

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección

González de Dios J¹, Ochoa Sangrador C²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Palabras clave en inglés: bronchiolitis; palivizumab; cost-benefit analysis; respiratory syncytial virus.

Palabras clave en español: bronquiolitis; palivizumab; análisis coste-beneficio; virus respiratorio sincitial.

Fecha de recepción: 10 de octubre de 2010 • **Fecha de aceptación:** 19 de octubre de 2010

Fecha de publicación en Internet: 21 de octubre de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:81.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. Evid Pediatr. 2010;6:81.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del E-TOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;4;81>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección

González de Dios J¹, Ochoa Sangrador C²

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Referencia bibliográfica: Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huysman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2010;95:493-8.

Resumen

Conclusiones de los autores: se promueve una política restrictiva de inmunización con palivizumab, comprobándose una relación coste-efectividad adecuada solo en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de mayor riesgo de infección por virus respiratorio sincitial (noviembre a enero).

Comentario de los revisores: la profilaxis con palivizumab implica un alto coste por episodio de hospitalización evitado, y existen importantes diferencias en función del momento epidémico, que en determinados escenarios pueden superar a las debidas a otros factores de riesgo. Las recomendaciones de uso deben considerar esta variable, para limitar el inicio y la duración de la profilaxis.

Palabras clave: bronquiolitis; palivizumab; análisis coste-beneficio; virus respiratorio sincitial.

Palivizumab immunization against respiratory syncytial virus is only cost-effective in infants with bronchopulmonary dysplasia and in the months with high-risk of infection

Abstract

Authors' conclusions: a restrictive immunization policy with palivizumab is recommended, verifying an appropriate cost-effectiveness ratio only immunizing children with bronchopulmonary dysplasia in high-risk months.

Reviewers' commentary: palivizumab prophylaxis results in a high cost per episode of hospitalization avoided. There are significant differences depending on the moment of the epidemic season, which in some scenarios may exceed those caused by other risk factors. The recommendations for use should consider this variable to limit the onset and duration of prophylaxis.

Key words: bronchiolitis; palivizumab; cost-benefit analysis; respiratory syncytial virus.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: realizar un estudio de coste-efectividad del palivizumab para prevenir la hospitalización por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños de riesgo, cuya particularidad consiste en considerar un modelo individualizado por mes.

Diseño: estudio de evaluación económica (coste-efectividad).

Emplazamiento: hospitalario. Cohorte retrospectiva de niños nacidos en el suroeste de Holanda.

Población de estudio: niños nacidos entre el 01/01/1996 y el 31/12/1998 y hospitalizados por VRS en las estaciones epidémi-

cas de 1996/97 y 1997/98 (n = 2469). Se construyó un modelo de regresión logística que estima el riesgo individual de hospitalización por VRS en cada mes sobre la base de cinco predictores clínicos (edad gestacional, peso de nacimiento, sexo, edad postnatal y presencia de displasia broncopulmonar [DBP])¹.

Evaluación del estudio económico: perspectiva social, horizonte a corto plazo (hospitalización el primer año), sin aplicación de tasa de descuento. Análisis de costes directos (hospitalización por VRS y palivizumab) e indirectos (pérdidas laborales de los padres). Efectividad del palivizumab estimada del IMPact Study². El estudio de coste-efectividad se basó en un caso de referencia que representa el mayor riesgo de hospitalización y costes: varón de ≤ 28 semanas de gestación con DBP y con

cero meses en el mes de octubre). Análisis de sensibilidad variando el riesgo de hospitalización, costes de hospitalización, costes y/o eficacia de inmunización.

Medición del resultado: coste en euros por episodio de hospitalización evitado (EHE).

Resultados principales: los costes por EHE varían ampliamente dependiendo de las características del paciente y del mes de la estación epidémica del VRS. Para el caso de referencia, oscila entre 13 190 € en diciembre y 833 695 € en octubre, siendo el valor de 30 795 € en enero, 31 055 € en noviembre, 47 145 € en febrero, 105 120 € en marzo y 395 860 € en abril. La relación coste-efectividad es peor en los prematuros sin DBP y en aquellos de mayor edad gestacional (34 semanas).

Conclusión: se promueve una política restrictiva de inmunización con palivizumab, y se comprueba una relación coste-efectividad adecuada solo en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de mayor riesgo de infección por VRS (noviembre a enero).

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: The Health Care Council of the Netherlands.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la inmunización pasiva frente al VRS con palivizumab es una terapia segura, moderadamente efectiva en reducir el ingreso hospitalario (no la mortalidad o la gravedad) y cara. La polémica respecto a los costes de este anticuerpo monoclonal se traducen en la existencia de solo dos ensayos clínicos (uno en prematuros y otro en recién nacidos con cardiopatías) y 25 estudios de evaluación económica (análisis coste-utilidad, coste-beneficio y, principalmente, coste-efectividad), así como cinco revisiones sobre estudios de evaluación económica de este producto³. Los resultados divergentes pueden explicarse por las diferencias metodológicas de los estudios, las diferentes asunciones del modelo (principalmente la errónea asunción de reducción de mortalidad) y por la pobre calidad de algunas evaluaciones económicas. También cabe considerar el sesgo del financiador: los estudios financiados por la industria farmacéutica son mayoritariamente coste-efectivos y los no financiados son mayoritariamente no coste-efectivos^{3,4}. El valor añadido del estudio analizado es incluir el mes de la estación epidémica en el modelo de evaluación económica.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de coste-efectividad que presenta una pregunta bien definida (intervención, diseño y perspectiva), con un análisis basado en estimaciones de efectividad válidas (basado en el IMPact Study², si bien utiliza EHE y no años de vida ganados [AVG] o años de vida ajustados por calidad [AVAC]) y en estimaciones de costes válidas (también basado en un modelo de regresión logística descrito) y con análisis de sensibilidad. No se consideran en el

modelo los recién nacidos con cardiopatías y, dado que el horizonte es a un año, no se realizan ajustes temporales de los costes (tasa de descuento).

Importancia clínica: es un estudio económico de calidad moderada-alta (4 sobre 5 ítems en la escala *ad hoc* creada para la GPC sobre bronquiolitis aguda)³, cuyo valor añadido es la evaluación económica en cada uno de los meses de la epidemia del VRS, sobre la base del riesgo basal de hospitalización calculado por un modelo de regresión logística. Aunque no contamos con un estándar de referencia sobre lo que resultaría económicamente aceptable, las estimaciones de coste por EHE resultan excesivas para la mayoría de los escenarios clínicos, especialmente durante los meses de menor riesgo. En los estudios de evaluación económica en prematuros (con o sin DBP) el coste-efectividad incremental de los estudios varía hasta 17 veces en AVG y hasta 465 veces en AVAC; en los estudios realizados en niños con cardiopatías congénitas, estas diferencias son menos marcadas (1,5 y 9 veces, respectivamente)⁵. La infundada asunción de que palivizumab reduce la mortalidad se encuentra detrás de esta importante heterogeneidad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la inmunoprofilaxis con palivizumab implica uno de los costes farmacéuticos más elevados en un hospital pediátrico (mesogestión) y, por ende, del sistema sanitario (macrogestión). Aunque las estimaciones de riesgos y costes usados en este estudio requieren pequeños ajustes a nuestro entorno, sus resultados parecen aplicables a nuestra práctica clínica. La cuestión ya no solo es a quién aplicar palivizumab, sino en qué momento y durante cuánto tiempo. Dado que el único efecto encontrado del palivizumab es la disminución de hospitalización por VRS, en el fondo de la cuestión lo que se plantea es una reducción de costes entre diferentes alternativas. Las conclusiones de este estudio (aplicar solo a niños en riesgo de mayor hospitalización por VRS [prematuros \leq 28 semanas con displasia broncopulmonar] y en los meses epidémicos de mayor riesgo [noviembre a enero]) son bien diferentes a las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics⁶ (que incluye también su aplicación a los prematuros de 32 a 35 semanas con factores de riesgo, si bien considera la estacionalidad del VRS y da una limitación de meses) o de la Sociedad Española de Neonatología⁷ (similar, pero sin mención a la limitación de meses y, por tanto, manteniendo su aplicación durante toda la época epidémica). La polémica está servida y el tema no es baladí: ¿tienen algo que decir los responsables de la meso- y macrogestión?

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA; RSV Study Group Southwest Netherlands. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:201-7.

2. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
3. González de Dios J, Ochoa Sangrador C y Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADO (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Guía de práctica clínica Bronquiolitis aguda. Guía Salud 2010 [en línea] [fecha de consulta: 4 - X - 2010]. Disponible en: http://www.guia.salud.es/GPC/GPC_463_Bronquiolitis_compl.pdf.
4. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:1034-41.
5. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008; 12(36): iii, ix-x, 1-86.
6. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements-Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009; 124:1694-701.
7. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X; 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.e1-4.