

PALIVIZUMAB

Informe para la Comisión de Farmacia y Teerapéutica

Autores: F. Puigventós, F. Comas, O. Delgado

19-9-00

Solicitud: Drs Alomar, Balliu, Fiol, Galiana, Hervás, Pérez-Ferrón (Pediatria)

Datos del medicamento

Nombre comercial: **Synagis** (Lab Abbott)

Grupo terapéutico : J05

Presentaciones: Vial liofilizado 100 mg ; Vial liofilizado 50 mg , vía IM

Precio : Vial 50 mg: PVL 90.679 pts Insalud: 92.420 pts
 Vial 100 mg: PVL 150.577 pts Insalud: 153.468 pts

Farmacología.

Mecanismo de acción. Palzivumab es un anticuerpo monoclonal humano frente al virus respiratorio sincitial (VRS). Reacciona activamente con varias cepas aisladas en clínica del VRS mediante bloqueo específico de la glucoproteína F del VRS. El producto se prepara por la técnica del DNA recombinante con un anticuerpo monoclonal murino.

Indicaciones clínicas :(informe técnico de Synagis) Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS), en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y que tienen menos de 6 meses de edad al inicio de la estación VRS, o en niños menores de 2 años que habían requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.

Grupo farmacológico: Antivirales sistémicos

Posología. La dosis recomendada es de **15 mg/kg de peso**, administrada una vez al mes durante los periodos previstos de riesgo de infección por VRS, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben **administrarse mensualmente** durante la duración de la estación del VRS. No existen datos disponibles de más de **5 inyecciones** durante una estación.

Evaluación de la eficacia.

Hay un ensayo clínico (IMpact-RSV) que compara placebo y Palivizumab realizado en 139 centros de EEUU, Canadá y Gran Bretaña, en que participaron 1502 niños nacidos con prematuridad o displasia broncopulmonar (4)

ENSAYO	% de eficacia	Significación	NNT
IMpact-RSV	Mortalidad	no diferencias	--
1502 prematuros alto riesgo:	Reducción global hospitalización	10,6 % -> 4,8 %	P<0,001
-24 meses o menos de edad con BDP,	Reducción hospitalización sin DBP	8,1% -> 1,8%	p<0,001
-6 meses o menos de edad con <=35	Reducción hospitalización con DBP	12,8% -> 7,9 %	p=0,038
semanas de gestación	Disminución ingresos UCI	3 % -> 1,3 %	p=0,026

*Recomendaciones y consenso de expertos y sociedades científicas, sobre criterios de indicación derivados del estudio Impact ver **anexo 1 y anexo 2.***

Evaluación de la seguridad

No se presentaron diferencias entre palivizumab y grupo control. Es bien tolerado. Palivizumab no es un hemoderivado por lo que no está asociado a los riesgos que estos conllevan. No interfiere con vacunas.

Area económica

1. Coste tratamiento.

Prematuro de 6 meses o menor	15 mg/Kg/mes durante 5 meses (Octubre a Febrero) Ej niño de 3kg al inicio del tratamiento (octubre) hasta 7 kg al final del tratamiento (febrero):	Octubre peso 3 Kg dosis 45 mg Nov 4 Kg 60 mg Dic 5 Kg 75 mg Ene 6 Kg 90 mg Feb 7 Kg 105 mg Total 375 mg Coste suponiendo aprovechamiento total de la dosis y vial de 100 mg : 575.000 pts*
Niño de 2 años o menos con BDP	15 mg/Kg/mes 5 dosis. (Ejemplo peso medio 10 Kg)	150 mg mes durante 5 meses (1 vial de 100 mg+ 1 vial de 50 mg): 1.230.000 pts

* Empleando viales de 50 mg el coste es de 693.000 pts. Sin aprovechar dosis 799.000 pts.

2. Coste efectividad.

ENSAYO	% de eficacia	NNT	Coste
IMpact-RSV	Coste para evitar una hospitalización	17	9.784.000 pts
	Coste para evitar un ingreso en UCI	59	33.955.000 pts

3. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta,

74 recién nacidos menores de 33 semanas de gestación . 5 pacientes menores de 2 años con BDP

4 Estimación del impacto económico anual para el hospital .

Representa un aumento del orden del 50 % de presupuesto de gasto farmacéutico del servicio de pediatría

74 recién nacidos menores de 33 semanas de gestación	42.587.000 pts
5 pacientes menores de 2 años con BDP	6.147.000 pts
Total anual	48.734.000 pts*

*Puede aumentar al menos un 20-40 % si no se aprovechan dosis o empleando viales de 50 mg.

Resumen

Eficacia: No se ha determinado que disminuya la mortalidad, solo ha demostrado una reducción de la hospitalización en prematuros con menos de 35 semanas de gestación y en niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica. (NNT del orden de 17)

Seguridad: Bien tolerado

Coste: Muy alto, aprox 10.000.000 pts para evitar una hospitalización, aprox 34.000.000 para evitar un ingreso en UCI.

Comentarios.

Para aceptar directamente en nuestro hospital los resultados y conclusiones del estudio Impact y las recomendaciones de consenso que se derivan del mismo, publicadas por las sociedades científicas americanas y por los grupos de consenso de nuestro medio, es necesario conocer si en el area de referencia del Hospital Son Dureta, la incidencia de la enfermedad por VSR, el grado de morbilidad y las tasas de ingreso hospitalario son similares a dicho estudio.

Debe tenerse en cuenta que:

a) La incidencia de enfermedad por VSR puede variar de una comunidad a otra, dependiendo entre otras aspectos de la prevención basada en medidas higiénicas, educación de los padres etc.

b) Diferentes estudio muestran también que las tasas de ingreso por enfermedad por VSR diferentes. Ver tabla:

Estudios (9)	Ingresos hospitalarios en el grupo control de referencia (tratados con placebo)
NIAID	20 %
PREVENT	13,5 %
Impact	10,6 %

c) Palivizumab en el estudio IMPact demuestra una reducción de la hospitalización (10,6 % con placebo y 4,8 % con Palivizumab). La morbilidad medida como ingreso en UCI baja de 3 % a 1,3 %. Los criterios de indicación en nuestro centro deberían basarse en las tasas de ingreso hospitalario y de ingreso en UCI, sobre datos retrospectivos del HSD.

d) Seria de interés redactar un protocolo con estratificación el riesgo y criterios de indicación según las características propias de la población que cubre nuestro hospital (incidencia de enfermedad por VRS y de ingresos por este motivo en HSD, y relacionado con edad gestacional).

e) El planteamiento es similar a una campaña de vacunación, cuyo calendario varia de una comunidad a otra en función de los datos locales de riesgo y morbilidad. Bibliografía reciente recomienda el desarrollo de guías de tipo local o regional, basado en tasas de hospitalización y analisis de coste beneficio.(13)

f) Hasta conocerse estos datos se propone restringir la profilaxis a los pacientes de muy alto riesgo

Conclusiones

En base a los comentarios anteriores se propone que la Comisión de Farmacia y Terapéutica solicite :

- Datos de la casuística propia del hospital de la enfermedad por VRS
- Redacción de un protocolo de indicaciones y de utilización propio del hospital
- Protocolo de administración de forma que se concentre a los niños y se pueda utilizar la totalidad del contenido de los viales
- Listado inicial de pacientes de la presente temporada y subgrupo de riesgo a que pertenece
- Se nombre un responsable de la coordinación del programa en el HSD
- Solicitar que Insalud elabore sus propias recomendaciones para sus hospitales o apoyen explícitamente las decisiones de cada hospital

9.- Bibliografía

- 1-Informe para la GFT, Servicio Canario de la Salud. Hospital Materno Infantil Las Palmas
- 2-Informe a la CFT, J Juez, N Riera. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. (Feb 2000)
- 3-Informe a la CFT. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla
- 4-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
- 5-X. Carbonell, J. Quero : Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial *(Comité de Estándares de la SEN*. Marzo 2000
- 6- Comité Español de Consenso Prevención de las infecciones por virus respiratorio sincitial en España. *Pediatr Infect Dis J* Octubre de 1999. Suplemento especial para la edición española.
- 7- Ficha técnica del producto Synagis 1999. Abbott Laboratories, S.A. Spain.
- 8-Micromedex drug dex rev 12/99
- 9- Storch GA : Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1998, 648-51
- 10-Baker DE Palivizumab and rifapentin. *Hospital Pharmacy* , 34, 54-72 1999
- 11-Robinson RF, Respiratory syncytial virus immune globulin an palivizumab for prevention of RSV infection *Am J Health Syst Pharm* 2000, 27; 259-67
- 12.. Servei Català de Salut: Criterios para la utilización de Palivizumab (Marzo 2000)
13. Kneeybeer et al: Treatment and prevention of RSV,. *Eur J Pediatr* 2000 259(6):399-411

Anexo 1

Recomendaciones Comité estándares de la SEN (Sociedad Española de Neonatología). Marzo 2000 (5)
Muy recomendable -niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. -niños menores de 2 años afectados de Enfermedad Pulmonar Crónica (necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual) que han requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS
Recomendable en niños prematuros nacidos entre las 29 y 32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS.
Valorable individualmente según los factores de riesgo en los prematuros nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación y que tengan 6 o menos meses de edad al inicio de la estación del VRS. A pesar de la evidencia de su efectividad en este grupo de prematuros, el gran tamaño de esta población y el coste del fármaco justifican que de momento no se considere su recomendación rutinaria. La decisión sobre el uso de Palivizumab en estos niños será individualizada, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales: hermanos pequeños en edad escolar, ventilación asistida en el periodo neonatal, antecedentes importantes de alergia familiar y tabaquismo pasivo intenso.

Recomendaciones Comité Español de Consenso
Un comité de expertos a nivel nacional ha publicado un documento de consenso (Octubre 1999)(6)
-Niños menores de 2 años de edad con broncodisplasia que han requerido tratamiento médico en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS.
-Niños prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan menos de 12 meses de edad en octubre.
-Niños prematuros nacidos entre las 29 y las 32 semanas de gestación que tengan 6 meses de edad o menos en octubre.
-Niños prematuros de 32-35 semanas de gestación que presenten factores de riesgo: enfermedades neurológicas, asistencia a guarderías, cirugía cardíaca y otros

Servei Català de Salut: Criterios para la utilización de Palivizumab (Marzo 2000)(12)
-Niños de dos años o menos con enfermedad pulmonar crónica (prematuros que a las 36 semanas postconcepcional corregida todavía recibían oxígeno)
-Niños de < o = 28 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 meses de edad o menos al comienzo de la estación del VRS
-Niños con 29-32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, con 6 meses o menos al inicio de la estación del VRS
-Niños con 32-35 semanas de gestación y con 6 meses o menos al inicio de la estación VRS, no tratar sistemáticamente según factores de riesgo adicional . Actualmente se realiza un seguimiento de este grupo para valorar la efectividad del tratamiento
-Niños con < o = 32 semanas de gestación o afectados de enfermedad pulmonar crónica durante la estación del VRS, se tratarán inmediatamente, 5 días antes del alta hospitalaria y lo que queda de estación

American Academy Pediatrics (8,11)
- Considerar en Niños de dos años o menos con enfermedad pulmonar crónica que han precisado tratamiento médico en los 6 meses anteriores de la estación del VRS.
- Se benefician de la terapia: -Niños de < o = 28 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, que tengan 12 meses de edad o menos al comienzo de la estación del VRS
- Se benefician de la terapia -Niños con 29-32 semanas de gestación, sin enfermedad pulmonar crónica, con 6 meses o menos al inicio de la estación del VRS
- Niños con 32-35 semanas de gestación, debido al elevado número de niños y el coste del tratamiento el uso de palivizumab debe reservarse en niños con factores adicionales de riesgo hasta no se disponga de más datos.

Anexo 2. Informes otros hospitales:

-Hospital Vall d'Hebró de Barcelona:

"El Servicio de Farmacia propone la inclusión en stock para ser utilizado rigurosamente bajo el protocolo aceptado por este Hospital."

Hospital Virgen del Rocio de Sevilla:

"- En base a los puntos anteriores y a la idea de que esta prestación, por tratarse de una terapia preventiva, debería de ser una prestación homogénea toda la comunidad andaluza, el Servicio de Farmacia propone a la Comisión de Farmacia hacer una solicitud formal a la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para que evalúe la cuestión, planifique un estudio farmacoeconómico en su caso y realice una propuesta para todo el territorio andaluz"

- "No existen datos sobre si los costes evitados por hospitalización son superiores o inferiores a los costes propios del tratamiento. Por ello sería de gran interés para el sistema sanitario la realización de un estudio farmacoeconómico serio en el que se incluyeran los costes indirectos e intangibles derivados de la disminución de la morbilidad".