y bronquiolar, menor volumen y superficie pulmonar, junto con una elasticidad reducida, flujo de aire espiratorio forzado disminuido y alteraciones en el intercambio de gases. Además, algunos de estos pacientes prematuros han sido sometidos a algún tipo de ventilación mecánica y aspiraciones de secreciones de forma mecánica lo que a su vez puede suponer un volutrauma y barotrauma que han podido dañar las superficies endoteliales respiratorias por microtraumatismos, lo que permite a los patógenos invadir estas superficies con más facilidad^{10,11}.

Fármaco

El palivizumab (PVZ) es un anticuerpo monoclonal que fue aprobado en 1998 por la *Food and Drug Administration* (FDA) tras los resultados aportados por el ensayo clínico IMpact-RSV¹², realizado en prematuros menores de 36 SEG que tenían menos de 6 meses de edad al inicio de la estación y en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar. Posteriormente, en agosto 1999, fue aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA), y en España en enero de 2000. Luego, se amplió su indicación a niños con enfermedad cardíaca congénita por el ensayo clínico de Feltes, *et al.*¹³. Las características del medicamento se exponen en la Tabla 1.

A lo largo de los años, la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) y otros organismos internacionales de referencia han elaborado, revisado y actualizado periódicamente las recomendaciones de uso de palivizumab con el objetivo de mejorar la eficiencia de los sistemas sanitarios. En este informe, se recogen las recomendaciones elaboradas por la SENEo^{9,15}, *American Academy of Pediatrics* (AAP)^{16,17}, *Canadian Pediatric Society* (CPS)¹⁸ y recomendaciones del Departamento de Salud de Cataluña¹⁹, en lo que respecta a la administración de palivizumab como profilaxis de las infecciones por VRS en niños prematuros, que es la población objeto de estudio de este informe (ver Tabla 2).

Tabla 1. Características del medicamento¹⁴	
Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Palivizumab. Synagis®. Código ATC: J06BB16
Mecanismo de acción	Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos del VRS
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. ▪ Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. EMA. 13-08-1999

Tabla 1. Características del medicamento¹⁴ (continuación)	
Posología recomendada	15 mg/kg administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS
Vía de administración	Vía intramuscular
Presentación	50 mg polvo y disolvente para solución inyectable. 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Cuando se reconstituye según las instrucciones la concentración final es de 100 mg/ml de palivizumab
Precio (PVL+7,5 % IVA)*	Vial 50 mg: 492,22 € Vial 100 mg: 817 €
Titular de la autorización de comercialización	AbbVie Ltd
ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química; PVL: precio venta laboratorio; IVA: impuesto sobre el valor añadido.	
* Información aportada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío que además coincide con el precio de compra en el Sistema Nacional de Salud. Consultado 24/04/2014	

Tabla 2. Recomendaciones de la SENEo, AAP, CPS y Departamento de Salud de Cataluña para la administración de palivizumab en prematuros

SENeO α ^{9,15}	AAP β ^{16,17}	CPS χ ¹⁸	Departamento de Salud de Cataluña β ¹⁹
<p>Muy recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros nacidos a las 28 SEG* o menos que tengan 12 meses o menos de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma. 	<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros menor o igual a 28 SEG* pueden beneficiarse de la profilaxis durante su primera temporada siempre que se produce durante los primeros 12 meses de vida. Hasta un máximo de 5 dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de menos de 32 SEG que son menores de 6 meses de edad al inicio de la temporada de VRS. 	<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros menores de 29 SEG que tengan 9 meses o menos de edad al inicio de la estación del VRS o dados de alta durante la misma.
<p>Muy recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros nacidos entre las 29-32 SEG que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma. 	<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de 29-32 SEG hasta 6 meses de edad. Hasta un máximo de 5 dosis. 		<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros nacidos entre las 29-32 SEG que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS o sean dados de alta durante la misma.
<p>Muy recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de 32-35 SEG con dos factores de riesgo mayores: <ul style="list-style-type: none"> + 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 (hasta los 14 años) o de guardería o acudir a la misma. <p>Recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de 32-35 SEG con un factor mayor y dos menores: <ul style="list-style-type: none"> + Antecedente de tabaquismo materno durante la gestación. + Sexo varón. 	<p>Podría considerarse la profilaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de 32-35 SEG dentro de los 3 meses anteriores al inicio de la estación o en cualquier momento de la estación se clasificarán para recibir la profilaxis si tienen al menos uno de los dos factores de riesgo. <ul style="list-style-type: none"> + Niño atendido en guardería. + Uno o más hermanos u otros niños menores de 5 años que vivan permanentemente en el hogar. <p>Hasta un máximo de 3 dosis o 90 días de edad cronológica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Debería convocarse un panel de expertos en cada provincia o territorio y establecer una política para estos niños. Observaciones: Se necesita determinar el límite superior de la edad gestacional. El panel de expertos puede utilizar los criterios AAP o la herramienta de puntuación de riesgo canadiense²⁰ para seleccionar los niños elegibles para la administración de palivizumab. Independientemente de los criterios elegidos, la última dosis de palivizumab se debe administrar a la edad cronológica de tres meses. <p>Observaciones. Esta recomendación es un intento de equilibrar los costes y beneficios, y está diseñado para proteger a los bebés en mayor riesgo de hospitalización.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niños prematuros de 32s_{0d}-34s_{6d} que a la vez tengan los siguientes 2 factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> + 10 semanas o menos de edad cronológica al comienzo de la estación del VRS. + Hermanos menores de 5 años escolarizados y-o que asistan a la guardería.

*: Se entiende como 28s + 6d₆ (28 semanas y 6 días).
 SEG: Semanas de edad gestacional.
 α : La SENEo entiende el intervalo 32-35 SEG como 32s_{1d}-35s_{0d} (32 semanas y 1 día – 35 semanas y 0 días).
 β : La AAP entiende el intervalo como 32-35 SEG como 32s_{0d}-34s_{6d} (32 semanas y 0 días – 34 semanas y 6 días).
 χ : La CPS entiende el intervalo como 32-35 SEG como 32s_{0d}-35s_{6d} (32 semanas y 0 días – 35 semanas y 6 días).

Justificación

Como se puede observar en la Tabla 2, existen discrepancias entre las recomendaciones de las diferentes sociedades, además de diferencias en nomenclatura de los periodos gestacionales. Entre ellas, destacan:

- La diferente edad cronológica en la que se recomienda la profilaxis para los niños menores de 29 SEG (SENeo y APP < 12 meses; CPS < 6 meses; Consenso catalán < 9 meses).
- Diferencias entre los factores de riesgo a considerar en la población de 32-35 SEG (entre otras diferencias, la SENEo distingue entre factores de riesgo mayores y menores, mientras que la AAP, CPS y Consenso catalán, no).

Debido a las diferencias existentes entre las recomendaciones elaboradas por distintos organismos para la administración de palivizumab como profilaxis de las infecciones por VRS en prematuros, la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, a través de la Subdirección de Farmacia y Prestaciones, solicitó a la Dirección de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la elaboración de este informe para recoger la mejor información disponible de la literatura científica y con ello aclarar las discrepancias detectadas entre las distintas recomendaciones

Objetivos

El objetivo de este informe es identificar la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad y eficiencia de la administración de palivizumab como profilaxis de infecciones por VRS en prematuros en las áreas de incertidumbre comentadas anteriormente y mediante una evaluación económica propia, estimar su eficiencia en el contexto del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA).

Para ello, este informe trata de dar respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación con menos de 29 SEG?
2. Administración de palivizumab en niños de 32-35 SEG con factores de riesgo:
 - 2a. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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)?
 - 2b. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón)?

Parte 1.

Evaluación de la efectividad y seguridad

Material y métodos

Tipo de estudio

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad del palivizumab en la prevención de infecciones por el VRS en los subgrupos de pacientes prematuros comentados anteriormente en los objetivos.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se realizó una búsqueda estructurada de estudios en las bases de datos referenciales Medline (Ovid y Pubmed) y EMBASE hasta marzo del 2014. Las estrategias diseñadas para la búsqueda en MEDLINE y EMBASE se muestran en el Anexo 1 y estuvieron encaminadas a identificar estudios centrados en los objetivos de este informe, utilizándose para ello tanto términos del tesoro como de lenguaje libre. Esta búsqueda se ha completado con consultas a la base de datos SCI (*Science Citation Index*). Asimismo, se realizó una búsqueda manual a partir de citas bibliográficas localizadas en las publicaciones consultadas. Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA y FDA. Las búsquedas fueron efectuadas con la asistencia del Servicio de Documentación de la AETSA.

Por último, la búsqueda se completó con la consulta de ensayos clínicos en curso en *Clinicaltrials.gov*^a.

Selección de artículos

Para la elaboración de la revisión sistemática, se realizó la selección de los artículos mediante un primer filtrado sobre título y resumen, una vez eliminadas las referencias duplicadas. Se utilizaron criterios amplios para evitar la pérdida de artículos relevantes. Se realizó una lectura a texto completo y se examinó manualmente la bibliografía de los estudios incluidos en la revisión, con la finalidad de comprobar que no se perdían artículos que pudieran estar relacionados con el objetivo de la revisión.

En la revisión se incluyeron aquellos estudios que cumplieron los criterios que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los artículos se establecieron según el modelo PICO (D) (**P**oblación, **I**ntervención, **C**omparación, **O**utcomes-Resultados, **D**iseño de estudio) de estructura de pregunta de investigación. Este informe trata de dar respuesta a dos preguntas de investigación cuyas diferencias se encuentran únicamente en la población objeto de estudio de cada una de ellas, es decir, están centradas en un subgrupo de pacientes diferente.

^a <http://clinicaltrials.gov/>

- **Población:**

1. Recién nacidos prematuros de menos de 29 SEG con 6-12 meses de edad al inicio de la estación.
2. Recién nacidos prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgos:
 - 2a. Recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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).
 - 2b. Recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón).

- **Intervención:** administración de palivizumab como prevención de la infección por VRS.

- **Dosis:** 15 mg/kg peso administrada una vez al mes por vía intramuscular durante la estación del VRS.

- **Comparación:** uso de placebo o la ausencia de intervención en el grupo control (no profilaxis). Se debe comparar con la terapia estándar actual, que es la no utilización de tratamiento preventivo.

- **Resultados:**

Efectividad

- Hospitalización por infección del VRS.
- Mortalidad.
- Otras medidas de resultados: ingresos en la UCIN, duración de la hospitalización y del ingreso en la UCIN, visitas ambulatorias, utilización de ventilación mecánica y duración de ésta, requerimientos de oxígeno y duración del mismo, terapia broncodilatadora y duración de la misma.

Seguridad

- Eventos adversos.

- **Diseño:** estudios primarios comparativos, tanto experimentales como observacionales en los que haya un grupo control.

Crterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- **Población:** se excluyeron estudios cuya población fuera:
 - Niños prematuros < 32 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación.
 - Niños prematuros de 32-35 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación sin factores de riesgo.
 - Niños prematuros 32-35 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación con factores de riesgo diferentes a los considerados en este estudio (por ejemplo, un factor mayor y uno menor).

- Niños prematuros con diferentes semanas de edad gestacional sin análisis desagregado en los subgrupos de pacientes objetivos de este informe.
- Niños prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad cardíaca congénita (ECC).
- **Resultados:** no se excluyó ningún estudio en base a los resultados presentados.
- **Diseño:** se excluyeron cartas, *abstracts* de congresos, comentarios, editoriales, revisiones narrativas, series de casos y estudios secundarios (revisiones sistemáticas, metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias).

No hubo restricción por idiomas.

Evaluación de la calidad y síntesis de datos

Se evaluó la calidad y se identificaron las limitaciones de los estudios incluidos en la revisión como parte del proceso de lectura crítica de los estudios y se diseñaron tablas *ad-hoc* para la extracción de los resultados de los estudios incluidos.

Se realizó la lectura y la síntesis cualitativa de los estudios, valorando la metodología empleada en ellos. Para realizar esta valoración, se utilizó fundamentalmente una herramienta específica en función del tipo de documento analizado. En concreto, se utilizó el listado de comprobación *Strobe*²¹ para los estudios de cohortes, recomendado en las guías metodológicas de la *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*²².

Resultados y discusión

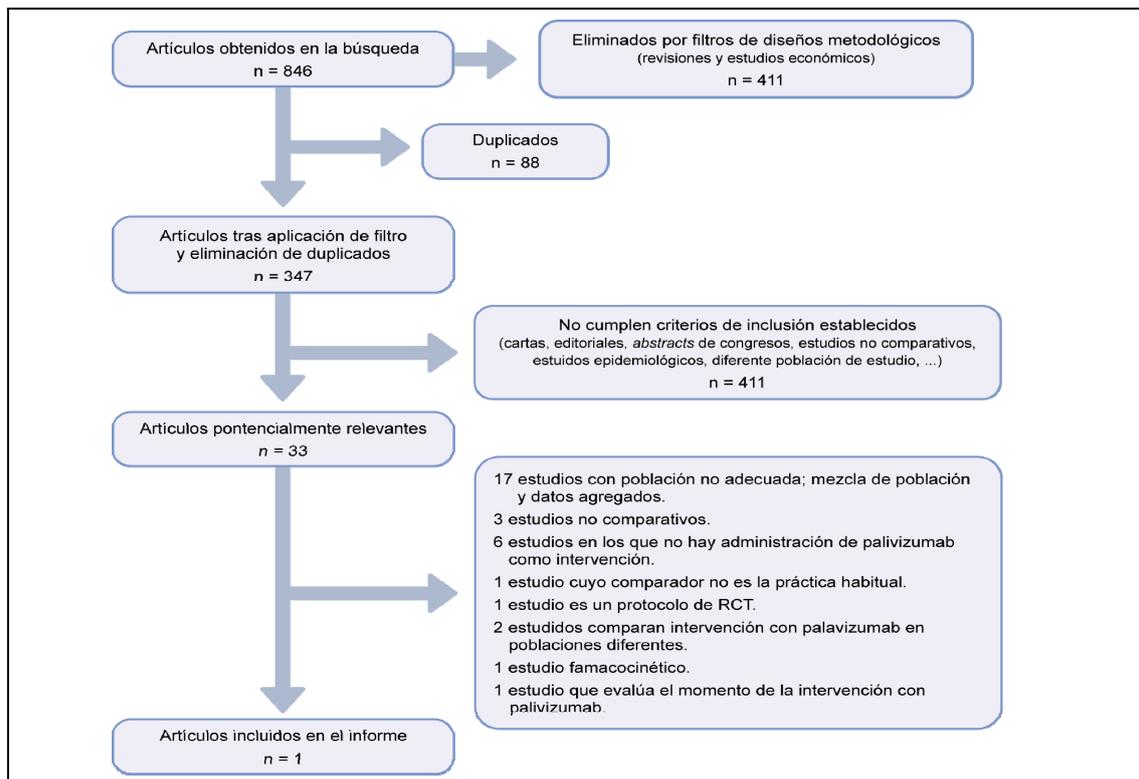
Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda realizadas en las distintas bases de datos identificaron un total de 347 referencias diferentes una vez eliminadas las duplicadas y tras la aplicación de los filtros de diseños metodológicos. Tras la lectura de título y resumen de las referencias recuperadas, se excluyeron 314, por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Se seleccionaron 33 artículos potencialmente relevantes para su lectura a texto completo. Finalmente, para la elaboración de este informe se incluyó un estudio que evaluó la efectividad del palivizumab en nuestra población de estudio.

En la Tabla 3 se detallan los estudios localizados en las diferentes bases de datos, y en la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos de efectividad.

Base de datos	Número de referencias
Medline (Ovid + Pubmed)	416
Embase	390
SCI	40
TOTAL	846

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos de efectividad



Resultados de la revisión

Como se ha comentado anteriormente, este informe trata de dar respuesta a las dos preguntas planteadas en los objetivos.

Efectividad

1. ¿Es efectiva y segura la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación con menos de 29 SEG?

No se ha localizado ningún estudio que responda a nuestra pregunta, por lo que no existe evidencia científica que apoye o sustente la administración de palivizumab en este subgrupo de pacientes.

Discusión efectividad pregunta 1

Las indicaciones y las recomendaciones de utilización del palivizumab en prematuros se basan en el ensayo clínico pivotal IMPact-RSV¹², donde se obtuvo una reducción relativa del riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el VRS del 55 % ($p < 0,001$) y una reducción del riesgo absoluto de 5,8 %. Como se ha comentado anteriormente, la población de este ensayo comprendió a prematuros menores de 36 SEG y menos de 6 meses de edad al inicio de la estación y niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar. Los resultados del análisis de sensibilidad en prematuros sin displasia broncopulmonar mostraron una reducción del riesgo relativo del 78 % ($p < 0,001$) y una reducción del riesgo absoluto de 6,3 %, y desagregando los resultados por SEG, se obtuvo una reducción del 47 % ($p = 0,003$) en prematuros menores de 32 SEG. No obstante, la población de este ensayo, en la que se apoya las indicaciones del fármaco, como la de otros estudios^{23,24} es menor de 6 meses de edad al inicio de la estación, por lo que no existen estudios que apoyen la recomendación de la administración del palivizumab hasta los 12 meses.

El estudio de Kusuda, *et al.*²⁵ fue un cuestionario tipo encuesta no aleatorizada en el que se analizó la *ratio* de hospitalizaciones en el subgrupo de niños menores de 29 SEG que recibieron palivizumab frente a los que no lo recibieron en Japón. Este estudio mostró que en el grupo de no intervención (9/196; 4,6 %) hubo menos hospitalizaciones que en el grupo en el que se administró palivizumab (22/422; 5,2 %), aunque esta diferencia no fue significativa. Este estudio se comenta en la discusión y no forma parte de los resultados porque la población de estudio fue de niños hasta 12 meses de edad cronológica al inicio de la estación y los resultados no se desagregaron en función de la edad cronológica, por lo que se desconoce los resultados obtenidos en niños menores de 29 SEG y entre 6-12 meses de edad cronológica al inicio de la estación.

Rietveld, *et al.*²⁶ mediante un estudio de cohortes retrospectivo (1 de enero de 1996 a 31 de diciembre de 1998) desarrollaron una regla de predicción de hospitalización teniendo en cuenta los factores de riesgo. Los pacientes incluidos tuvieron hasta 12 meses de edad al principio de la estación y cualquier edad gestacional. No obstante, los pacientes no recibieron palivizumab y, mediante regresión logística, determinaron los factores de riesgo, por lo que este estudio no cumple nuestros criterios de inclusión, aunque como se verá más adelante se tuvo en cuenta para el estudio económico de Wang, *et al.*²⁷.

La SENEo⁹ coincide con la AAP¹⁷ recomendando la administración de palivizumab en prematuros con menos de 29 SEG hasta 12 meses de edad al inicio de la estación, alegando que el sistema inmunitario de los prematuros menores de 29 SEG no produce IgA protectoras hasta pasado unos meses de su nacimiento, por lo que esta recomendación estaría fuera de indicación de la ficha técnica del medicamento. Sin embargo, la CPS¹⁸ lo recomienda hasta 6 meses y el documento de consenso catalán¹⁹ hasta los 9 meses. Para los mayores de 29 SEG, el intervalo de inmunodeficiencia es más reducido, por lo que la profilaxis se extiende solo hasta los 6 meses de edad cronológica.

2. Administración de palivizumab en niños de 32-35 SEG con factores de riesgo:

2a. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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)?

2b. ¿Es efectiva, segura y eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón)?

El estudio de cohortes de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ responde a las preguntas 2a y 2b del informe. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del palivizumab para prevenir hospitalizaciones en niños de 32-35 SEG (32s_{1d}-35s_{0d}) menores de 6 meses al inicio de la estación y que presentaran alguna de las combinaciones de los factores de riesgo asociados con mayor probabilidad de ingreso por infección por VRS. Para ello, este estudio de cohortes utilizó la base de datos del estudio FLIP-2 (*Factors Linked to respiratory syncytial virus Infection in Premature infants*)²⁹, siempre y cuando presentara al menos uno de los cuatro factores de riesgo de hospitalización con utilidad predictiva catalogados como factores de riesgo mayores y menores³⁰. El estudio FLIP-2²⁹ tuvo un diseño observacional y prospectivo de una cohorte de prematuros de 32-35 SEG, nacidos en España entre el 1 de abril de 2005 y 30 de abril de 2007 en el que participaron 37 hospitales. La administración de palivizumab no fue aleatorizada, sino que dependió del criterio clínico del facultativo y de la política de cada hospital, aunque se sugirió que siguieran los criterios de las recomendaciones de la SENEo 2005⁹ (ver Tabla 4).

Tabla 4. Características de la intervención			
Número de temporadas de circulación del VRS para la intervención (fechas)	Edad para la intervención	Intervención	Control
2 (2005-2006; 2006-2007)	Niños menores de 6 meses al inicio de la estación o durante la misma y con al menos 1 factor de riesgo menor o mayor	Palivizumab 15 mg/kg IM; 1-5 dosis	No administración de palivizumab
IM:intramuscular.			

Una vez depurados los datos del estudio FLIP-2²⁹, 4.719 niños formaron parte de este estudio ya que presentaron al menos un factor de riesgo, de los cuales 627 fueron tratados con palivizumab y 4.092 no. A continuación, en la Tabla 5, se observa la homogeneidad de cada grupo con las combinaciones de los factores de riesgo. El grupo de 2 factores mayores contó con una población de 927 niños, mientras que el de 1 factor de riesgo mayor + 2 menores con 1.181 niños. Se observa que en ambos grupos el brazo tratado con palivizumab posee menor peso al nacer y menos semanas de gestación que el brazo no tratado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados del estudio muestran que la administración de palivizumab disminuye significativamente la probabilidad de ingreso por VRS en las combinaciones de factores de riesgo consideradas objetivos de este informe (ver Tabla 6), por lo que dicha intervención profiláctica actúa como factor protector en ambos casos con unos valores de riesgo relativo (RR) de 0,28 y 0,26. De esta forma, el uso del palivizumab redujo el riesgo de hospitalización en más de un 70 %, sin estar bien definidos ni bien homogenizados los criterios de ingreso para la hospitalización, en ambos casos. En relación al número de pacientes que es necesario tratar (NNT), en el grupo de 2 factores mayores sería necesario tratar a 13,5 niños para evitar una hospitalización por el VRS, mientras que en el grupo de 1 factor de riesgo mayor + 2 menores sería necesario tratar a 15,1 niños.

Tabla 5. Características de la población con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe

Factores de riesgo	n	n (total)	Peso al nacer (g)	Edad de gestación (s)	Edad cronológica	Hermanos o guardería	Fumar en gestación	Sexo varón
2 mayores	PVZ: 175	927	1.879 (398)*	33,2 (0,88)*	175 (100 %)	175 (100 %)	33 (18,9 %)	99 (56,6 %)
	No PVZ: 752		2.095 (396)	34,0 (0,82)	0	0	145 (19,3 %)	402 (53,5 %)
2 mayores o 1 mayor + 2 menores	PVZ: 213	1181	1.874 (394)*	33,3 (0,88)*	193 (90,6 %)	195 (91,5 %)	71 (33,3 %)	137 (64,3 %)
	No PVZ: 968		2.080 (392)	33,9 (0,82)	843 (87,1 %)	877 (90,6 %)	361 (37,3 %)	618 (63,8 %)

n: número de pacientes; *g*: gramos; *s*: semanas; PVZ: Palivizumab; * $p < 0,001$

Factores de riesgo mayores: a) edad cronológica inferior a 10 semanas al inicio de la gestación o haber nacido en las 10 primeras semanas de la estación; b) hermano mayor que va a la escuela o guardería, o asistencia del propio niño a la guardería.

Factores de riesgo menores: a) madre fumadora durante la gestación; b) sexo varón.

Tabla 6. Resultados de efectividad del palivizumab con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe

Factores de riesgo	PVZ	Ingreso VRS		<i>p</i>	RA sin PVZ	RA con PVZ	RRA (IC 95 %)	RR (IC 95 %)	RRR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)
		Si	No							
2 mayores	Si	5	170	0,002		2,9 %	7,4 % (4,1 – 10,7)	27,9 % (11,5 – 67,9)	72,1 % (32,1 – 88,5)	13,5 (9,4 – 24,4)
	No	77	675		10,2 %					
2 mayores o 1 mayor y 2 menores	Sí	5	208	0,001		2,3 %	6,6 % (3,9 – 9,4)	26,1 % (10,7 – 63,5)	73,9 % (36,5 – 89,3)	15,1 (10,7 – 25,5)
	No	87	881		9 %					

PVZ: palivizumab; VRS: virus respiratorio sincitial; RA: riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; RRA: reducción del riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

Calidad y limitaciones del estudio

Para la evaluación de la calidad del estudio observacional se utilizó el listado de comprobación *Strobe*²¹ (ver Anexo 2). La calidad del estudio es relativamente alta, aunque no cumple algún ítem del listado de comprobación, sobre todo lo concerniente a las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. Aunque se especifica la capacidad de detección de diferencias en la probabilidad de ingreso por infección por VRS, no se determina ni se muestra el cálculo del tamaño muestral. Los datos se recogieron al alta del ingreso neonatal y mediante entrevista telefónica en el mes de mayo de cada estación.

Este estudio, además de tener las limitaciones propias de su diseño, presenta como principal punto débil la falta de aleatorización en la administración del palivizumab. Dicha administración dependió de cada facultativo y de la política de cada hospital, aunque se sugirió que siguieran los criterios SENEo 2005⁹, no obstante el análisis de los resultados se estratificó según las distintas combinaciones de factores de riesgo.

Se observa que en las diferentes combinaciones de factores de riesgo, existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en el que se ha administrado palivizumab y en el que no, en relación al peso al nacer y a la edad de gestación. Los niños del grupo que utilizó la profilaxis con palivizumab pesaron menos al nacer y fueron más prematuros. Este estudio no realizó un ajuste estadístico en su análisis para determinar la posible relación de estas variables con el resultado obtenido. No obstante, estos dos factores no se comportan como factores de riesgo de ingreso por VRS en prematuros de 32-35 SEG^{29,31}, por lo que no influirían en la prevención o no de hospitalizaciones. Además, no hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

En el estudio no se especificó el número de dosis administradas a los pacientes, solo que se sugirió seguir las recomendaciones de la SENEo 2005⁹ y se hizo explícita en el estudio FLIP-2²⁹, administrándose un máximo de 5 dosis a principios de octubre-noviembre. Tampoco se explicitó en el estudio cómo se realizó la confirmación de las infecciones, ésta se comenta en el estudio FLIP-2²⁹, de donde proviene la población de estudio, y se utilizó inmunofluorescencia, enzimoimmunoensayo o cultivo viral. Se considera un punto débil del estudio FLIP-2²⁹, el hecho de que los criterios de hospitalización no sean mencionados, dado que pueden ser muy diferentes de un hospital a otro.

Este estudio no recoge información sobre el conflicto de intereses de los autores ni de las fuentes de financiación del estudio. Sin embargo, el estudio FLIP-2²⁹, del cual provienen los datos, recibió financiación de Laboratorios Abbott, del cual proviene Abbvie, relacionado con la producción y comercialización de *Synagis*[®].

Discusión efectividad pregunta 2a y 2b

En la actualidad, la prevención es una de las medidas más apropiada para abordar la infección por VRS. Para ello, se dispone de medidas higiénicas y el uso del palivizumab. Hoy día, el palivizumab es utilizado en diferentes indicaciones en distintos países, e incluso en diferentes áreas dentro de un mismo país. La indicación más controvertida y donde existen mayores discrepancias en las recomendaciones de los diferentes organismos se observa en la franja de los niños nacidos prematuramente de 32-35 SEG; dado el elevado coste económico que supone este anticuerpo monoclonal, situación que ha suscitado gran interés por parte de los sistemas sanitarios para su evaluación.

En los últimos años se han publicado muchos estudios relacionados con los factores de riesgo a tener en cuenta en los prematuros de 32-35 SEG para su profilaxis con palivizumab,

teniendo en cuenta sus resultados para la elaboración y modificaciones de las recomendaciones de los distintos organismos. De esta forma, la SENEo, en 2005⁹, atendiendo a los resultados del estudio de casos y controles FLIP³¹ y del estudio de cohorte PICNIC (*Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada*)^{32,33}, realizado en Canadá, indicó el uso del palivizumab como “recomendable” si presentaban 2 o más de los 7 factores de riesgo (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación; ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica); tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años); asistencia a guardería; antecedentes familiares de sibilancias; condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas); malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular). Posteriormente, la SENEo basándose en los resultados del estudio de cohortes FLIP-2²⁹, junto con el estudio de utilidad predictiva³⁰ y el estudio de efectividad de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸, actualizó sus recomendaciones en 2010 considerando la administración de palivizumab como “muy recomendable” si los niños presentaban 2 factores de riesgo mayores y “recomendable” con un factor de riesgo mayor y 2 menores¹⁵.

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 (hasta los 14 años) o de guardería o acudir a la misma.

Factores de riesgo menores:

- Antecedente de tabaquismo materno durante la gestación.
- Sexo varón.

Las principales diferencias entre las recomendaciones de la SENEo¹⁵ y de la AAP¹⁷, además de la distinción entre factores de riesgos mayores y menores, son que esta última recomienda la administración de palivizumab en niños con edad cronológica inferior a 12 semanas y que tengan hermanos menores de 5 años, coincidiendo en este punto con el consenso catalán¹⁹. Además, la AAP¹⁷ recomienda la administración del anticuerpo monoclonal hasta un máximo de 3 dosis o 90 días de edad cronológica. Por otro lado, la CPS¹⁸ recoge los criterios AAP¹⁷ o utiliza la herramienta de valoración del riesgo de los individuos de Sampalis, *et al.*²⁰. Estos autores llevaron a cabo un importante estudio relacionado con los factores de riesgo en Canadá, desarrollando y validando una herramienta de puntuación de riesgo (0 – 100 puntos) para predecir las hospitalizaciones en prematuros de 33-35 SEG, difiriendo en algunos de los factores de riesgo considerados por la SENEo¹⁵. Esta herramienta clasificaba a los niños de bajo riesgo (0 – 48), riesgo moderado (49 – 64) y riesgo alto (65 – 100). Para esta herramienta tuvieron en cuenta los siguientes factores de riesgo (puntuación): Nacer durante la estación del VRS, noviembre a enero, ambos inclusive (25 puntos); sujeto o hermanos que asisten a guardería (17 puntos); más de 5 individuos en casa, incluyendo el sujeto (13 puntos); niños pequeños para la edad gestacional (peso al nacer inferior al percentil 10 para la edad gestacional (12 puntos)); historia familiar con eczemas (12 puntos); género masculino (11 puntos); más de un fumador en el hogar (10 puntos). Esta herramienta se ha utilizado en diversos estudios económicos.

Existen discrepancias en cuanto al factor de riesgo tener hermanos, mientras que la SENEo 2010¹⁵ considera un factor de riesgo mayor tener un hermano en edad escolar (hasta los 14 años) basándose en los estudios FLIP³¹ y FLIP-2²⁹, la AAP¹⁷ considera factor de riesgo tener un hermano menor de 5 años, basándose en los estudios PICNIC (menor de 6 años)³² y de Sampalis, *et al.*²⁰.

Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ determinan que el factor de riesgo más importante, junto con la edad gestacional, es la escasa edad cronológica, coincidiendo con Duppenenthaler, *et al.*³⁴, Wang, *et al.*^{7,27}, Sampalis, *et al.*²⁰ y Rietveld, *et al.*²⁶. No obstante, siempre hay que tener en cuenta las características diferenciales de los pacientes y ambientales de las diversas zonas y países.

El estudio multicéntrico IMpact-RSV¹² demostró la eficacia del palivizumab en la disminución de hospitalizaciones por VRS en una determinada población, pero existen pocos estudios de efectividad, es decir, de resultados obtenidos de la práctica clínica habitual como el estudio de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸. No obstante, como se ha comentado en las limitaciones del estudio, la administración del palivizumab no fue aleatorizada y dependió del criterio de los profesionales y de las políticas de los hospitales, utilizando hasta un máximo de 5 dosis⁹, mientras que la AAP¹⁷ recomienda para niños de 32-35 SEG la administración de 3 dosis o hasta que alcancen los 90 días de edad cronológica.

Como variable se utiliza el número de hospitalizaciones, que no es una variable tan fuerte y contundente como la mortalidad, pero al ser esta tan baja en nuestro medio se necesitaría un tamaño de muestra muy grande, lo que sería solo factible si se recogieran todos los casos a nivel europeo²⁸. En el estudio incluido en el informe no hubo ningún caso de muerte. La variable principal de los ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo con los que se aprobó el palivizumab^{12,13} fue la tasa de hospitalización por VRS, variable intermedia clínicamente relevante pero sujeta a la influencia de diversas circunstancias y parámetros, como la existencia de heterogeneidad entre países en el diagnóstico de bronquiolitis por VRS y sobre todo en la falta de estandarización y homogenización de los criterios de hospitalización, ya que este último punto dificulta la interpretación de los resultados¹⁹. Además, el estudio de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ no hizo mención a dichos criterios de hospitalización. Asimismo, dicho estudio no hace referencia a los conflictos de intereses a pesar de que el estudio FLIP-2²⁹, del cual provienen los datos, recibió financiación del fabricante.

El estudio de cohorte de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ mostró que la tasa de ingresos por infección por VRS en España en prematuros de 32-35 SEG con al menos “un factor de riesgo mayor o menor”, “2 factores mayores o 1 mayor + 2 menores” y “2 factores mayores” no tratados con palivizumab fue de 4,5 %, 9 % y 10,2 % respectivamente. Teniendo en cuenta que la población inicial del estudio FLIP-2²⁹ estuvo compuesta por 5.441 niños, la combinación de “2 factores mayores” se presentó en 927 niños (un 17 % de la población) y la de “2 factores mayores o 1 mayor + 2 menores” en 1.181 niños (un 21,7 % de la población), que serían la población diana para la administración de palivizumab según las recomendaciones de la SENEo 2010¹⁵.

Recientemente, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Blanken, *et al.*³⁵ detectó una reducción estadísticamente significativa en el número de hospitalizaciones en el grupo tratado con palivizumab frente al grupo tratado con placebo (RRA 4,2 %; RRR 82 % IC 95 % 18-157) en niños de 33-35 SEG, resultados semejantes a los del ensayo IMpact-RSV¹² en el subgrupo de pacientes 32-35 SEG (RRR 80 %; $p = 0,002$). Sin embargo, en el estudio de Blanken, *et al.*³⁵, la variable hospitalización fue secundaria y en ambos estudios no se desagregaron los datos atendiendo a los factores de riesgo que presentaba la población de estudio.

En la búsqueda de estudios en curso no se ha localizado ninguno que responda a las preguntas realizadas en este informe. Como líneas de investigaciones futuras habría que desarrollar estudios bien diseñados para obtener mejores estimaciones de los tamaños de efecto de los factores de riesgo considerados, estando bajo nuestro punto de vista, bien definidos o estandarizados los criterios de hospitalización.

Seguridad

El estudio localizado no aporta datos sobre la seguridad del medicamento en los grupos de pacientes objetivos de este informe. No obstante, estudios del palivizumab en la población en la que está indicada su administración muestran que es un medicamento seguro^{7,12,36-38}.

Los efectos secundarios más comunes del palivizumab son reacciones en el lugar de la inyección, nerviosismo y fiebre. Los efectos secundarios menos comunes incluyen diarrea y vómitos, estreñimiento, hemorragia, rinitis, problemas respiratorios, dolor, somnolencia, astenia, hiperquinesia, leucopenia y erupción³⁹. También se han comunicado algún caso de trombocitopenia, convulsiones y urticaria¹⁴. Además, se revisaron los datos de vigilancia *post-comercialización* para aclarar el riesgo de anafilaxis. Se han recogido casos muy raros de anafilaxis tras la re-exposición a Synagis[®] y casos raros de reacciones de hipersensibilidad aguda grave tras la exposición inicial o re-exposición al palivizumab⁴⁰. Según la EMA, los efectos secundarios más frecuentes con Synagis[®] observados en entre 1 y 10 pacientes de cada 100, son fiebre y erupción¹⁴. Destacar que las reacciones dérmicas y de hipersensibilidad fue uno de los motivos importantes para que no se autorizara motavizumab.

Parte 2.

Revisión sistemática de eficiencia

Material y métodos

Tipo de Estudio

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura sobre la eficiencia del palivizumab en la prevención de infecciones por el VRS en los subgrupos de pacientes prematuros objetos de estudio en este informe.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Para responder a los objetivos de eficiencia, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura referenciada en las principales bases de datos, encaminada a identificar estudios que contuviesen evaluaciones económicas completas del tipo análisis de coste-efectividad (ACE) y análisis de coste-utilidad (ACU) bajo los objetivos establecidos. Las búsquedas fueron efectuadas con la asistencia del Servicio de Documentación de la AETSA.

Tras localizar una revisión sistemática publicada por la Cochrane Collaboration³⁸ en 2013 que recopiló los estudios de evaluaciones económicas (ACEs y ACUs) que comparaban palivizumab con la no profilaxis en niños con un alto riesgo de infección por el VRS^b, hasta julio-agosto de 2012, se siguieron dos estrategias:

- Seleccionar los estudios de la revisión Cochrane que cumplieran nuestros criterios de inclusión.
- Actualizar la búsqueda hasta marzo de 2014.

Las bases de datos, recursos, plataformas y registros consultados fueron: Medline (Ovid y Pubmed), Embase y SCI. Esta búsqueda se completó con consultas a la base de datos de CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) y PEDE (*Paediatric Economic Database Evaluations*). En el Anexo 3 se especifican las estrategias de búsqueda ejecutadas tanto en Medline como en Embase. Para el resto de plataformas y recursos se establecieron estrategias en lenguaje controlado (siempre que fuera posible) y/o en lenguaje libre, tratando de aproximar las estrategias a las búsquedas realizadas tanto en Medline como en Embase. Además se realizó una búsqueda manual a partir de citas bibliográficas localizadas en las publicaciones consultadas.

Se localizó un estudio, Mahadevia, *et al.*⁴¹, que cumplía los criterios de inclusión de la revisión Cochrane, y de la nuestra y que, por motivos que desconocemos, no se incluyó en dicho estudio (ni se recogió en trabajos excluidos). Por tanto, se amplió la búsqueda en las distintas bases de datos, con fecha anterior a 2012 (fecha de cierre de la revisión sistemática de la Cochrane), con el objetivo de no perder ninguna información.

^b La población incluida consistió en: niños con problemas pulmonares crónicos, con problemas cardíacos congénitos, inmunodeficiencia, enfermedades neuromusculares congénitas, anomalías congénitas, y prematuros.

Selección de artículos

En primer lugar, se seleccionaron los artículos de la revisión Cochrane³⁸, que cumplieran nuestros criterios de inclusión.

Posteriormente, se realizó la selección de los artículos obtenidos en las búsquedas mediante un primer filtrado sobre título y resumen, una vez eliminadas las referencias duplicadas. Se realizó una lectura a texto completo y se examinó manualmente la bibliografía de los estudios incluidos en la revisión, con la finalidad de comprobar que no se perdían artículos que pudieran estar relacionados con el objetivo de la revisión.

En la revisión se incluyeron aquellos estudios que cumplieron los criterios que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión

▪ **Población:**

1. Recién nacidos prematuros de menos de 29 SEG con 6-12 meses de edad al inicio de la estación.
2. Recién nacidos prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgos:
 - 2a. Recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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).
 - 2b. Recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón).

▪ **Intervención:** administración de palivizumab como prevención de la infección por VRS.

▪ **Dosis:** 15 mg/kg peso administrada una vez al mes por vía intramuscular durante la estación del VRS.

▪ **Comparación:** uso de placebo o la ausencia de intervención en el grupo control (no profilaxis). Se debe comparar con la terapia estándar actual, que es la no utilización de tratamiento preventivo.

▪ **Resultados:** *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI) expresada en coste por hospitalización evitada y/o coste por año de vida ganado (AVG); *ratio* coste-utilidad incremental (RCUI) expresada en coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

▪ **Diseño:** evaluaciones económicas completas del tipo análisis de coste-efectividad o análisis de coste-utilidad.

Criterios de exclusión

▪ **Población:** se excluyeron estudios cuya población fuera:

- Niños prematuros < 32 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación.
- Niños prematuros de 32-35 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación sin factores de riesgo.

- Niños prematuros con diferentes semanas de edad gestacional sin análisis desagregado en los subgrupos de pacientes objetivos de este informe.
- Niños prematuros con DBP o ECC.
- Niños prematuros de 32-35 SEG menores de 6 meses de edad al inicio de la estación con factores de riesgo diferentes a los considerados en este estudio (por ejemplo, un factor mayor y uno menor).
- **Resultados:** análisis de coste-efectividad cuya medida de resultado no fuera coste por hospitalización evitada o AVG.
- **Diseño:** se excluyeron cartas, *abstracts* de congresos, comentarios, editoriales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, así como aquellas evaluaciones económicas cuyo tipo de análisis no fuese un análisis de coste-efectividad o análisis de coste-utilidad.

No hubo restricción por idiomas.

Evaluación de la calidad y síntesis de datos

La evaluación de la calidad de los estudios finalmente incluidos se efectuó utilizando la escala específica propuesta por el *Critical Appraisal Skills Programme*, adaptado al español (CASPe) para evaluaciones económicas^c. Se sintetizaron los resultados de cada estudio incluido, elaborándose tablas con las características descriptivas y los datos más relevantes.

^c <http://www.redcaspe.org/homecasp.asp>

Resultados y discusión

Resultados de la búsqueda

Las búsquedas realizadas permitieron localizar un total de 324 referencias. Una vez eliminadas las duplicidades entre las distintas bases de datos, se revisaron por título y resumen 244 referencias. Nueve artículos fueron seleccionados para su lectura a texto completo. Los artículos excluidos, junto con el motivo de dicha exclusión, se recogen en el Anexo 4. Finalmente, se seleccionaron tres trabajos que cumplían nuestros criterios de inclusión. Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)²⁷ que respondía a la pregunta 1 y 2a, y dos artículos originales^{41,42} que respondían a la pregunta 2a. Los tres trabajos son análisis de coste-utilidad que presentan sus resultados en coste por AVAC.

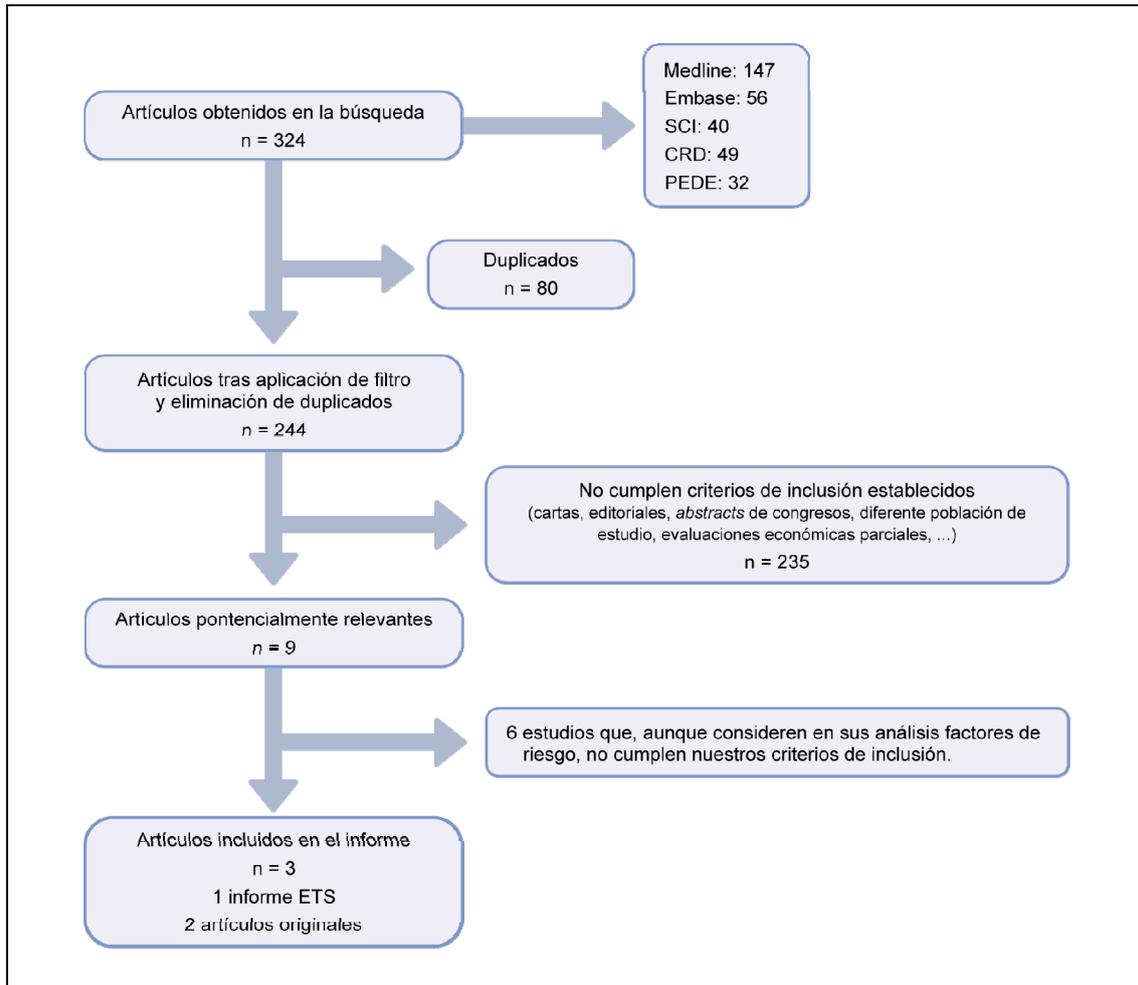
En la Tabla 7 se detallan los estudios localizados en las diferentes bases de datos, y en la Figura 2 se presenta el diagrama de flujo resumen del proceso de selección de documentos.

Base de datos	Número de referencias
Medline	147
Embase	56
SCI	40
CRD Database	49
PEDE	32
TOTAL	324

Resultados de la revisión

A continuación, para cada pregunta, se describe la evidencia localizada que da respuesta a la eficiencia de palivizumab en el subgrupo de pacientes al que hace referencia.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos de eficiencia



Calidad de los estudios

La calidad general de los estudios puede calificarse como buena: definieron con claridad la pregunta de investigación, describieron las alternativas, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, presentaron análisis incrementales e incluyeron análisis de sensibilidad. Los tres estudios utilizaron un modelo cuya duración fue de toda la vida, y aplicaron tasas de descuento en costes y resultados. Dos de los estudios^{27,41} adoptaron la perspectiva del sistema, y el otro⁴² adoptó una perspectiva social. En el Anexo 5 se recogen las tablas elaboradas para cada evaluación incluida, basadas en la lista de comprobación proporcionada por el grupo CASPe.

Wang, *et al.*²⁷ llevaron a cabo un análisis muy detallado de las RCUI según diferentes factores de riesgo de infección por VRS. La principal limitación del estudio se encuentra en la escasa información relativa a la eficacia de palivizumab en los distintos subgrupos de pacientes incluidos en los análisis, y que garantizasen por tanto, la robustez del modelo económico. Los datos de eficacia se obtuvieron de una revisión de la literatura. En algunos casos, el factor de riesgo fue estudiado en un solo estudio, con lo que los resultados de eficiencia en ese caso hay que tomarlos con cautela. En el caso de encontrar más de un trabajo que considerase el factor de riesgo en cuestión se realizó un metanálisis. Los trabajos incluidos en muchos casos fueron relativamente pequeños, y con una calidad baja, con lo que no se puede garantizar la precisión de los *inputs* introducidos en el modelo. De hecho, los resultados obtenidos en los metanálisis

realizados para cada variable mostraron un alto valor de heterogeneidad. Además, en la mayoría de los estudios, no se recogió la definición de la variable utilizada (factor de riesgo) con lo que podría variar de un trabajo a otro.

Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ llevaron a cabo una evaluación económica de buena calidad, tal y como está definida en el listado de comprobación utilizado. Sin embargo, los datos de eficacia de palivizumab fueron obtenidos del ensayo IMpact-RSV¹² junto con datos propios del laboratorio, lo que limita la objetividad de ambos trabajos. Mahadevia, *et al.*⁴¹, aunque realizaron análisis de sensibilidad univariantes, no llevaron a cabo un análisis probabilístico que permitiese modificar los valores de los parámetros de forma simultánea, comprobando de forma más precisa la robustez del modelo. Los datos de coste fueron obtenidos en algunos casos, de los propios datos del laboratorio. Ambos trabajos están realizados por los mismos autores y están financiados por la industria.

Los datos de utilidades fueron obtenidos de la literatura.

En la Tabla 8 se presentan las principales características de los tres estudios incluidos en la revisión, ordenados por pregunta a la que responden. Para los tres estudios se muestra el país de realización, la moneda y el año, el tipo de análisis económico realizado, la perspectiva adoptada por los autores, la población general, el tipo de modelo así como la duración del mismo y la tasa de descuento aplicada, si presentan análisis de sensibilidad con indicación del tipo, y si existen conflictos de intereses declarados.

Tabla 8. Resumen de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia							
Estudios	País. Moneda y año	Tipo de estudio/ Perspectiva	Población	Tipo modelo horizonte temporal	Tasa de descuento	Análisis de sensibilidad	Conflicto de intereses
Pregunta 1, 2a							
Wang, <i>et al.</i> ²⁷	Reino Unido. GBP 2006	ACU. Sistema	Prematuros nacidos \leq 35 SEG o niños con DBP y ECC, con distintos factores de riesgo	Modelo de decisión. Toda la vida	3,5 % en costes y resultados	Sí. Probabilístico	No
Pregunta 2a							
Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	Estados Unidos. USD 2010	ACU. Sociedad	Prematuros 32-35 SEG y \leq 6 meses de edad sin DBP o ECC	Modelo de decisión. Toda la vida	3 % en costes y resultados	Sí. Univariante y probabilístico	Financiado por la industria
Mahadevia, <i>et al.</i> ⁴¹	Estados Unidos. USD 2010	ACU. Sistema	Prematuros 32-35 SEG y \leq 6 meses de edad sin DBP o ECC	Modelo de decisión. Toda la vida	3 % en costes y resultados	Sí. Univariante y de doble vía	Financiado por la industria
GBP: Libra esterlina. USD: Dólar estadounidense.							

Resultados de la revisión

A continuación, para cada pregunta, se describe la evidencia localizada que da respuesta a la eficiencia de palivizumab en el subgrupo de pacientes al que hace referencia.

1. ¿Es eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación con menos de 29 SEG?

En la búsqueda bibliográfica se ha localizado un único trabajo, Wang, *et al.*²⁷, que cumple los criterios de inclusión de nuestro estudio para este subgrupo de pacientes.

En el informe de evaluación de tecnologías sanitarias de Wang, *et al.*²⁷ se llevó a cabo un análisis de coste-utilidad de la inmunopprofilaxis del VRS usando palivizumab en distintos subgrupos de pacientes con un alto riesgo de desarrollar infección por VRS (entre ellos, prematuros sin enfermedades cardíacas ni pulmonares) y distintos factores de riesgo, mediante un modelo de decisión, desde la perspectiva del sistema sanitario (*National Health Service*, NHS). El modelo utilizado fue el descrito previamente en un informe ETS de 2008⁷. La duración del modelo fue de toda la vida. Los costes fueron presentados en libras esterlinas (£) de 2006. Tanto los costes como beneficios fueron descontados a un 3,5 %. Los resultados presentados fueron la media de las RCUI obtenidas en el análisis de sensibilidad probabilístico. Para cada combinación de factores de riesgo se llevaron a cabo 5.000 simulaciones.

En nuestro caso, se ha extraído únicamente la información relativa a los niños sanos que cumplen los factores de riesgo que responden a las preguntas 1 y 2a de esta parte del informe, en concreto: edad cronológica (EC) y edad gestacional (EG), y hermanos en edad escolar.

Para obtener los datos de eficacia introducidos en los modelos, se realizó una búsqueda de la literatura. Cuando se encontró más de un trabajo que consideró la misma variable, se realizó un metanálisis. En la Tabla 9 se recogen los estudios considerados para estos factores de riesgo, así como los resultados de cada uno de ellos.

Tabla 9. Datos de eficacia (OR) 95 % IC extraídos del trabajo de Wang, <i>et al.</i> ²⁷			
Factores de riesgo	Estudios	Resultado de eficacia de los distintos estudios	Dato de eficacia incluido en el modelo de Wang, <i>et al.</i> ²⁷
Edad cronológica	Rietveld, <i>et al.</i> ²⁶	OR = 0,8 (0,8 – 0,8) (análisis de regresión univariante)	0,80 (0,80 – 0,80 IC 95%)
Edad gestacional	Carbonell-Estrany, <i>et al.</i> ⁴³ Carbonell-Estrany, <i>et al.</i> ⁴⁴	OR = 0,87 (0,77 – 0,97) (regresión logística multivariante)	0,85 (0,77 – 0,97 IC 95%)
Hermanos en edad escolar	Carbonell- Estrany, <i>et al.</i> ⁴³ y Carbonell-Estrany, <i>et al.</i> ⁴⁴	OR = 1,64 (1,05 – 2,55) (regresión logística multivariante)	Metanálisis: 1,92 (1,36 – 2,70 IC 95 %)
	Ericsson, <i>et al.</i> ⁴⁵	OR = 2,42 (2,08 – 2,81)	
	Figueras-Aloy, <i>et al.</i> ³¹	OR = 2,40 (1,6 – 3,57) (análisis bivariante)	
	Figueras-Aloy, <i>et al.</i> ²⁹	OR = 1,96 (1,47 – 2,60) (análisis bivariante)	
	Law, <i>et al.</i> ³²	OR = 2,76 (1,51 – 5,03) (regresión logística)	
	Nielsen, <i>et al.</i> ⁴⁶	OR = 1,10 (0,92 – 1,35) (regresión logística multivariante)	

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Los costes incluidos en el modelo fueron los costes médicos, costes de administración y costes de hospitalización. El coste del fármaco fue de 3.427 £, el coste de administración de 50 £ y los de hospitalización de 67 £. Por tanto, el coste total de palivizumab se estimó en 3.564 £. El coste de no profilaxis, se limitó a los costes de hospitalización, fijados en 301 £. La diferencia de costes fue de 3.263 £. Para palivizumab, en el subgrupo de pacientes considerados sanos se estimaron unos AVACs (descontados) de 26,5163, y para la no profilaxis de 26,5092. La diferencia de resultados para ambas intervenciones fue de 0,0072 AVACs (resultados obtenidos del modelo de Wang, *et al.*⁷).

Los valores de utilidades y las probabilidades fueron obtenidos de la literatura.

Se presentaron las RCUI (medias) para cada uno de los subgrupos considerados, combinando los distintos factores de riesgo tenidos en cuenta en el modelo.

Para responder a esta pregunta, se ha extraído la información relativa al análisis que tiene en cuenta a niños prematuros, de 6 a 12 meses de edad cronológica, y con una edad gestacional de menos de 29 SEG. Se ha recogido la información hasta el subgrupo de pacientes de 28 a 30 SEG. Las otras agrupaciones fueron: ≤ 24 SEG, $> 24-26$ SEG, $> 26-28$ SEG. Para la variable EC, los prematuros fueron divididos de 6 a 9 meses de EC y de 9 a 12 meses.

Los resultados mostraron que, para el subgrupo de niños de 6 a 9 meses y de 28 a 30 semanas de gestación, los resultados de eficiencia fueron de 984.000 £/AVAC. Considerando a los niños de 9 a 12 meses, esta cifra aumentó a 1.959.000 £/AVAC. El caso más favorable, niños con EC de 6 a 9 meses, y menos de 24 SEG, la RCUI fue de 383.000 £/AVAC.

Tabla 10. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros de 6 a 12 meses de EC, y menos de 29 SEG obtenidos de Wang, *et al.*²⁷. Resultados presentados en £/AVAC (2006)

Edad (meses)	RCUI por edad gestacional			
	≤ 24	$> 24-26$	$> 26-28$	$< 28-30$
6-9	383.000 £/AVAC	520.000 £/AVAC	728.000 £/AVAC	984.000 £/AVAC
9-12	752.000 £/AVAC	1.001.000 £/AVAC	1.371.000 £/AVAC	1.959.000 £/AVAC

Discusión eficiencia pregunta 1

Como cabía esperar, la literatura acerca de la eficiencia de palivizumab en este subgrupo de pacientes es muy limitada, debido fundamentalmente a que, como se ha recogido en la primera parte de este informe, no existe evidencia científica que avale la eficacia de este fármaco para esta población.

En el informe de ETS²⁷, sin embargo, se recogen los resultados de eficiencia de prematuros con diferentes edades gestacionales y cronológicas que nos permite obtener información relevante a la hora de responder a esta pregunta de investigación. Los datos de eficacia en los que se basa este trabajo son del estudio de Rietveld, *et al.*²⁶, que proporciona el riesgo de hospitalización por meses, y el estudio de Carbonell-Estrany, *et al.*⁴⁴ que reporta datos sobre el riesgo de hospitalización por edad gestacional. Estos trabajos no han sido incluidos, ya que, como se ha comentado previamente, no cumplen los criterios de inclusión establecidos. Los datos de eficacia han sido obtenidos de un solo trabajo, y por tanto, la validez de los resultados queda limitada.

De todos los resultados presentados en este informe, las RCUI extraídas para esta población (prematuros de 6 a 12 meses de EC, y < 29 SEG) son muy elevadas, con valores

muy superiores a los umbrales comúnmente aceptados por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) que considera un umbral superior a 30.000 £/AVAC como una intervención no eficiente. Cuanto menor es la edad gestacional, menor el mes de edad al inicio de la estación, las RCUI son menores. Sin embargo, en ningún caso en el que se analice únicamente estos dos factores (EC y EG), palivizumab resulta un tratamiento eficiente. El caso más favorable, en prematuros de menos de 24 semanas de gestación y de 6 a 9 meses de edad al inicio de la estación, la RCUI se sitúa en más de 300.000 £/AVAC. Analizando las conclusiones de este informe²⁷, se observa que solo en situaciones muy restrictivas, palivizumab llega a ser eficiente, teniendo que presentar en todos los casos, factores de riesgo adicionales a la EC y EG.

2. Recién nacidos prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgos:

2a. Es eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 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)?

Para responder a esta pregunta, se han localizado 3 estudios: Wang, *et al.*²⁷, Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹.

Del informe ETS de Wang, *et al.*²⁷, se ha extraído la información necesaria para responder a esta pregunta de investigación. En concreto, se han recogido los resultados para el subgrupo de pacientes de 32 a 34 semanas de gestación (tal y como se agrupa en este trabajo), y que cumplen dos criterios mayores: edad cronológica de menos de 10 semanas al inicio de la estación, y hermanos en edad escolar. La variable edad cronológica está agrupada en meses, por tanto, se ha recogido la información para los niños con menos de 1 mes y medio, y de 1,5 a 3 meses. En la Tabla 11 se muestra que para los niños prematuros, con menos de 3 meses de edad cronológica (criterio mayor), de 32 a 34 semanas de gestación, y con hermanos en edad escolar (criterio mayor), las cifras de las RCUI son también muy elevadas, con valores muy superiores a los 30.000 £/AVACs que establece el NICE.

Tabla 11. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros, con 32-35 SEG que cumplen dos criterios mayores, obtenidos de Wang, *et al.*²⁷

Edad (meses)	RCUI para edad gestacional de 32-34 SEG
< 1,5	192.000 £/AVACs
1,5 – 3	266.000 £/AVACs

Weiner, *et al.*⁴² llevaron a cabo un análisis de coste-utilidad de profilaxis con palivizumab, *versus* no profilaxis, en 4 subgrupos de pacientes prematuros, y pertenecientes a *Medicaid* (programa de seguros de salud del Gobierno de Estados Unidos para la gente necesitada), sin enfermedad cardíaca ni pulmonar, en concreto: < 32 semanas de gestación y menos o igual a 6 meses de edad cronológica; 32-34 SEG, ≤ de 3 meses de EC, con factores de riesgo considerados por la AAP en 2009¹⁷; de 32-35 SG, ≤ a 6 meses de EC, con los factores de riesgo considerados en la AAP en 2003¹⁶ (dos de los siguientes factores: exposición a polución, anomalías congénitas, enfermedad neuromuscular congénita, hermanos en edad escolar, asistencia a guardería); de 32-35 SG, ≤ a 6 meses de EC, y uno o ningún factor de riesgo de los descritos en el trabajo de Sampalis, *et al.*²⁰. Los autores del estudio

desarrollaron un modelo de decisión de toda la vida de duración, desde la perspectiva de la sociedad. Se utilizó una tasa de descuento del 3 % en costes y resultados. Los costes fueron presentados en dólares estadounidenses (USD) de 2010, usando el índice de precio de consumo (IPC) de servicios médicos cuando fue necesario.

La única población incluida en este trabajo que cumple con nuestros criterios de inclusión es la de prematuros de 32-34 SEG (considerando que los resultados se pueden extrapolar a prematuros de 32-35 SEG), menos de 3 meses de EC (considerado un factor mayor), con factores de riesgo considerados por la AAP¹⁷.

Las probabilidades incluidas en el modelo fueron extraídas de la literatura. Para estimar las probabilidades de hospitalización por VRS de cada uno de los subgrupos, ajustaron las tasas globales de enfermedad grave por VRS (en nuestra población, el 7,1 % en base al estudio de Sampalis, *et al.*²⁰) en base a los estudios que sugieren que la probabilidad de hospitalización por VRS es mayor en la población de *Medicaid* (y de etnias minoritarias). Se obtuvo una probabilidad de riesgo por hospitalización de VRS del 13,4 % (en el análisis de sensibilidad se contempló un rango del 8 % al 34,2 % según diferentes datos de la literatura). La tasa de mortalidad solo se tuvo en cuenta en la población previamente hospitalizada en la UCIN, y fue del 6,1 %.

Los datos de eficacia de palivizumab se obtuvieron del ensayo IMPact-RSV¹² y de datos del propio laboratorio. En concreto, para nuestra población de estudio, se utilizó una reducción del RR de 82,2 % (1,78 % palivizumab; 10 % placebo).

Los costes incluidos en el modelo fueron los costes de la profilaxis con palivizumab, los costes directos relacionados con el VRS y los costes indirectos. El coste de la profilaxis con palivizumab incluyó los costes de adquisición y administración, los costes directos no médicos (coste de transporte) y costes indirectos (tiempo perdido de trabajo). Los costes directos del VRS fueron específicos a la población de *Medicaid* basados en un análisis de los costes de cuidados médicos totales en los 12 meses de un episodio inicial de VRS usando una base de datos nacional de *Medicaid*. En concreto, para el grupo de 32-34 SEG, \leq 3 meses de edad cronológica con factores de riesgo de la AAP 2009¹⁷, los costes incluidos fueron: costes directos médicos 12 meses después de la infección por el VRS comparado con placebo, 20.160 USD; coste de palivizumab de 100 mg, 1.190,97 USD, y de 50 mg, 631,10 USD; coste de administración, 38 USD, coste de la pérdida (media) de horas perdidas debido al VRS (coste indirecto), 19 USD; y coste de transporte, 6 USD. Algunos de los costes fueron obtenidos de los propios datos internos del laboratorio.

Los valores de utilidades se obtuvieron de la literatura.

Los resultados fueron expresados en la RCUI. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariante modificando las variables más relevantes del modelo. También se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, a través de un modelo de simulación de Monte Carlo de 1.000 simulaciones.

La siguiente tabla (ver Tabla 12) recoge los resultados para nuestro grupo de interés. En concreto, la administración de profilaxis con palivizumab supuso unos mayores costes que la no profilaxis, con una diferencia de coste medio por paciente de 864 USD, y una diferencia de AVACs de 0,0539, lo que supuso una RCUI de 16.037 USD/AVAC. Los resultados del análisis univariante mostraron que las variables que más influencia tuvieron en los resultados fueron el riesgo de hospitalización por VRS, y el coste de palivizumab por mg, aunque en ningún caso, las RCUI fueron superiores a 60.000 USD/AVAC. En el análisis de sensibilidad probabilístico obtuvieron que, para este grupo, en la mayoría de los escenarios, para una

disponibilidad a pagar (DAP) baja, esta opción era eficiente. En concreto, la curva de aceptabilidad mostró que para una DAP de 25.000 USD/AVAC, palivizumab en este subgrupo de pacientes, era eficiente en el 50 % de los casos. Aumentando la DAP a 50.000 USD/AVAC, este porcentaje aumentaba al 70 %, y con una DAP de 100.000 USD/AVAC, casi en el 90 % de los casos se mostró esta terapia eficiente.

Tabla 12. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros con 32-35 SEG que cumplen dos criterios mayores, obtenidos de Weiner, et al.⁴²			
32-34 SEG, ≤ 3 meses, con factores de riesgo de la AAP 2009¹⁷			
	Palivizumab	No profilaxis	Diferencia
Coste de la profilaxis	3.266 USD	0	3.266 USD
Costes relacionados con VRS	519 USD	2.921 USD	-2.402 USD
Costes totales	3.785 USD	2.921 USD	864 USD
AVACs	30,908	30,854 USD	0,0539
RCUI	-	-	16.037 USD/AVAC

Los autores concluyeron que, el uso de palivizumab en este grupo de riesgo, y considerando la población de *Medicaid*, era eficiente en comparación con la no profilaxis, con una RCUI de 16.037 USD/AVAC.

Mahadevia, et al.⁴¹ llevaron a cabo un análisis de coste-utilidad para los mismos subgrupos de pacientes que Weiner, et al.⁴² (< 32 SEG y ≤ a 6 meses de edad cronológica; 32-34 SEG, ≤ de 3 meses de EC, con factores de riesgo considerados por la AAP en 2009¹⁷; de 32-35 SEG, ≤ a 6 meses de EC, con los factores de riesgo considerados en la AAP en 2003¹⁶; de 32-35 SEG, ≤ a 6 meses de EC con uno o ningún factor de riesgo de los descritos en el trabajo de Sampalis, et al.²⁰), pero incluyendo a la población de seguros públicos (población de *Medicaid*) y privados (en concreto, el 60 % del uso de palivizumab se consideró público y el 40 % privado).

El modelo desarrollado fue el mismo que en el trabajo de Weiner, et al.⁴², pero desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (solo se incluyeron los costes directos en el modelo). Los costes y resultados fueron descontados con una tasa de descuento del 3 %. Los resultados fueron presentados en USD de 2010.

Los datos del modelo base fueron la combinación conjunta de los datos recogidos para la población de *Medicaid*, y los datos de seguros privados, según el porcentaje establecido previamente. Combinando ambos datos, se consideró un riesgo de hospitalización por VRS del 10,9 %. Los costes directos médicos 12 meses después de la infección por el VRS comparado con placebo fue de 22.243 USD; coste de palivizumab de 100 mg, 1.525, 70 USD; y de 50 mg, 808,12 USD. Los costes de administración de palivizumab no son incluidos en este trabajo.

Los *inputs* en los trabajos de Weiner, et al.⁴² y Mahadevia, et al.⁴¹ están disponibles en la Tabla 13.

Variable	Medicaid (Weiner, et al. ⁴²)	Comercial	Estrategia conjunta (60% Medicaid, 40 % comercial) (Mahadevia, et al. ⁴¹)
Riesgo de hospitalización por VRS	13,4 %	7,1 %	10,9 %
Costes directos médicos ~ 1 año después de desarrollar el virus comparado con placebo	20.160 USD	25.368 USD	22.243 USD
Coste de palivizumab	100 mg 1.190,97 USD; 50 mg 631,10 USD	100 mg, 2.027,80 USD; 50 mg, 1.073,88 USD	100mg, 1.525,70 USD; 50mg, 808,12 USD

Los resultados fueron presentados en la RCUI. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariantes y de doble vía. Para nuestro subgrupo de pacientes, la RCUI fue de 44.774 USD (ver Tabla 8). Los resultados del análisis univariante mostraron que las variables que más influyeron en los resultados fueron la probabilidad de hospitalización por VRS, la eficacia de palivizumab y el precio de palivizumab. En todo caso, los resultados no fueron superiores a 80.000 USD/AVAC.

32-34 SEG, ≤3 meses, con factores de riesgo de la AAP 2009 ¹⁷			
	Palivizumab	No profilaxis	Diferencia
Coste de la profilaxis	4.095 USD	0	4.095 USD
Costes relacionados con VRS	462 USD	2.599 USD	-2.137 USD
Costes totales	4.557 USD	2.599 USD	1.958 USD
AVACs	30,909	30,865	0,0437
RCUI	-	-	44.774 USD/AVAC

Los autores concluyeron que, el uso de palivizumab en este grupo de riesgo, y considerando la población de Medicaid y de seguros privados, era eficiente en comparación con la no profilaxis, con una RCUI de 44.774 USD/AVAC. Consideraron que, una ratio de 0 a 157.000 USD/AVAC podría considerarse eficiente, argumentando la utilización de estos valores en otras terapias preventivas pediátricas.

Discusión eficiencia pregunta 2a

La búsqueda encaminada a establecer la eficiencia de palivizumab en este subgrupo de pacientes ha dado como resultado la identificación de tres estudios de coste-utilidad que cumplen nuestros criterios de inclusión. Los resultados de estos estudios ofrecen, sin embargo, resultados muy contradictorios, con unas RCUI que varían desde una rotunda falta de eficiencia, en el caso del informe ETS²⁷ (más de 200.000 £/AVAC) a una eficiencia muy elevada en el caso de Weiner, et al.⁴² (16.037 USD/AVAC) y eficiente en el caso de Mahadevia, et al.⁴¹ (44.774 USD/AVAC).

Estas diferencias tan notables en los resultados están condicionadas por los diferentes inputs y supuestos introducidos en los modelos. La duración del modelo, la perspectiva adoptada, la tasa de descuento aplicada, y variables como el riesgo de hospitalización por VRS considerado, las tasas de mortalidad, los datos de utilidades, recursos consumidos, etc, condicionan los resultados obtenidos en los modelos.

Los trabajos de Wang, *et al.*²⁷ y Mahadevia, *et al.*⁴¹ adoptaron la perspectiva del sistema, mientras que el de Weiner, *et al.*⁴² adoptó una perspectiva social al incluir los costes indirectos en el modelo. La duración del modelo en los tres estudios fue la misma, de toda la vida, y aplicaron tasas de descuento, del 3,5 %²⁷ y del 3 %^{41,42}. La principal diferencia se observa en el riesgo de hospitalización utilizado en los estudios. Wang, *et al.*²⁷ utilizaron una tasa de hospitalización del 4,8 % para palivizumab, y del 10,6 % para la no profilaxis. Sin embargo, en el caso de Weiner, *et al.*⁴², la tasa de hospitalización fue del 1,78 % para palivizumab, y del 10 % para el placebo, con lo que la RRR considerada en este último es mayor (82,2 %), y por tanto, los beneficios clínicos de palivizumab también lo son. Los datos de eficacia fueron obtenidos del ensayo IMPact-RSV¹² junto con datos propios del laboratorio, lo que reduce la validez de los datos. En el trabajo de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸, la RRR fue del 72,1 %.

La dosis de palivizumab utilizada en Wang, *et al.*²⁷ fue de 5 dosis a 15 mg/kg, mientras que en Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ se utilizó ≤ 5 dosis a 15 mg/kg dependiendo del mes de nacimiento. Los valores de utilidades, obtenidos en todos los casos de la literatura, también difirieron entre los estudios. La tasa de mortalidad aplicada también puede condicionar los resultados de eficiencia. En el trabajo de Wang, *et al.*²⁷, ésta fue del 0,4 % en el brazo de palivizumab, y del 1 % en el brazo de no profilaxis. Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ solo le asignaron una probabilidad de muerte a los prematuros previamente ingresados en UCIN, pero ésta fue del 6,1 %. La probabilidad de UCIN también varía entre los estudios. Wang, *et al.*²⁷ consideraron una probabilidad del 10,7 % de los prematuros hospitalizados recibiendo o no palivizumab, a unas probabilidades del 11,1 % en el brazo de palivizumab, y del 30 % en el brazo de no profilaxis, utilizadas en los estudios de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹.

Estas diferencias en los *inputs* considerados en cada trabajo, condicionan unos resultados tan heterogéneos. Los resultados de eficacia incremental (de palivizumab con respecto a la no profilaxis) obtenida del trabajo de Wang, *et al.*²⁷, muestra una cifra de 0,0072 AVAC, mientras que Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ obtuvieron unas cifras de 0,0539 y 0,0437 respectivamente. Los costes incrementales en el caso de informe ETS²⁷ fueron de 3.263 £, mientras que en Mahadevia, *et al.*⁴¹ fue de 1.958 USD, ambos desde la perspectiva del sistema. En Weiner, *et al.*⁴², desde la perspectiva de la sociedad, estimó una diferencia de costes de 864 USD.

Otro factor que podría influir considerablemente en la disparidad de los resultados obtenidos es el origen de la financiación de los trabajos. En nuestro caso, tanto el trabajo de Weiner, *et al.*⁴² como el de Mahadevia, *et al.*⁴¹ fueron financiados por la industria, mientras que el de Wang, *et al.*²⁷ fue un estudio independiente. En la revisión Cochrane³⁸, en la que se recogieron 34 evaluaciones económicas completas (ACE y ACU) que analizaban la eficiencia de palivizumab en niños con un alto riesgo de desarrollar infección por el VRS, se observó que prácticamente todos los estudios financiados por la industria concluyeron que palivizumab era un tratamiento eficiente, mientras que prácticamente todos los que no fueron financiados llegaron a la conclusión contraria: la no eficiencia de palivizumab. Esto se confirma en el estudio de Garattini, *et al.*⁴⁷ que tras la evaluación de 200 estudios económicos, mostró que las evaluaciones económicas patrocinadas por la industria tendieron a obtener resultados más favorables que las realizadas por organizaciones independientes (95 % vs. 50 %, $p < 0,001$). Dichos resultados también están corroborados por el estudio de Lexchin, *et al.*⁴⁸. Por último, los autores de los estudios originales^{41,42} explicitan que los resultados de sus estudios no son generalizables a poblaciones fuera de los Estados Unidos.

Se publican pocos estudios primarios relacionados con el palivizumab que ofrezcan certidumbre sobre la eficacia y la efectividad de este, y sin embargo, se publican muchos

estudios económicos con resultados contradictorios. La eficiencia del palivizumab varía, entre otros factores, por la probabilidad de que el niño desarrolle una infección grave, de ahí que se utilice en los subgrupos de pacientes más vulnerables y se evalúen los factores de riesgo. En este sentido, algunos trabajos han incorporado en sus evaluaciones la influencia de los factores de riesgo en prematuros de 33 a 35 SEG^d.

Bentley, *et al.*⁴⁹ evaluaron el coste-efectividad de palivizumab vs. no intervención en bebés con un alto riesgo de desarrollar una infección por VRS, desde la perspectiva del NHS, mediante un modelo de decisión de un año de duración. Los autores concluyeron que el uso de palivizumab era eficiente para todos los subgrupos de pacientes considerados (< 29 SEG, 29-32 SEG), a excepción de los prematuros de 33-35 SEG, en los que sería eficiente siempre y cuando dichos pacientes tuviesen factores de riesgos adicionales. Se analizó cómo debería ser el riesgo de hospitalización por VRS para que, en esta población, palivizumab fuese eficiente. Los resultados mostraron que, para una DAP de 30.000 £/AVAC, palivizumab era eficiente con un riesgo de hospitalización de al menos el 17,94 %. Con una DAP de 20.000 £/AVAC, el riesgo de hospitalización tenía que ser mayor de 22,23 %.

Lanctot, *et al.*⁵⁰ llevaron a cabo un modelo de decisión para estimar el coste-efectividad y coste-utilidad de palivizumab en comparación con la no profilaxis en la prevención del VRS en prematuros de 32-35 SEG, desde la perspectiva tanto del sistema de salud, como desde una perspectiva social. Desarrollaron un modelo de decisión, con una duración de toda la vida. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis del impacto de factores de riesgo en la hospitalización por VRS. Se utilizaron los datos del estudio de cohortes PICNIC³² para calcular la variación de las RCUI según el número de factores de riesgo de los prematuros de 33-35 SEG. El impacto en las RCUI de los factores de riesgo también se estimó utilizando la herramienta de valoración del riesgo de Sampalis, *et al.*²⁰ (descrita en la primera parte de este informe). Los resultados mostraron que, para prematuros de 33-35 SEG con dos factores de riesgo^e, la RCUI fue de 81.331 CAD/AVAC (dólares canadienses/AVAC), para tres o más factores, el resultado fue una RCUI de 26.667 CAD/AVAC. Por último, para los prematuros de 33-35 SEG con cuatro o más factores de riesgo, la RCUI fue de 808 CAD/AVAC. Utilizando la herramienta de Sampalis, *et al.*²⁰, que clasifica a la población en alto, medio y bajo riesgo, las RCUI fueron de 5.765 CAD/AVAC, 34.215 CAD/AVAC y 179.699 CAD/AVAC respectivamente. Los autores concluyeron que, palivizumab era eficiente en prematuros de 33-35 SEG desde ambas perspectivas, siempre y cuando tuviesen un riesgo de hospitalización moderado o alto, o con dos o más factores de riesgo. Smart, *et al.*⁵¹ actualizaron los datos de Lanctot, *et al.*⁵⁰, presentado los resultados en CAD de 2010. Las conclusiones no variaron con respecto al trabajo anterior.

Lázaro y de Mercado, *et al.*⁵² llevaron a cabo un análisis coste-utilidad de palivizumab frente a ninguna profilaxis en una cohorte hipotética de niños con una edad gestacional de 32-35 SEG y dos o más factores de riesgo en España (descritos en las recomendaciones de la SENEo 2005⁹), mediante un árbol de decisión, de toda la vida de duración, desde la perspectiva tanto del sistema sanitario, como de la sociedad. Incluyendo solo los costes directos, la RCUI fue de 13.849 €/AVAC, y desde la perspectiva de la sociedad fue de 4.605 €/AVAC. Los autores concluyeron que palivizumab era una terapia eficiente en niños de 32-35 SEG y dos o más factores de riesgo.

^d Estos estudios no han cumplido nuestros criterios de inclusión (ver Anexo 4).

^e Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación; ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica); tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años); asistencia a guardería; antecedentes familiares de sibilancias; condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas); malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular.

Raya Ortega, *et al.*⁵³, en un informe elaborado por la AETSA, estimaron el coste-efectividad de palivizumab en prematuros de 32-35 SEG, con al menos dos factores de riesgo de los descritos por la SENEo en 2005⁹ desde la perspectiva del sistema sanitario. Los resultados mostraron que el coste-efectividad de la administración de palivizumab en este subgrupo de pacientes fue de 68.104 € por ingreso evitado.

Roeckl-Wiedmann, *et al.*⁵⁴ llevaron a cabo un análisis de coste-utilidad de palivizumab vs. no profilaxis, desde la perspectiva de la sociedad. Para ello, se elaboró un modelo de decisión, para una cohorte hipotética de 1.000 prematuros de menos de 35 SEG (sin distinción por grupos según SEG) con distintos factores de riesgo. Se basaron en los datos del *Munich RSV study*⁵⁵, para establecer los factores de riesgo^f que más influencia tendrían en la hospitalización por VRS. En base a estos factores, crearon cuatro grupos de riesgo. El grupo B estaba constituido por aquellos cuyos factores de riesgo eran género masculino, hermanos en edad escolar y alta de la UCIN en el mes de octubre y diciembre, y el grupo C, género masculino y hermanos en edad escolar (el grupo A y D no son comentados puesto que el grupo A recoge a prematuros con BDP, y el grupo D a solo varones). El coste por hospitalización evitada para el grupo B fue de 25.288 €, y para el grupo C, de 52.838 €. En este caso también los autores concluyeron que el palivizumab era un tratamiento eficiente para esta población.

La mayoría de estos trabajos avalan la eficiencia de palivizumab en prematuros de hasta 35 SEG cuando se tienen en cuenta factores de riesgo adicionales. Sin embargo, todos ellos están financiados por la industria, a excepción del informe elaborado en la AETSA⁵³, cuya conclusión es la no eficiencia de palivizumab en prematuros de 32-35 SEG aún considerando factores de riesgo adicionales.

2b. ¿Es eficiente la administración de palivizumab en la prevención de la infección por el VRS en recién nacidos prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores (antecedente de tabaquismo materno durante la gestación y sexo varón)?

No se ha localizado ningún estudio que responda a esta pregunta, por lo que no podemos emitir conclusiones sobre la eficiencia de palivizumab en este subgrupo de pacientes.

Únicamente, en el trabajo de Wang, *et al.*²⁷ se consideró un factor de riesgo llamado “*smoking exposure*” (exposición al tabaco). Considerando esta variable como *proxy* del criterio menor “*tabaquismo materno*”, se extrae información acerca de las RCUI del subgrupo de pacientes que cumplen un criterio mayor (edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estancia o nacer en las 10 semanas de la misma; tener un hermano en edad escolar o de guardería) y dos criterios menores (sexo varón y la variable *proxy*, exposición al tabaco).

En este caso, los datos de eficacia de palivizumab en este subgrupo de pacientes se obtuvieron de un metanálisis realizado con los artículos de la literatura que consideró a cada uno de los factores de riesgo. En la Tabla 15 se recogen los estudios y resultados de cada uno de los artículos incluidos en el metanálisis para los factores de riesgo considerados como criterios menores.

^f Según este estudio, éstos fueron: género masculino (OR: 8,7; IC 95 %: 2,6-29,1), presencia de hermanos en edad escolar (OR: 3,9; IC 95 %: 1,9-8,3), y alta de la unidad de cuidados intensivos neonatal entre octubre y diciembre (OR: 2,1; IC 95 %: 0,99-4,4). También se consideró si tenían enfermedades pulmonares.

Tabla 15. Datos de eficacia (OR) 95 %IC extraídos del trabajo de Wang, <i>et al.</i> ²⁷ Criterios menores			
Factores de riesgo	Estudios	Resultado de eficacia de los distintos estudios	Dato De eficacia incluido en el modelo de Wang, <i>et al.</i> ²⁷
Género (masculino/femenino)	Grimwood, <i>et al.</i> ⁵⁶	RR crudo = 1,30 (0,93 – 1,82)	Metanálisis: 1,37 (1,08 – 1,75 IC 95 %)
	Kristensen, <i>et al.</i> ⁵⁷	OR crudo = 1,10 (0,80 – 1,50)	
	Law, <i>et al.</i> ³²	OR = 1,91 (1,10 – 3,31) (regresión logística)	
	Liese, <i>et al.</i> ⁵⁵	OR = 8,7 (2,6 – 29,1) (regresión logística multivariante)	
	Rietveld, <i>et al.</i> ²⁶	OR = 1,4 (1,3 – 1,5) (análisis regresión univariante)	
	Rossi, <i>et al.</i> ⁵⁸	OR = 0,98 (0,66 – 1,47) (sexo femenino OR 1,02 (0,68; 1,52))	
Exposición al tabaco	Carbonell-Estrany, <i>et al.</i> ⁴³ y Carbonell-Estrany, <i>et al.</i> ⁴⁴	OR = 1,63 (1,05 – 2,56) (regresión logística multivariante)	Metanálisis: 1,26 (0,92 – 1,71 IC 95 %)
	Figueras-Aloy, <i>et al.</i> ³¹	OR = 0,95 (1,01 – 2,18) (análisis bivariante)	
	Figueras-Aloy, <i>et al.</i> ²⁹	OR = 1,59 (1,112 – 2,26) (análisis bivariante)	
	Law, <i>et al.</i> ³²	OR = 1,71 (0,97 – 3,00) (regresión logística)	
	Rossi, <i>et al.</i> ⁵⁸	OR = 0,81 (0,54 – 1,21) (análisis bivariante)	

RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

Considerado que el criterio mayor es ser menor a 10 semanas al inicio de la estación, los resultados muestran unas RCUI muy altas tanto para prematuros nacidos antes de un mes y medio del inicio de la estación, y prematuros nacidos entre el mes y medio y tres meses antes del inicio de la estación, siendo de 213.000 £/AVAC y 296.000 £/AVAC respectivamente. En la Tabla 16 se recogen los resultados.

Tabla 16. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros < 6 meses de EC, con 32-35 SEG que cumplen un criterio mayor: menos de 10 semanas al inicio de la estación, y dos criterios menores obtenidos de Wang, <i>et al.</i> ²⁷	
Edad (meses)	RCUI para edad gestacional (> 32-34 SEG)
< 1,5	213.000 £/AVAC
1,5 - 3	296.000 £/AVAC

Si el criterio mayor es hermanos en edad escolar, los resultados también muestran unas RCUI muy superiores a los valores recomendados por el NICE. Los resultados (ver Tabla 17) están agrupados por subgrupos de pacientes según su edad cronológica: menores de 1,5 meses, de 1,5 a 3 meses, y de 3 a 6 meses.

Tabla 17. Resultados de eficiencia de palivizumab en prematuros < 6 meses de EC, con 32-35 SEG que cumplen un criterio mayor: hermanos en edad escolar, y dos criterios menores obtenidos de Wang, et al.²⁷

Edad (meses)	RCUI para edad gestacional (> 32-34 SEG)
< 1,5	114.000 £/AVAC
1,5 - 3	160.000 £/AVAC
3 – 6	297.000 £/AVAC

Discusión eficiencia pregunta 2b

La búsqueda bibliográfica no ha permitido identificar ningún estudio que evalúe la eficiencia de palivizumab en prematuros con 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores.

Lo discutido en la pregunta anterior, es válido para esta segunda parte.

En la Tabla 18 se sintetizan los principales resultados obtenidos para cada una de las preguntas de investigación.

Tabla 18. Principales resultados de los artículos incluidos según la pregunta de investigación					
Pregunta 1: Eficiencia de palivizumab en prematuros de 6 a 12 meses de edad al inicio de la estación con menos de 29 SEG					
Estudios	Financiado por la industria	Efectividad incremental	Coste incremental	RCUI del estudio	Conclusiones
Wang, et al.²⁷	No	0,0072 AVAC	3.263 £	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-9 meses EC, ≤ 24 SEG: 383.000 £/AVAC ▪ 9-12 meses EC, ≤ 24 SEG: 752.000 £/AVAC ▪ 6-9 meses EC, > 24-26 SEG: 520.000 £/AVAC ▪ 9-12 meses EC, > 24-26 SEG: 1.001.000 £/AVAC ▪ 6-9 meses EC, > 26-28 SEG: 728.000 £/AVAC ▪ 9-12 meses EC, >26-28 SEG: 1.371.000 £/AVAC ▪ 6-9 meses EC, < 28-30 SEG: 984.000 £/AVAC ▪ 9-12 meses EC, < 28-30 SEG: 1.959.000 £/AVAC 	Palivizumab no es eficiente en este subgrupo de pacientes
Pregunta 2a: Eficiencia en prematuros de 32 a 35 SEG que cumplen dos criterios mayores					
Wang, et al.²⁷	No	0,0072 AVAC	3.263 £	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 1,5 meses EC, > 32-34 SEG: 192.000 £/AVAC ▪ 1,5-3 meses EC, >32-34 SEG: 266.000 £/AVAC 	Palivizumab no es eficiente en este subgrupo de pacientes
Weiner, et al.⁴²	Sí	0,0539 AVAC	864 USD	16.037 USD/AVAC	Palivizumab es altamente eficiente
Mahadevia, et al.⁴¹	Sí	0,0437AVAC	1.958 USD	44.774 USD/AVAC	Palivizumab es eficiente
Pregunta 2b: Eficiencia en prematuros de 32 a 35 SEG que cumplan 1 factor de riesgo mayor y 2 menores					
No hay resultados					

Parte 3.

Evaluación económica propia

Evaluación económica

Debido a las discrepancias obtenidas en la segunda parte de este informe, en cuanto a la eficiencia de palivizumab en la población objeto de estudio, hemos llevado a cabo una evaluación económica propia, adaptando los datos a nuestro sistema sanitario. Para ello, se ha realizado un análisis de coste-utilidad, expresado en coste por AVACs, y un análisis de coste-efectividad expresado en coste por AVG y en coste por hospitalización evitada, de palivizumab frente a no profilaxis en niños de 32-35 SEG, menos de 6 meses de edad al inicio de la estación con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores de acuerdo al único estudio de efectividad²⁸ que da respuesta a esta población objetivo, y que ha sido presentado y discutido en la primera parte de este informe, y adaptado a Andalucía. El análisis realizado se ha hecho desde la perspectiva del SSPA, incluyendo únicamente los costes directos en el modelo, calculados en euros de 2013, ajustando por el IPC cuando fue necesario.

Análisis de coste-efectividad (coste por AVG) y análisis de coste-utilidad (coste por AVACs)

Diseño del modelo

Se ha diseñado un árbol de decisión que compara los costes y consecuencias de la profilaxis con palivizumab frente a la no profilaxis en prematuros de 32-35 SEG con dos factores de riesgo mayores, o un factor mayor y dos menores, desde la perspectiva del SSPA.

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)⁹ el número de nacimientos en Andalucía durante el año 2012 fue de 86.375, de los cuales 4.755 fueron nacidos entre las 32-36 SEG. La cohorte de pacientes de 32-35 SEG del estudio FLIP-2²⁹ (utilizada en el trabajo de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸) fue de 5.441, de los cuales 1.181 niños (21,7 %) tenían dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores. Aplicando este porcentaje, el número de niños nacidos en Andalucía con estos factores de riesgo sería de 1.032. Esta cifra ha sido la utilizada como población de partida en nuestros análisis.

El modelo utilizado viene reflejado en la Figura 3. El nodo de entrada es un nodo de decisión que refleja la decisión de administrar palivizumab o no administrarlo. Las demás ramas (nodos de azar) representan las probabilidades de que los niños presenten diferentes situaciones en cada brazo del modelo, en concreto: que sean hospitalizados o no, que la hospitalización sea en UCIN o en planta, y si ingresan en UCIN, que sobrevivan o mueran. No se contempla la opción de muerte en niños que no hayan sido ingresados previamente en UCIN. La duración del modelo es de un año, ya que no se disponen de datos de efectividad de palivizumab a largo plazo.

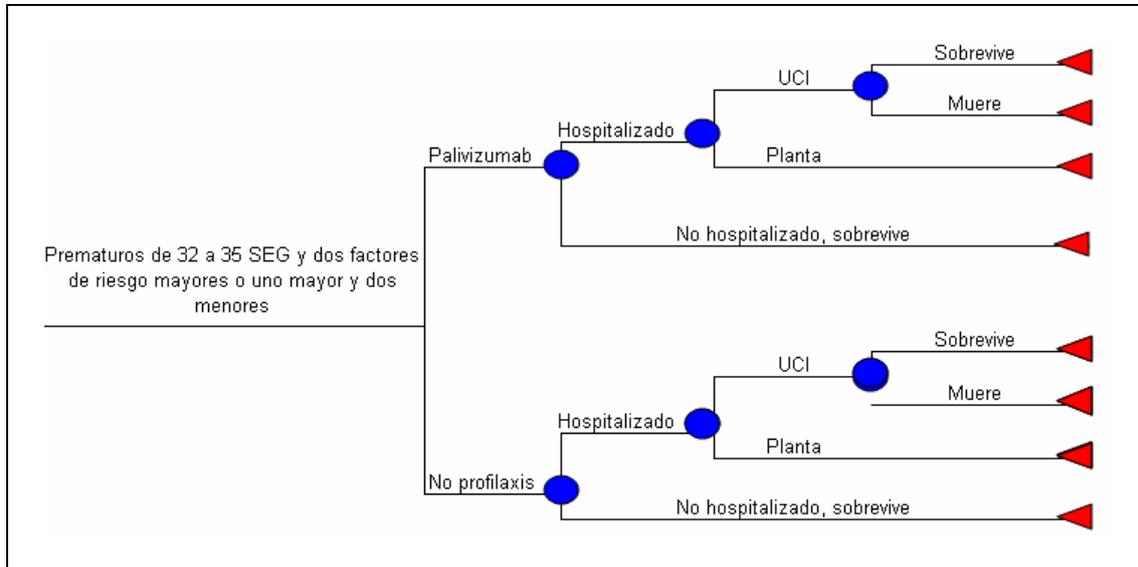
Los resultados del modelo han sido expresados en AVG o esperanza de vida, AVACs, euros de 2013 y RCEI y RCUI.

Al ser la duración del modelo de un solo año, los costes y beneficios no han sido descontados.

⁹<http://www.ine.es/> Consultado el 27-05-2014

Se ha utilizado una hoja de cálculo de Microsoft Excel para la realización de todos los análisis.

Figura 3. Modelo de decisión para prematuros con 32 a 35 SEG con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores: profilaxis con palivizumab frente a no profilaxis



Estimación de los parámetros del modelo

El modelo base ha sido construido utilizando los datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática de este informe, de eficacia y seguridad, y eficiencia, en la población de referencia de este análisis. Para el modelo base, se han utilizado los datos más optimistas, de los dos estudios, Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ que consideran a palivizumab una estrategia eficiente para este grupo de pacientes. Los datos de costes han sido adaptados al SSPA, a través de información proporcionada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), y a través de la búsqueda en fuentes oficiales o revisiones de la literatura. Para comprobar la robustez del modelo, las variables más relevantes han sido modificadas en un análisis de sensibilidad determinístico y en un análisis de sensibilidad probabilístico, realizado a través de un modelo de simulación de Monte Carlo de 1.000 repeticiones.

A continuación se describen los principales parámetros incluidos en el modelo.

Probabilidad de hospitalización por VRS

En la primera parte de este informe se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para conocer la efectividad de palivizumab en el subgrupo de pacientes objeto de este estudio. Esta búsqueda dio como resultado un único estudio que cumplía los criterios de inclusión, Figueras-Aloy, *et al.*²⁸. Los resultados de efectividad para este subgrupo de pacientes quedan recogidos en la Tabla 19.

Tabla 19. Resultados de efectividad del palivizumab con la combinación de factores de riesgo objetivos del informe

Factores de riesgo	PVZ	Ingreso VRS		p	RA sin PVZ	RA con PVZ	RRA (IC 95%)	RR (IC 95 %)	RRR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)
		Si	No							
2 mayores o 1 mayor y 2 menores	Sí	5	208	0,001		2,3 %	6,6 % (3,9 – 9,4)	26,1 % (10,7 – 63,5)	73,9 % (36,5 – 89,3)	15,1 (10,7 – 25,5)
	No	87	881		9 %					

PVZ: palivizumab; VRS: virus respiratorio sincitial; RA: riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; RRA: reducción del riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

El riesgo de hospitalización por VRS utilizado es el recogido para nuestra población de interés (con dos factores de riesgo mayores, o uno mayor y dos menores), en concreto, los resultados muestran un riesgo de hospitalización de VRS con palivizumab del 2,3 %, y de la no profilaxis del 9 %.

Probabilidad de admisión en UCIN

El modelo base se ha construido utilizando los datos más optimistas; Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹. En ambos trabajos se utilizaron una probabilidad de admisión en UCIN del 11,10 % para el brazo de palivizumab y del 30 % para la no profilaxis. La fuente de datos utilizada fue los datos post-hoc del IMPact-RSV¹².

Probabilidad de muerte tras ingreso en UCIN

En los trabajos de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹, se consideró una probabilidad de muerte tras UCIN del 6,1 %, obtenida con base en un único estudio⁵⁹. En este estudio se examinaron a 271 pacientes que fueron admitidos en la UCIN con insuficiencias respiratorias, la mayoría provocadas por el VRS. En ambos trabajos no se distinguió entre las dos alternativas, palivizumab o no profilaxis, con lo que se considera la misma probabilidad en los dos brazos del modelo.

Uso de recursos y costes

El modelo ha sido desarrollado desde la perspectiva del SSPA, por tanto, los costes incluidos han sido solo los costes sanitarios directos estimados en base a literatura relacionada y fuentes de datos de nuestra comunidad. Se pueden dividir en: coste farmacológico, coste de administración del tratamiento, coste de hospitalización en planta y en UCIN. El coste de la muerte se ha considerado cero.

La administración de palivizumab estuvo basada en 15 mg/kg intramuscular. Según la información suministrada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), el vial de palivizumab utilizado es el de 100 mg/ml a un precio de 817 €. La dosis media de fármaco administrado considerada es de 80 mg/niño y de 4,5 dosis/niño, también según la información recibida por este hospital. La administración de la dosis se organiza citando a todos los niños a la vez, con lo que, según la opinión de expertos, el desperdicio es casi nulo. Por tanto, el coste del fármaco se estima en 2.941,20 €. El coste de administración de la inyección se ha estimado en 20 minutos de tiempo de una enfermera⁵². El coste/hora del personal de enfermería es de 23,00 €, partiendo de una retribución bruta anual de 34.115,79 € y una jornada laboral anual de 1.483 horas (retribuciones brutas anuales por categoría profesional: Resolución 0182/2011, de 7 de julio de la Dirección General de Personal

y Desarrollo Profesional sobre retribuciones de personal de centros e instituciones sanitarias para el ejercicio 2011. Se ha incluido el 24 % de la cuota patronal a sufragar por el sistema, pero no los complementos por atención continuada ni los de carácter personal). Por tanto, el coste de 20 minutos de enfermería se ha estimado en 7,67 €. Multiplicado por el número de dosis, el coste de administración de palivizumab ha sido de 34,52 € por niño, lo que supone un coste total de la profilaxis con palivizumab de 2.975,72 €.

El coste de la estancia hospitalaria, tanto en planta como en UCIN, se ha obtenido en base a los datos del estudio FLIP³¹ que recoge los días de estancia hospitalaria en ex prematuros de 33-35 SEG ingresados por infección del VRS (7,88 días en planta y 1,48 días en UCIN). El coste de un día de hospitalización en planta^h (477,47 €) y en UCIN (1.603,47 €) han sido fijados de acuerdo al libro de tarifas de Servicio Vasco de Salud, 2013.

Se ha considerado que los niños hospitalizados en UCIN, han estado previamente ingresados en planta, por lo que el coste de hospitalización en UCIN se ha calculado como la suma del coste de hospitalización en planta (el coste de 1 día de hospitalización en planta multiplicado por una estancia media de 7,88 días), más el coste de hospitalización en UCIN (coste de un día de hospitalización en UCIN multiplicado por la estancia media en UCIN, 1,48 días). Las estancias hospitalarias se aplican a cada niño que ingresa, independientemente de que hayan recibido o no palivizumab.

Utilidades

Para obtener los AVACs, los AVG se han de multiplicar por las utilidades aplicadas en cada estado de salud. Estas utilidades suelen ser obtenidas de la revisión de la literatura, existiendo el registro de estudios de coste-efectividad que proporciona estos valoresⁱ. Siguiendo el criterio establecido, se han utilizado los valores de utilidades de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ para el modelo base, contemplando el cambio de estos valores en los análisis de sensibilidad univariantes y probabilístico.

Las utilidades aplicadas en el modelo de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ fueron de 1 la utilidad de no hospitalización, considerando un decremento en la utilidad de niños hospitalizados de 0,3972. También se consideró un decremento de la utilidad, en 0,0911, los 60 días posteriores a la hospitalización. Estos datos fueron obtenidos de un estudio de casos control retrospectivo de niños y padres con y sin hospitalización por VRS. Por tanto, los AVG han sido multiplicados por las utilidades correspondientes a los episodios acontecidos ajustados por los días en los que ocurren.

Análisis de sensibilidad

Para confirmar la robustez del modelo e identificar los parámetros con mayor influencia en los resultados finales se han realizado dos tipos de análisis de sensibilidad: un análisis de sensibilidad determinístico (univariantes) y un análisis de sensibilidad probabilístico.

En el análisis determinístico se modificaron las variables que más impacto podrían tener en el resultado del modelo. El análisis incluyó datos de probabilidades, utilidades y costes. La efectividad de palivizumab no se ha modificado puesto que es el único estudio que ha cumplido los criterios de inclusión para la población objetivo.

^h Se ha utilizado el coste de hospitalización para los hospitales del grupo AII.
http://www.osakidetza.euskadi.net/r85ckproc05/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/tarifas2013.pdf

ⁱ <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>

El criterio para seleccionar el rango de las variables clínicas, y de utilidades ha sido con base en los datos (tanto de los modelos base, como de los análisis de sensibilidad) mínimos y máximos utilizados en los tres estudios recogidos en la segunda parte del informe^{27,41,42}. Es decir, el valor mínimo de cada variable se ha obtenido del mínimo utilizado en uno de los tres estudios referenciales. Igualmente para el valor máximo (máximo valor de cada variable, revisando los tres artículos incluidos en la revisión).

La variación en los costes se ha establecido sobre la base de la revisión de la literatura, uso de diferentes fuentes de datos, o asunciones establecidas en el modelo. En concreto, para estimar el coste de palivizumab se ha considerado que el número de dosis administrada varía en un rango de 3 a 5 dosis, ya que se recomienda hasta un máximo de 5 dosis y es la dosificación utilizada en los distintos estudios que evalúan la eficacia y efectividad del palivizumab, como el ensayo IMPact-RSV¹² o Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ y que la AAP¹⁷ considera hasta un máximo de 3 dosis o 90 días de edad cronológica.

En la Tabla 20 se recogen los datos introducidos en nuestro modelo base, las bases referenciales, los rangos establecidos en los análisis de sensibilidad univariantes, y las fuentes de datos para establecer dichos rangos.

El análisis de sensibilidad probabilístico realizado (1.000 simulaciones de Monte Carlo) modificó los valores de los parámetros de manera simultánea según las funciones de distribución beta para las probabilidades, normal para las utilidades, log normal sobre los costes y uniforme para el coste del tratamiento con palivizumab.

Además, se obtuvo la curva de aceptabilidad para diferentes disponibilidades a pagar.

Tabla 20. Variables introducidas en el modelo base y en los análisis de sensibilidad univariantes				
Probabilidades usadas en el modelo para palivizumab y no profilaxis				
Variabes	Modelo base	Fuente de datos del modelo base	Análisis de sensibilidad. Rango	Fuente de datos (***) Análisis de sensibilidad
Palivizumab				
Probabilidad de hospitalización por VRS	0,023	Figueras Aloy, <i>et al.</i> ²⁸	-	-
Probabilidad de admisión en UCIN	0,111	Weiner, <i>et al.</i> * ⁴²	0,107 – 0,111	0,107: Wang, <i>et al.</i> ²⁷ 0,111: Weiner, <i>et al.</i> ⁴²
Probabilidad de muerte	0,061	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,0005 – 0,0811	Wang, <i>et al.</i> ²⁷
No profilaxis				
Probabilidad de hospitalización por VRS	0,09	Figueras Aloy, <i>et al.</i> ²⁸	-	-
Probabilidad de admisión en UCIN	0,30	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,107 – 0,484	0,107: Wang, <i>et al.</i> ²⁷ 0,484; Weiner, <i>et al.</i> ⁴²
Probabilidad de muerte	0,061	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,0005 – 0,0811	Wang, <i>et al.</i> ²⁷
Costes				
Estancia en planta	7,88 días	FLIP-2 ²⁹	-	-
Estancia en UCIN	9,36 días (1,48 días en UCIN, más 7,88 días en planta)	Asunción del modelo	-	-
Coste de 1 día de hospitalización en planta	477,47 €	Tarifas del Servicio Vasco de Salud, 2013	418,42 € – 582,12 €	418,42 €: Tarifas del Servicio Vasco de Salud, 2013. Hospitales grupo AII 582,12 €: Lázaro y de Mercado, <i>et al.</i> ⁵² (actualizado a 2013)
Coste de 1 día de hospitalización en UCIN	1.603, 47 €	Tarifas del Servicio Vasco de Salud, 2013	1024,30 € – 1.603, 47 €	1024,30 €: Lázaro y de Mercado, <i>et al.</i> ⁵² (actualizado a 2013)
Dosis palivizumab (mg)	80 mg/niño	Datos del Hospital Universitario Virgen del Rocío	-	-

Tabla 20. Variables introducidas en el modelo base y en los análisis de sensibilidad univariantes (continuación)				
Probabilidades usadas en el modelo para palivizumab y no profilaxis				
Variables	Modelo base	Fuente de datos del modelo base	Análisis de sensibilidad. Rango	Fuente de datos (***). Análisis de sensibilidad
Costes				
Precio de 1mg de palivizumab (vial 100 mg)	8,17 €	Datos del Hospital Universitario Virgen del Rocío	8,17 € – 9,84 €	Asunción: vial de 50 mg
Número medio de dosis por niño	4,5 dosis	Datos del Hospital Universitario Virgen del Rocío	3 – 5 dosis	Asunción según recomendaciones de la AAP 2009 ¹⁷
Coste de administración por dosis (€)	7,67 €	Fuente oficial**	5,33 € – 7,67 €	Lázaro y de Mercado, <i>et al.</i> ⁵²
Utilidades				
Utilidad de no hospitalización	1	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,98 – 1	Wang, <i>et al.</i> ²⁷
Utilidad de hospitalización en planta	0,6028	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,548 – 0,88	0,548: Weiner, <i>et al.</i> ⁴² 0,88: Wang, <i>et al.</i> ²⁷
Utilidad de post-hospitalización	0,9089	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²	0,8907 – 0,9272	Weiner, <i>et al.</i> ⁴²
(*)Weiner, <i>et al.</i> ⁴² y Mahadevia, <i>et al.</i> ⁴¹ utilizaron los mismos parámetros de probabilidades y utilidades usados en nuestro modelo. Para simplificar, únicamente se va a referenciar como Weiner, <i>et al.</i> ⁴² (**). Resolución 0182/2011, de 7 de julio de la Dirección General de Personal y Desarrollo Profesional sobre retribuciones de personal de centros e instituciones sanitarias para el ejercicio 2011. (***) Se han citado nuestra fuente de datos, pero no las fuentes originales utilizadas en los estudios aquí referenciados. Para más detalle consultar artículos utilizados.				

Resultados del modelo

Modelo base

Los resultados obtenidos en el modelo base están recogidos en la Tabla 21. En el modelo base, el coste de la profilaxis con palivizumab se ha estimado en 3.068,31 €, mientras que los costes aplicados a la no profilaxis fueron de 402,70 €, siendo la diferencia de costes por tanto, de 2.665,61 €. La diferencia de AVGs y de AVACs entre las dos alternativas se estimó en 0,001 y de 0,003 respectivamente. Con estos datos, la RCEI fue de 1.787.482,65 €/AVG, y la RCUI de 867.994,63 €/AVAC (ver Tabla 21).

Tabla 21. RCEI y RCUI de la evaluación económica propia			
Caso base			
	Coste (€)	AVGs	AVACs
Palivizumab	3.068,31	0,999844	0,999302
No profilaxis	402,70	0,998353	0,997597
Diferencia	2.665,61	0,001	0,003
RCEI/RCUI (palivizumab vs. no profilaxis)		1.787.482,65 €/AVG	867.994,63 €/AVAC

Resultados del análisis de sensibilidad

En la Figura 4 se muestran los resultados del análisis univariante en un diagrama de tornado. En este diagrama se presenta la influencia, en orden descendente, de cada una de las variables utilizadas, en los resultados del modelo base.

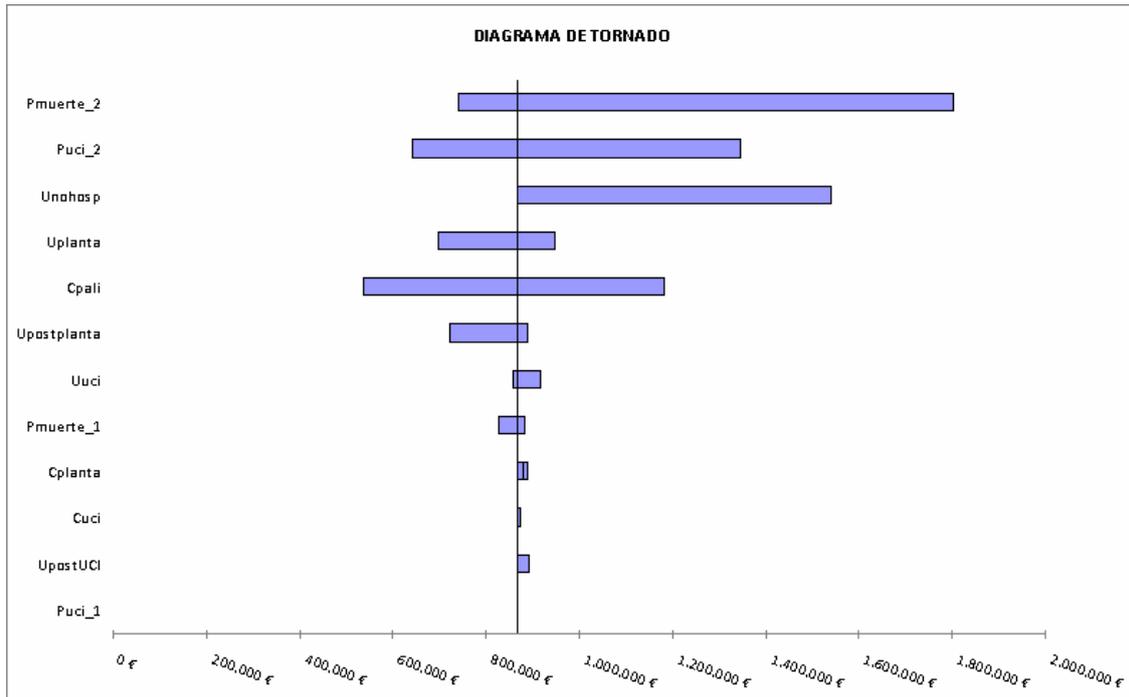
El análisis de sensibilidad determinístico ha mostrado que las variables que más influyen en los resultados son el coste de palivizumab y la probabilidad de muerte tras UCIN en el brazo de no profilaxis. Sin embargo, ni considerando los datos más optimistas de cada una de las variables, palivizumab resultó una estrategia eficiente para la población considerada.

En la Tabla 22 se recoge, numéricamente, los resultados del análisis de sensibilidad univariante, las variables modificadas, el rango establecido, y las RCUI obtenidas.

Los resultados del análisis de sensibilidad confirman que, en ningún escenario, palivizumab es una estrategia eficiente, en el subgrupo de pacientes estudiados, y bajo los supuestos establecidos en el modelo. Las RCUI se mueven en un intervalo de 537.511 € por AVAC a 1.802.791 € por AVAC.

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico, en la Figura 5 se presentan gráficamente los resultados de las 1.000 iteraciones de la simulación de Monte Carlo tanto a nivel de coste incremental como de efectividad incremental (AVACs) obtenidos con palivizumab vs. la no profilaxis. Se puede observar que con una diferencia de costes considerable, el incremento de AVAC es mínimo (menor a 0,01 AVAC).

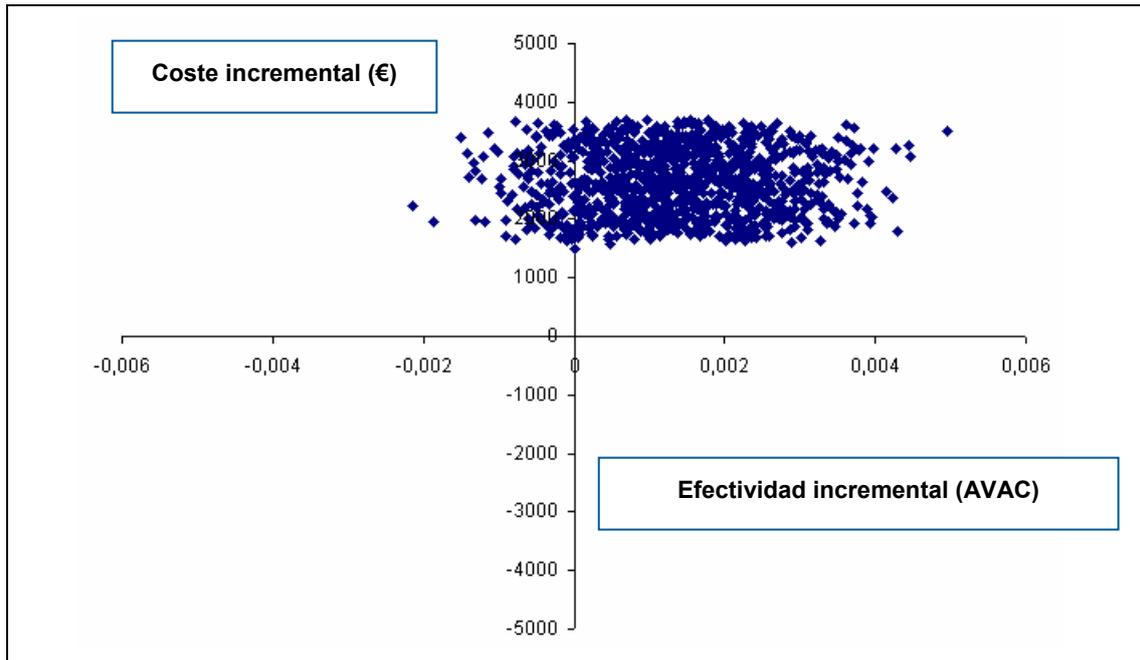
Figura 4. Diagrama de tornado



Pmuerte_2= probabilidad de muerte tras UCIN para los prematuros que no reciben palivizumab
 PUCIN_2= probabilidad de ingreso en UCIN para los prematuros que no reciben palivizumab
 Unohosp= utilidad de no hospitalización
 Uplanta= utilidad de hospitalización en planta
 Cpali= coste de palivizumab (incluye el coste del fármaco y de administración (adm))
 Upostplanta= utilidad de hospitalización en planta considerando utilidad de post hospitalización de 60 días
 UUCIN= utilidad de hospitalización en UCIN
 Pmuerte_1= probabilidad de muerte tras ingreso en UCIN de los prematuros que reciben palivizumab
 Cplanta= coste de 1 día de hospitalización en planta
 CUCIN= coste de 1 día de estancia en UCIN
 UpostUCIN= utilidad de hospitalización en UCIN considerando utilidad de post hospitalización de 60 días;
 PUCIN_1= probabilidad de ingreso en UCIN recibiendo palivizumab.

Variables	Valores		RCUI	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Probabilidad de ingreso en UCIN con palivizumab	0,107	0,11	866.338	867.994
Probabilidad de muerte con palivizumab	0,0005	0,0811	827.426	882.367
Probabilidad de ingreso en UCIN sin tratamiento	0,107	0,484	643.323	1.346.605
Probabilidad de muerte sin tratamiento	0,0005	0,0811	740.438	1.802.791
Coste de palivizumab (fármaco+coste de administración)	1.984,79 €	3.937,76 €	537.511,373	1.181.262,02
Coste de ingreso en UCIN	1.024,30 €	1.603,47 €	867.994	874.818
Coste de hospitalización en planta	418,42 €	582,12 €	878.146	887.807
Utilidad de no hospitalización	0,98	1	867.994	1.539.924
Utilidad de hospitalización en planta	0,548	0,88	698.878	946.479
Utilidad de hospitalización en UCIN	0,548	0,88	858.971	916.704
Utilidad de post hospitalización en UCIN	0,8907	0,9272	887.961	892.236
Utilidad de post hospitalización en planta	0,8907	0,9272	723.148	887.399

Figura 5. Plano coste efectividad incremental

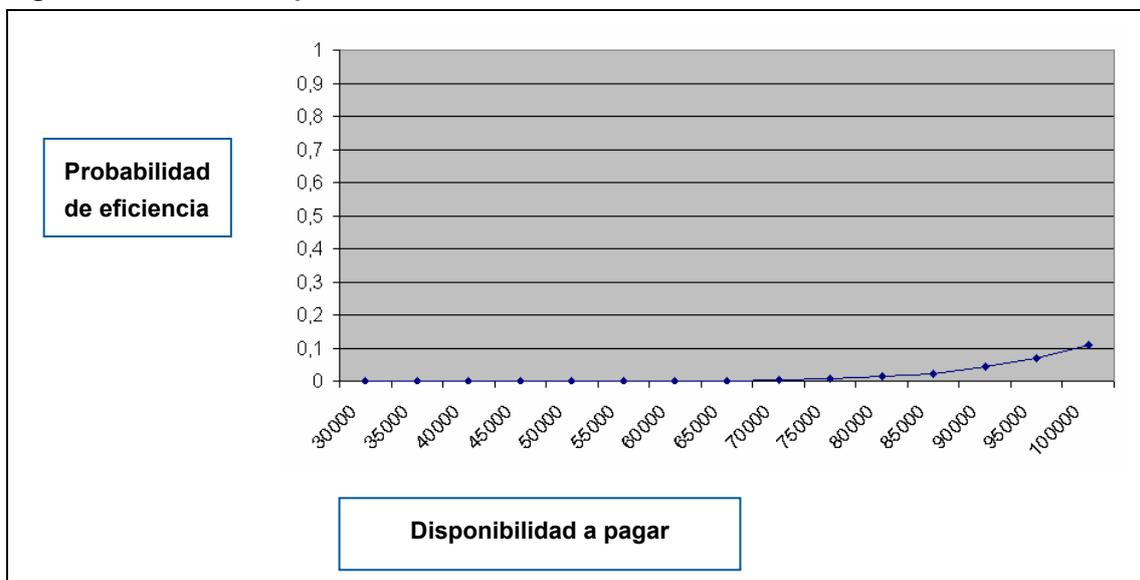


Variando todas las variables simultáneamente, palivizumab fue una estrategia dominada (mayor coste y menor efectividad) en el 12,20 % de los casos. Con un umbral de 30.000 €, palivizumab fue eficiente únicamente en un 0,027 % de los casos. Aumentando el umbral a 100.000 €, palivizumab solo es eficiente en el 11 % de los casos. Los resultados vienen resumidos en la Tabla 23.

Tabla 23. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico		
Dominada	Eficiente con un umbral de 30.000 €	Eficiente con umbral de 100.000 €
12,20 %	0,027 %	11 %

La Figura 6 muestra la curva de aceptabilidad de nuestro modelo. Como se puede observar en la figura, palivizumab es claramente una estrategia no eficiente, incluso considerando una DAP de 100.000 €.

Figura 6: Curva de aceptabilidad



Análisis de coste-efectividad expresado en coste por hospitalización evitada

La variable principal utilizada en el estudio de Figueras-Aloy, *et al.*²⁸ para determinar la efectividad del palivizumab fue la reducción de la probabilidad de hospitalización de niños a los que se les administraba el fármaco frente a la no profilaxis. En la población diana, niños de 32-35 SEG dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores, el riesgo de hospitalización de los niños que recibieron palivizumab fue de 2,3 % frente al 9 % del grupo que no se le administró (ver Tabla 19). El resto de datos y parámetros utilizados en el siguiente análisis de coste-efectividad provienen del apartado anterior y de la Tabla 20.

El coste medio del tratamiento de palivizumab por niño asciende a 2.975,72 € (incluyendo fármaco, coste de administración y una media de 4,5 dosis). En el modelo base se ha establecido el supuesto de que los prematuros solo sean hospitalizados en planta, con una media de 7,88 días, sin contemplar la opción de ingreso en UCIN. El coste de hospitalización en planta ascendía a 3.762 €.

Con estos datos, la estimación del coste efectividad de la administración de palivizumab en los niños nacidos entre 32-35 SEG con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores es de 40.744,42 € por hospitalización evitada (Tabla 23). Se evitarían 69 hospitalizaciones de niños de 32-35 SEG con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores a un coste diferencial de 2.811.365,04 € al año. Este valor supone que el impacto presupuestario para Andalucía de tratar con palivizumab a esta población, sería de más de 2,5 millones de euros anuales.

Tabla 24. Estudio coste-efectividad expresado en coste por hospitalización evitada					
n	Hospitalización N (%)		Coste profilaxis	Coste hospitalización	Coste total
	Sí	No			
PALIVIZUMAB					
1.032	24 (2,3 %)	1008 (97,7 %)	3.070.943,04 €	90.288 €	3.161.231,04 €
NO PROFILAXIS					
1.032	93 (9 %)	939 (91 %)	0	349.866 €	349.866 €
HOSPITALIZACIONES EVITADAS				69	
INCREMENTO DE COSTES				2.811.365,04 €	
COSTE POR HOSPITALIZACIÓN EVITADA				40.744,42 €	

Se ha realizado un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la probabilidad de ingreso en UCIN (1,48 días de estancia según estudio FLIP³¹), contemplando los distintos datos utilizados en el apartado anterior. En el modelo base se utilizó las probabilidades de ingreso en UCIN del estudio de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹ (palivizumab: 0,11; placebo: 0,30), y en el análisis de sensibilidad se contempló los valores de 0,107 – 0,111 para el brazo de palivizumab, y de 0,107 – 0,484 para la no profilaxis. No obstante, estos análisis difieren poco con el resultado obtenido en el modelo base, ya que el número de ingresos y coste de la profilaxis son los mismos y solo varían los costes de hospitalización (Tabla 24).

Tabla 25. Análisis de sensibilidad atendiendo a los datos de ingreso en UCIN contemplados en la revisión de la literatura						
n	Hospitalización		Coste profilaxis	Coste hospitalización (planta y ucin)	Coste total	
Análisis de sensibilidad I: datos de ingreso en UCIN del modelo base						
PALIVIZUMAB						
1032	Sí: 24 (2,3 %)		No: 1.008 (97,7 %)	3.070.943,04 €	96.621 €	3.167.559,04 €
	UCIN: 3 (11 %)	PLANTA: 21 (89 %)				
NO PROFILAXIS						
1032	Sí: 93 (9 %)		No: 939 (91 %)	0	416.120 €	416.120 €
	UCIN: 28 (30 %)	PLANTA: 65 (70 %)				
HOSPITALIZACIONES EVITADAS					69	
INCREMENTO DE COSTES					2.751.439,04 €	
COSTE POR HOSPITALIZACIÓN EVITADA					39.875,93 €	
Análisis de sensibilidad II: Probabilidad de ingreso en UCIN (10,7 % palivizumab; 10,7 % no profilaxis)						
INCREMENTO DE COSTES (*)					2.793.807,03 €	
COSTE POR HOSPITALIZACIÓN EVITADA (*)					40.489,96 €	
Análisis de sensibilidad III: Probabilidad de ingreso en UCIN (10,7 % palivizumab; 48,4 % no profilaxis)						
INCREMENTO DE COSTES (*)					2.578.686,79 €	
COSTE POR HOSPITALIZACIÓN EVITADA (*)					37.372,27 €	

Discusión

El objetivo de la evaluación económica propia ha sido establecer la eficiencia de palivizumab frente a no profilaxis en niños de 32-35 SEG, menos de 6 meses de edad al inicio de la estación y dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores, adaptado a nuestro entorno, debido a la falta de consenso en la literatura.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la profilaxis con palivizumab en este grupo de pacientes, no es eficiente, con un valor muy por encima de los umbrales comúnmente aceptados. En concreto, los resultados obtenidos en el modelo base han sido de 1.787.482 euros por año de vida ganado y de 867.994 euros por años de vida ajustados por calidad. El coste por hospitalización evitada ha sido de 40.744,42 €.

Los resultados de los análisis de sensibilidad, determinístico y probabilístico, realizados han corroborado la robustez del modelo, por lo que palivizumab aparece como un tratamiento no eficiente para la población estudiada.

El análisis de sensibilidad univariante ha sugerido que las variables que más influencia tienen en los resultados del modelo son el coste de palivizumab y la probabilidad de muerte tras UCIN en el brazo de la no profilaxis, sin embargo, en ningún escenario contemplado, palivizumab es una alternativa eficiente. Cuanto más protector es el tratamiento con palivizumab, los resultados son más favorables. La información relativa a la reducción de la mortalidad en todo caso, proviene de estudios observacionales, y en ningún caso de los resultados de ensayos clínicos, y por tanto, en nuestro modelo no se ha contemplado una reducción de la mortalidad con la profilaxis con palivizumab, pero si diferentes probabilidades de muerte asociadas al ingreso en UCIN, e iguales en ambos brazos del modelo. La falta de información relativa a las variables clínicas necesarias para crear un modelo económico asociado a la prevención de esta enfermedad, puede pervertir los modelos realizados y resultados emitidos en los diferentes trabajos que estudian la eficiencia de la profilaxis con palivizumab.

El análisis de sensibilidad probabilístico (con 1.000 simulaciones) ha mostrado que considerando un umbral de 30.000 € por AVAC, palivizumab es eficiente en un 0,0027 % de los casos (es decir, que la no profilaxis es eficiente casi en el 100 % de los casos). Si aumentamos la DAP a 100.000 € por AVAC, palivizumab es eficiente en solo el 11 % de los casos (es decir, que de 1.000 simulaciones, únicamente en 110 casos palivizumab es una estrategia eficiente). El análisis sugiere que solo con DAP muy elevadas, palivizumab podría llegar a ser un tratamiento eficiente.

Estos resultados son coherentes con los resultados emitidos por el informe de ETS de Wang, *et al.*²⁷, que considera que para esta población, la RCUI era de 192.000 – 266.000 £ (alrededor de 241.000 – 330.000 €) por AVAC. Sin embargo, los dos estudios financiados por la industria^{41,42} consideraron que palivizumab era una estrategia eficiente con *ratios* de coste por AVAC bajos (44.774 USD/AVAC y 16.037 USD/AVAC), respectivamente.

La evaluación económica propia está basada en un modelo que compara, mediante un árbol de decisión, los costes y consecuencia de la profilaxis con palivizumab frente a la no profilaxis con un horizonte temporal de un año de duración. Por tanto, los resultados no son directamente comparables con los estudios recogidos en la revisión de eficiencia previamente descrita, puesto

que dichos modelos consideran un horizonte temporal de toda la vida. La elección de considerar un horizonte temporal de un año ha sido consecuencia de que no existen datos en la literatura acerca de los efectos de palivizumab en el largo plazo, tal y como se ha visto reflejado en la revisión sistemática de efectividad en la que se basa esta evaluación económica.

Nuestro modelo, ha utilizado los datos de efectividad de palivizumab en la población objetivo, adaptándolo a los datos disponibles en Andalucía. Para establecer la población diana en nuestra comunidad, hemos acudido a los datos del INE, que establecen que el número de nacimientos durante el año 2012 (fecha más actualizada) fue de 86.375, de los cuales 4.755 fueron nacidos entre la 32-36 SEG. A esta cifra le hemos aplicado el porcentaje de niños con dos factores de riesgo mayores o uno mayor y dos menores en base a la cohorte de pacientes de 32-35 SEG del estudio FLIP-2²⁹ (21,7 %), quedando una población objetivo en Andalucía de 1.032 prematuros. Esta cifra podría estar ligeramente sobreestimada, al tener en cuenta a niños con 36 SEG, sin embargo, consideramos que los resultados podrían ser válidos.

La información introducida en nuestro modelo sobre las variables de resultados clínicas se han basado en datos de la revisión sistemática realizada en la parte 1 y 2 del informe, y que pone de manifiesto la escasa evidencia localizada para dar respuesta a la eficacia, seguridad y eficiencia de palivizumab en este subgrupo de pacientes.

Los datos de efectividad del fármaco lo hemos recogido del único estudio localizado que da respuesta a esta cuestión. El resto de variables clínicas del modelo han sido obtenidas de los tres trabajos incluidos en la revisión de eficiencia. Para determinar cuáles iban a ser los valores de los parámetros en el modelo base, establecimos como criterio considerar los datos de Mahadevia, *et al.*⁴¹ y Weiner, *et al.*⁴² por ser los dos estudios que consideraban la administración de palivizumab como una estrategia eficiente (escenario más optimista). Por tanto, las limitaciones comentadas en la discusión de la parte 2 de este informe sobre la validez de las variables introducidas en los modelos llevados a cabo en estos trabajos, son trasladables a nuestro propio modelo.

Los datos de costes han sido calculados con la colaboración del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío, que nos han proporcionado información referente al número de dosis por niño, mg por dosis y precio del fármaco. El resto de costes se han obtenido de fuentes de datos oficiales, de nuestra comunidad si estaba disponible, o de España, pero en ningún caso hemos tenido que recurrir a fuentes extranjeras. En el análisis de sensibilidad se ha contemplado la opción de que el número de dosis fuese de un mínimo de 3 y un máximo de 5. De acuerdo con la AAP¹⁷, que considera un máximo de 3 dosis para este grupo de pacientes, y del máximo de 5 dosis utilizada en los distintos estudios que evalúan la eficacia y efectividad del palivizumab, como el ensayo IMpact-RSV¹² o Figueras-Aloy, *et al.*²⁸. En el modelo base no se ha contemplado la recomendación de la AAP¹⁷ en limitar a 3 el número de dosis puesto que no se conoce ni la eficacia ni la efectividad de esta dosificación. Esta decisión también ha sido seguida por los dos estudios de nuestra revisión^{41,42} llevados a cabo en el ámbito de EE.UU.

Entre las limitaciones de nuestro modelo cabe destacar que no se han considerado las secuelas tras la supervivencia a la infección por VRS, ya que no hay evidencia que muestre una relación causal clara entre infección por VRS y asma y/o sibilancias recurrentes³⁸. En relación a este tema existe controversia, por lo que hay estudios económicos cuyo modelo base sí incluyen secuelas y otros en los que no, obteniendo resultados muy dispares. Bien es cierto que ninguno de los tres estudios que dan respuesta a la eficiencia de palivizumab en nuestra población objetivo tiene en cuenta esta variable.

El árbol de decisión utilizado es el mismo que en los estudios de Weiner, *et al.*⁴² y Mahadevia, *et al.*⁴¹, sin embargo, difiere con respecto al informe de ETS²⁷ que sí considera que existe probabilidad de muerte en prematuros hospitalizados fuera de UCIN. Con respecto a los datos de utilidades, no ha sido posible obtener información en Andalucía ni España, por tanto hemos recurrido a los estudios de la revisión. En cuanto a los costes, en la medida de lo posible se ha optado por utilizar datos de nuestro ámbito y no hacer uso de los costes presentados en los trabajos recogidos en la parte de revisión, aunque el uso de tarifas oficiales como las que se han utilizado también tienen sus limitaciones en cuanto a la precisión de la información.

En trabajos futuros, sería interesante explorar los resultados del modelo en un horizonte temporal mayor, siempre y cuando hubiese resultados de eficacia o efectividad en el largo plazo. Igualmente, sería interesante la realización de estudios de seguimiento de cohorte prospectivos en los pacientes nacidos prematuramente que presenten cuadros de infecciones por VRS y poder así establecer la relación infección VRS asma/ hiperreactividad bronquial como variable asociada, dada la controversia existente.

Conclusiones

1. La evidencia localizada para estudiar la efectividad, seguridad y eficiencia en los subgrupos de prematuros objetos de estudio ha sido muy escasa.
2. Se necesitan más estudios y de mayor calidad para recomendar con alta gradación la administración de palivizumab en prematuros menores de 29 SEG ente 6-12 meses de edad al inicio de la estación y en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores).

Efectividad y Seguridad

3. No se ha localizado información específica de seguridad relativa a la población diana del informe.

Pregunta 1 (< 29 SEG, 6-12 meses EC)

4. No existe evidencia científica que apoye la administración de palivizumab en niños prematuros menores de 29 SEG ente 6-12 meses de edad al inicio de la estación para prevenir la infección por el VRS.

Pregunta 2a y 2b (32-35 SEG con factores de riesgo)

5. Existe evidencia científica débil que apoya la efectividad del palivizumab en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores), en cuanto a la reducción de hospitalizaciones. Un único estudio de cohortes, con ciertas limitaciones metodológicas, avala su recomendación.

Revisión sistemática de eficiencia

6. El número de factores de riesgo es un elemento clave a la hora de determinar la eficiencia de palivizumab en prematuros sin enfermedades cardíacas ni pulmonares. La evidencia localizada parece indicar que al menos han de presentar dos factores de riesgo para seguir estudiando su eficiencia.

Pregunta 1 (< 29 SEG, 6-12 meses EC)

7. La eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 6-12 meses de edad al inicio de la estación y con menos de 29 SEG, ha sido estudiada en un solo trabajo que concluye que no es eficiente, con unas RCUI muy superiores a los umbrales comúnmente aceptados.

Pregunta 2a y 2b (32-35 SEG con factores de riesgo)

8. La eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 32-35 SEG y dos factores de riesgo mayores ha sido recogida en tres trabajos. Los resultados son muy contradictorios entre sí, con lo que no se puede afirmar que la profilaxis en ese caso sea eficiente.
9. No se ha encontrado evidencia científica acerca de la eficiencia de palivizumab en recién nacidos prematuros de 32-35 SEG y 1 factor de riesgo mayor y 2 menores.

Evaluación económica propia

10. El uso de palivizumab profiláctico en prematuros de 32-35 SEG con factores de riesgo (2 factores de riesgo mayores; 1 factor de riesgo mayor y 2 menores) en el contexto del SSPA no puede considerarse eficiente bajo los umbrales de decisión habituales, con una cifra de 867.994 € por AVAC.
11. Los análisis de sensibilidad determinísticos realizados confirman que, contemplando cambios en la mayoría de las variables del modelo, en ningún escenario la profilaxis con palivizumab es una estrategia eficiente.
12. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma que con una disponibilidad a pagar de 30.000 € por AVAC palivizumab no es eficiente en el 99,97 % de los casos.
13. El modelo realizado, pese a sus limitaciones, es coherente con el resto de trabajos publicados previamente no financiados por la industria, que avalan las conclusiones emitidas en el apartado 10.
14. Del análisis de coste-efectividad realizado, se ha obtenido una cifra de coste por hospitalización evitada de 40.744,42 €, no existiendo referencias para considerar si se trata de una intervención eficiente o no en estos términos.
15. El impacto presupuestario de la administración de palivizumab en esta población en Andalucía se sitúa por encima de 2,5 millones de euros al año.

Referencias

1. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1313-51.
2. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-28.
3. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun*. 1981;33:779-83.
4. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr*. 2001;55(4):355-64.
5. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354(9181):847-52.
6. American Academy of Pediatrics (AAP). Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK editor(s). *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th Edition. Elk Grove Village: Churchill Livingstone, 2012:609–18.
7. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J and Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(36).
8. Vigilancia epidemiológica del virus respiratorio sincitial. Sistema de Información Microbiológica. España. Temporadas 2006-2007 y 2007-2008 (Semanas 45-46). *Bol Epidemiol Semanal* 2009. Vol. 17 nº 21/241-252.
9. Figueras-Aloy J, Quero J, Doménech E, López Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:357-62.
10. Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev*. 2011;87(SUPPL.): S47–S49.
11. Resh B, Resh E, Müller W. Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus infection? The case in favour. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:130-6.
12. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
13. Feltes TF, Cabalka AK, Cody Meissner H, 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;143:532-40.
14. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public. Synagis. (palivizumab) [Internet]. Londres: EMA; nov 2013. [consultado 23/04/2014] URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000257/WC500056736.pdf
15. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:98.

16. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:1442-6.
17. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Policy statements-- Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124:1694-701.
18. Robinson J. Preventing respiratory syncytial virus infections. *Paediatr Child Health*. 2011; 16:487-90.
19. Paladio N, Sunyer B, Catalán A. Recomanacions d'ús de palivizumab per a la prevenció de les hospitalitzacions per infecció greu per virus sincític respiratori. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.z.
20. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making*. 2008;28:471-80.
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-9.
22. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Safety. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 22/04/2014]. URL <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Safety.pdf>
23. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:823-7.
24. 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;41:1167-74.
25. 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;48:362-8.
26. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:201-7.
27. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011;15(5).
28. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. Efectividad de palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincítial en prematuros de 32¹ a 35⁰ semanas de gestación en España. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68:13-18.

29. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:788-93.
30. Figueras-Aloy J, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, Doménech-Martínez E et al. Usefulness of different risk factor associations in predicting admissions due to respiratory syncytial virus in premature newborns of 32 to 35 weeks gestation in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:47-53.
31. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, for the IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815-20.
32. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:806-14.
33. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ; Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial Study Group; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11 Suppl):S193-201.
34. Duppenenthaler A, Gorgievs.ki-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus in infants. *Swiss Med Wkly.* 2001;131:146-51.
35. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368:1791-9.
36. Null D Jr, Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sánchez PJ, Givner LB, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Syngis®) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11):1021-3.
37. Lanari M, Vandini S, Arcuri S, Galletti S, Faldella G. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:359683.
38. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD006602.
39. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British national formulary. No. 59. London: BMA and RPS; 2010.
40. Food and Drug Administration (FDA). Safety Alerts for Human Medical Products. Synagis (palivizumab) [Internet]. Silver Spring: FDA; ago 2013. [consultado 23/04/2014]URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155089.htm>

41. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB. Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *J Med Econ.* 2012;15:987-96.
42. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by *Medicaid* in the United States. *J Med Econ.* 2012;15:997-1018.
43. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Cotero A, Domenech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:592-7.
44. Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874-9.
45. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr.* 2002;91:593-8.
46. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, Gahrn-Hansen B, Mordhorst CH, Norgaard-Pedersen B, et al. Respiratory syncytial virus infection--risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr.* 2003;92:1314-21.
47. Garattini L, Koleva D, Casadei G. Modeling in pharmacoeconomic studies: funding sources and outcomes. *Int J Technol Assess Health Care.* 2010;26:330-3.
48. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326:1167-70.
49. 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;3:18.
50. Lanctot KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3223-37.
51. Smart KA, Lanctot KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *J Med Econ.* 2010;13:453-63.
52. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:316-24.
53. Raya Ortega L, Márquez Calderón S, Navarro Caballero JA, Villegas Portero R. Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación: Revisión sistemática de la literatura [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2006. Informe 5/2006. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.
54. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:237-44.

55. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:230-6.
56. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ, Cheng S, Wood C, Redshaw N, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1333-41.
57. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre JV, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for RSV hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child*. 2009;94:785-9.
58. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Paparatti UD, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1267-72.
59. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM, et al. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr* 2010;157; 209-14.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda estudios de efectividad y seguridad

OVID-MEDLINE (hasta marzo 2014)

- 1 *Respiratory Syncytial Virus Infections/dt, ec, im, mo, pc [Drug Therapy, Economics, Immunology, Mortality, Prevention & Control]
- 2 *Respiratory Syncytial Viruses/de [Drug Effects]
- 3 respiratory syncytial virus.m_titl.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 palivizumab.rn.
- 6 *Antibodies, Monoclonal, Humanized/
- 7 *Antibodies, Monoclonal/ad, ec, tu [Administration & Dosage, Economics, Therapeutic Use]
- 8 Antiviral Agents/ae, ec, tu [Adverse Effects, Economics, Therapeutic Use]
- 9 5 or 6 or 7
- 10 8 and 9
- 11 palivizumab.ti,ab. or (monoclonal adj2 antibody).ti.
- 12 10 or 11
- 13 4 and 12
- 14 limit 13 to "all infant (birth to 23 months)"
- 15 exp Infant, Premature/
- 16 exp Infant, Premature, Diseases/
- 17 (premature or pre-term or preterm or newborn or neonat* or infant? or children).ti.
- 18 13 and (15 or 16 or 17)
- 19 14 or 18

EMBASE (hasta marzo 2014)

- #1 'respiratory syncytial virus infection'/mj
- #2 'respiratory syncytial virus':ti
- #3 #1 OR #2
- #4 'palivizumab'/exp/dd_do,dd_pe,dd_dt,dd_ad,dd_ct
- #5 palivizumab:ab,ti OR (monoclonal NEAR/2 antibody):ti
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 #7 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim)
- #9 'prematurity'/de
- #10 'premature or':ti AND 'pre-term':ti OR preterm:ti OR newborn:ti OR neonat*:ti OR infant*:ti OR children:ti
- #11 #9 OR #10
- #12 #7 AND #11
- #13 #8 OR #12

Anexo 2. Calidad del estudio observacional mediante el listado de comprobación Strobe.

Items										
Título y resumen	Introducción		Material y Métodos							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
No Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Sí	Parcialmente	Sí	No	Parcialmente	Sí
	Resultados					Discusión				Financiación
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No Sí (estudio previo)

Interpretación items

Título y resumen: 1): a) Indicar diseño estudio con términos habituales; **b)** Resumen con información sinóptica y equilibrada de lo que se ha hecho y encontrado.

Introducción: 2) Contexto, fundamentos: razones y fundamento científico de la investigación. **3)** Objetivos: específicos, incluida cualquier hipótesis preestablecida.

Material y métodos: 4) Diseño del estudio: presentar al principio elementos clave del diseño. **5)** Contexto: descripción del marco, lugares, fechas relevantes: periodos reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. **6)** Participantes: **a)** criterios de elegibilidad, fuentes, métodos selección de participantes y métodos de seguimiento si hubiera; **b)** Criterios de formación de parejas y números de participantes con o sin exposición. **7)** Variables: definición variables de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. **8)** Fuentes de datos/medidas: para cada variable, proporcionar las fuentes de datos y detallar métodos de valoración. Si más de un grupo, comparabilidad procesos medida. **9)** Sesgos: medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. **10)** Tamaño muestral: cómo se determinó. **11)** Variables cuantitativas: tratamiento variables cuantitativas en el análisis. **12)** Métodos estadísticos: especificar todos los métodos, factores confusión, subgrupos, interacciones, tratamiento de datos ausentes, pérdidas seguimiento y análisis de sensibilidad.

Resultados: 13) Participantes: n.º participantes en cada fase: analizados para inclusión, incluidos, seguimiento completo, analizados. Razones de pérdida en cada fase. Elaboración diagrama flujo. **14)** Datos descriptivos: detallar características participantes, información sobre exposiciones y posibles factores de confusión. Indicar n.º participantes con datos ausentes. Resumen periodo seguimiento. **15)** Datos de variables de resultados: describir el número de eventos resultados o medidas resumen, así como el número de participantes en las diferentes categorías, si las hubiera. **16)** Resultados principales: estimaciones no ajustadas, precisión (IC), ajuste por factores de confusión y las razones para incluirlos. Si categoriza variables continuas, describir límites intervalos. Acompañar estimaciones de RR con estimaciones del RA. **17)** Otros análisis: descripción análisis subgrupos, interacciones o sensibilidad.

Discusión: 18) Resultados clave: resumen de los resultados principales de los objetivos del estudio. **19)** Limitaciones: Discusión limitaciones y sesgos. Razonar dirección y magnitud de cualquier posible sesgo. **20)** Interpretación: considerando objetivos, resultados de otros estudios, limitaciones, multiplicidad de análisis. **21)** Generalización: validez externa. Discutir posibilidad de generalizar resultados.

Financiación: 22) Especificar financiación y papel patrocinadores en el estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios de eficiencia

MEDLINE (hasta marzo 2014)

- 1 *Respiratory Syncytial Virus Infections/dt, ec, im, mo, pc [Drug Therapy, Economics, Immunology, Mortality, Prevention & Control]
- 2 *Respiratory Syncytial Viruses/de [Drug Effects]
- 3 respiratory syncytial virus.m_titl.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 palivizumab.rn.
- 6 *Antibodies, Monoclonal, Humanized/
- 7 *Antibodies, Monoclonal/ad, ec, tu [Administration & Dosage, Economics, Therapeutic Use]
- 8 Antiviral Agents/ae, ec, tu [Adverse Effects, Economics, Therapeutic Use]
- 9 5 or 6 or 7
- 10 8 and 9
- 11 palivizumab.ti,ab. or (monoclonal adj2 antibody).ti.
- 12 10 or 11
- 13 4 and 12
- 14 limit 13 to "all infant (birth to 23 months)"
- 15 exp Infant, Premature/
- 16 exp Infant, Premature, Diseases/
- 17 (premature or pre-term or preterm or newborn or neonat* or infant? or chiLdren).ti,ab.
- 18 13 and (15 or 16 or 17)
- 19 14 or 18
- 20 (palivizumab and cost*).ti.
- 21 Economics/
- 22 "costs and cost analysis"/
- 23 Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/
- 24 Health care costs/
- 25 Direct service costs/
- 26 Drug costs/
- 27 Hospital costs/
- 28 Health expenditures/
- 29 Value of life/

- 30 exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics, nursing/ or economics, pharmaceutical/
- 31 exp models, economic/
- 32 (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).ti,ab.
- 33 (cost\$ adj5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab.
- 34 or/21-33
- 35 19 and 34
- 36 20 or 35
- 37 from 36 keep 1-147

EMBASE (hasta marzo 2014)

- #1 'respiratory syncytial virus infection'/mj
- #2 'respiratory syncytial virus':ti
- #3 #1 OR #2
- #4 'palivizumab'/exp/dd_do,dd_pe,dd_dt,dd_ad,dd_ct
- #5 palivizumab:ab,ti OR (monoclonal NEAR/2 antibody):ti
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 #7 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim)
- #9 'prematurity'/de
- #10 'premature or':ti AND 'pre-term':ti OR preterm:ti OR newborn:ti OR neonat*:ti OR infant*:ti OR children:ti
- #11 #9 OR #10
- #12 #7 AND #11
- #13 #8 OR #12
- #14 palivizumab:ti AND cost*:ti AND [1996-2014]/py
- #15 'economics'/de OR 'cost'/de OR 'health economics'/exp OR 'cost benefit analysis'/de
- #16 economic*:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR price*:ab,ti OR pricing:ab,ti AND [1996-2014]/py
- #17 (cost* NEAR/5 (healthcare OR 'health care' OR benefit OR effectiv* OR estimat* OR 'per unit')):ab,ti AND [1996-2014]/py
- #18 #15 OR #16 OR #17
- #19 #13 AND #18
- #20 #14 OR #19
- #21 #20 AND [embase]/lim AND [1996-2014]/py
- #22 #20 NOT [medline]/lim AND [1996-2014]/py

Anexo 4. Artículos excluidos a texto completo y motivos

Artículos a texto completo excluidos y motivo de exclusión	
Referencia	Motivo de exclusión
Bentley, <i>et al.</i> ⁴⁹	No distinción entre factores de riesgo
Lancotot, <i>et al.</i> ⁵⁰	No distinción entre factores de riesgo
Smart, <i>et al.</i> ⁵¹	No distinción entre factores de riesgo
Lázaro y de Mercado, <i>et al.</i> ⁵²	Distinción entre factores de riesgo según las recomendaciones de la SENEo 2005
Raya Ortega, <i>et al.</i> ⁵³	Distinción entre factores de riesgo según las recomendaciones de la SENEo 2005
Roeckl-Wiedmann, <i>et al.</i> ⁵⁴	Población: Prematuros menores de 35 SEG sin distinguir subgrupos. Factores de riesgo considerados: uno mayor, uno menor

Anexo 5. Calidad de los estudios de eficiencia incluidos

Guía CASPe para evaluaciones económicas		Wang <i>et al.</i> , 2011	Weiner <i>et al.</i> , 2012	Mahadevia <i>et al.</i> , 2012
A. Validez preguntas de eliminación	1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
	2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ
Evaluación costes y consecuencias	3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
	4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
	5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
	6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	SÍ	SÍ	SÍ
B. Resultados	7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	£/AVAC	USD/AVAC	USD/AVAC
	8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ	SÍ	SÍ
C. ¿Ayudan los resultados?	9. ¿Sería igualmente efectivo en tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ
	10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	NO	NO	NO
	11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	NO	NO	NO

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

