



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 024-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE
LA ENFERMEDAD GRAVE CAUSADA POR EL VIRUS SINCICIAL
RESPIRATORIO EN NIÑOS CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR Y
ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2021



IETSI | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Marisol Olga Ramírez Linares - Médica especialista en neonatóloga y pediatría, Hospital Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto médico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus sincicial respiratorio en niños con displasia broncopulmonar y antecedente de prematuridad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAP	American Academy of Pediatrics
ACNP	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CONITEC	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
DBP	Displasia broncopulmonar
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EG	Edad gestacional
EPC	Enfermedad pulmonar crónica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GAP	Guías de Atención Pediátrica
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
IATRI	Infecciones agudas del tracto respiratorio inferior
LRI	Lower Respiratory Tract Illness/Infection Score
MA	Metaanálisis
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RAM	Reacciones adversas al medicamento
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VSR	Virus sincicial respiratorio



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PALIVIZUMAB.....	12
III.	METODOLOGÍA.....	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV.	RESULTADOS.....	16
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii.	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	24
iii.	ENSAYOS CLINICOS.....	29
V.	DISCUSIÓN.....	34
VI.	CONCLUSIONES.....	40
VII.	RECOMENDACIONES.....	42
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
IX.	ANEXO.....	50
	ANEXO N° 1. Condiciones de uso.....	50
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	51



I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el virus sincial respiratorio (VSR) es una de las principales causas de infección del tracto respiratorio inferior en niños. En Perú, el VSR ha sido detectado en el 86 % de niños menores de un año y en el 76 % de niños de uno a cuatro años, con infecciones respiratorias agudas. La displasia broncopulmonar (DBP) y la prematuridad son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave por VSR y están asociadas con mayores tasas de hospitalización, 388/1000 en niños con DBP y 57/1000 en niños prematuros, y muerte, tasas de casos fatales que van del 3.5 % al 23 % en niños con DBP y del 1.2 % al 6.1 % en niños prematuros.
- Un aspecto importante de la epidemiología del VSR es que difiere de acuerdo con las condiciones meteorológicas de las regiones. Por ejemplo, en las regiones tropicales y subtropicales, como es el caso de Perú, las infecciones por VSR se distribuyen de manera uniforme a lo largo de todo el año, con algunos aumentos variables.
- Actualmente, no se cuenta con un tratamiento antiviral efectivo para las infecciones por VSR, por lo que las medidas profilácticas toman gran importancia. Palivizumab, un anticuerpo monoclonal, es usado como una medida para prevenir el desarrollo de la enfermedad grave causada por el VSR, que requiera hospitalización, en niños susceptibles a desarrollar enfermedad. En el contexto de EsSalud, no se cuenta con una medida profiláctica frente a la enfermedad grave causada por el VSR.
- Los especialistas de EsSalud consideran que palivizumab ayudaría a prevenir la hospitalización, mortalidad y morbilidad causadas por la infección por VSR, en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave. En ese sentido, el presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab, comparado con placebo, en la prevención de la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP, que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, y con antecedente de haber nacido a las 29 semanas, o menos, de gestación.
- En la búsqueda de la literatura científica, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por Castaños y Rodríguez en el 2019, y Ralston et al., en el 2014, y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) del Ministerio de Salud de Chile y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID). Además, se consideró el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III IMPACT, pivotal de palivizumab, en pacientes prematuros y en pacientes con DBP.

- Las guías de Castaños y Rodríguez, y Ralston et al. coinciden en recomendar el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad, aunque presentan algunas diferencias. Así, la guía de Castaños y Rodríguez recomienda el uso de palivizumab en niños prematuros (edad gestacional [EG] menor a 37 semanas) con DBP y requerimiento de oxígeno durante todo un año antes de la temporada del VSR. Esto último indicaría que esta recomendación aplicaría solo a niños con DBP moderada o severa. En contraste, la guía de Ralston et al. recomienda palivizumab durante el primer año de vida en infantes con enfermedad pulmonar crónica (EPC) por prematuridad. Al no indicar la característica de requerimiento de oxígeno en la recomendación, esta aplicaría incluso para pacientes con DBP leve. Ambas guías, tomaron en consideración los resultados del ECA IMPACT (estudio pivotal de palivizumab) que analizó niños con DBP o con prematuridad.
- Las ETS elaboradas por el Ministerio de Salud de Chile y la DIGEMID de Perú brindan recomendaciones opuestas sobre el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad. Dentro de la evidencia analizada por ambas ETS, se consideraron los resultados del ECA IMPACT. Ambas ETS coincidieron en señalar que la evidencia era incierta en desenlaces relevantes para el paciente, como la reducción de hospitalizaciones en el grupo de prematuros menores a 35 semanas con EPC (Ministerio de Salud de Chile) o la mortalidad (DIGEMID). Ante esta incertidumbre, la DIGEMID concluyó que la profilaxis con palivizumab no sería costo-efectiva, y decidió no incluirlo en el Pettorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME). En contraste, el Ministerio de Salud de Chile concluyó que la terapia con palivizumab era segura para el paciente, y que el incremento presupuestal de palivizumab no sobrepasaría la disponibilidad del fondo calculado por el Ministerio. Por lo que, tomando en cuenta que palivizumab ya se encontraba disponible para otros grupos de pacientes prematuros con DBP, el Ministerio de Salud de Chile decidió aprobar la ampliación de uso de palivizumab.
- El ECA pivotal IMPACT de fase III, multicéntrico, doble ciego evaluó el uso de palivizumab, en comparación con placebo. Los resultados de este estudio mostraron que palivizumab, en comparación con placebo, redujo la incidencia de hospitalizaciones por VSR, en el total de niños evaluados (11 % versus 5 %; $p < 0.001$); así como en el subgrupo de niños con DBP (se desconoce cuántos fueron prematuros con EG igual o menor a 29 semanas; $p = 0.038$), y los subgrupos de niños con prematuridad sin DBP ($p < 0.001$). Adicionalmente, los niños que recibieron palivizumab mostraron reducción en la admisión a la Unidad de cuidados intensivos (UCI) (1 % versus 3 %; $p = 0.026$); pero su estancia en UCI fue mayor (13.3 días versus 12.7 días; $p = 0.023$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (1.0 % versus 0.4 %), la incidencia de ventilación mecánica (0.2 % versus 0.7 %, $p = 0.280$), la duración de ventilación



mecánica (1.7 días versus 8.4 días, $p=0.210$), o el reporte de eventos adversos relacionados con el medicamento de estudio (10 % versus 11 %).

- El ECA IMPACT presenta limitaciones que generan incertidumbre y afectan la precisión de sus resultados. Entre ellas se observó que, los autores realizaron comparaciones múltiples para analizar la incidencia de hospitalizaciones por VSR en los subgrupos de niños prematuros sin DBP y en niños con DBP; pero no corrigieron el valor del alfa por multiplicidad, lo que incrementa el riesgo de error tipo 1 en estos análisis de subgrupos. Luego de la corrección por multiplicidad, realizada por el equipo técnico del IETSJ, la significancia estadística solo se mantuvo en el subgrupo de prematuros sin DBP. Los autores reportaron el número total de días en UCI y de ventilación mecánica, es decir reportaron la sumatoria de todos los días que cada niño estuvo en UCI o necesitó de ventilación mecánica, lo que dificulta la interpretación de los resultados de estos desenlaces. También se tuvo en cuenta que la empresa farmacéutica fabricante de palivizumab participó del estudio y la elaboración del manuscrito, lo que pudo aumentar la probabilidad de sesgo a favor de palivizumab.
- Los resultados del ECA IMPACT y de otros estudios (ECA y de cohorte) muestran que el uso profiláctico de palivizumab en niños de alto riesgo de enfermedad grave por VSR tiene un perfil de seguridad favorable. La evidencia muestra que en niños con cardiopatías hemodinámicamente significativas, la incidencia de eventos adversos es similar al uso de palivizumab y placebo (96 % versus 97 %; $p=0.477$). Asimismo, un estudio de cohorte (de un solo brazo de tratamiento) se reportó que la incidencia de eventos adversos serios considerados posiblemente o probablemente o relacionados con palivizumab fue de 2.8 por 10.000 pacientes-meses en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR tratados con al menos una dosis de palivizumab.
- Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) actualmente, no existe tratamiento para la infección por el VSR, por lo que la prevención es crítica para evitar el desarrollo de la enfermedad grave, ii) la población de interés del presente dictamen presenta dos características (DBP y prematuridad) que aumentan significativamente el riesgo de desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR que requiera hospitalización, iii) en EsSalud no se cuenta con una medida profiláctica para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR que requiera hospitalización en niños con alto riesgo (vacío terapéutico), iv) en este contexto, si bien, en los resultados del ECA IMPACT, no se observa que palivizumab genere un beneficio en la incidencia de hospitalización por VSR en pacientes con DBP, la población de interés del presente dictamen también es prematura; subgrupo en el que si se observa un beneficio para el paciente, v) aunque la DIGEMID decidió no incluir a palivizumab en el PNUME, por la incertidumbre sobre su efecto en la mortalidad, palivizumab



reduce la tasa de hospitalización, desenlace que también es considerado de relevancia clínica para el paciente, vi) no se encontró sustento para lo señalado por el Ministerio de Salud de Chile, sobre la incertidumbre del efecto de palivizumab en la tasa de hospitalización en prematuros con EG menor a 35 semanas con EPC, porque la evidencia analizada (proveniente de un estudio observacional) no evaluó pacientes prematuros con DBP y presenta limitaciones que dificultan la interpretación de sus resultados, vii) la evidencia muestra un perfil de seguridad similar entre palivizumab y placebo en niños con alto riesgo de enfermedad grave por VSR, viii) las GPC recomiendan el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad.

- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de palivizumab en la prevención de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincital respiratorio, en niños con displasia broncopulmonar, que hayan recibido tratamiento para la displasia broncopulmonar en los últimos seis meses, y con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses y tengan antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación. Esta evaluación se realiza en respuesta a la solicitud enviada por el médico especialista en neonatología y pediatría Víctor Garay Gutiérrez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico palivizumab, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal

P	Niños con alto riesgo de desarrollar la enfermedad por Virus Sincital Respiratorio (VSR): <ul style="list-style-type: none">• Neonatos nacidos con 28 semanas o menos de edad gestacional o con peso al nacer menor de 1250 g, con o sin displasia broncopulmonar• Neonatos de 29 a 32 semanas de edad gestacional o con peso al nacer menor de 1500 g, con displasia broncopulmonar y 3 meses o menos de edad corregida al inicio de la inmunoprofilaxis• Menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.
I	Palivizumab intramuscular (50 mg) Dosificación: 15 mg por kilogramo de peso al mes, por 5 meses
C	Carencia de alternativas en el petitorio farmacológico de EsSalud
O	Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el Virus Sincital Respiratorio.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en neonatología Rossana Bautista Guevara del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente; reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera, la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Niños con alto riesgo de enfermedad grave causada por el virus sincicial respiratorio: Paciente con displasia broncopulmonar que haya recibido tratamiento para la displasia broncopulmonar en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación
I	Palivizumab*
C	Placebo
O	Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos Incidencia de infección por VSR que requiere hospitalización Duración de respiración mecánica asistida Ingreso a UCI

*15 mg por kilogramo de peso al mes, por cinco meses.

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el VSR representa una de las principales causas de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI), como bronquiolitis y neumonías, en niños (Geoghegan et al. 2017); y es la causa más frecuente de hospitalizaciones en infantes (Lozano et al. 2012). Globalmente, en el año 2015, el VSR fue responsable de más de 30 millones de episodios de IATRI y causó 59,600 muertes en niños menores de cinco años (Shi et al. 2017). En Perú, en un estudio retrospectivo, realizado durante el 2017 y 2018, el VSR fue detectado en el 86 % y el 76 % de niños con infecciones respiratorias agudas menores de un año y en aquellos con edades de uno a cuatro años, respectivamente (Chirinos-Saire et al. 2021). Un aspecto importante de la epidemiología del VSR es que difiere de acuerdo con las condiciones meteorológicas de las regiones (Piedimonte y Perez 2014). En las regiones tropicales y subtropicales, como es el caso de Perú, las infecciones por VSR se distribuyen de manera uniforme a lo largo de todo el año, con algunos aumentos variables (INMP 2009; Mendoza Ibañez et al. 2016).

Los infantes con enfermedad pulmonar crónica (EPC) por prematuridad (e.g displasia broncopulmonar) y aquellos prematuros¹ tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VSR, con mayores tasas de hospitalizaciones asociadas con un alto uso de recursos en salud, y muerte (Caroline Breese Hall et al. 2013; Boyce et al. 2000). En la literatura se reportan tasas de hospitalizaciones por VSR de 388/1000 en niños con DBP y de 57/1000 en niños prematuros (Boyce et al. 2000); y tasas de casos fatales que van del 3.5 % al 23 % en niños con DBP (Chidekel, Rosen, y Bazy 1997; Navas et al. 1992;

¹ Niño que nace antes de las 37 semanas de gestación. Se clasifica en prematuros extremos, cuando nacen antes de las 28 semanas de gestación; muy prematuros, cuando nacen antes de las 32 semanas de gestación; y prematuros moderados o tardíos, cuando nacen entre las 32 y 37 semanas de gestación.

Simon et al. 2007; Wang, Law, y Stephens 1995) y del 1.2 % al 6.1 % en niños prematuros (Buckingham et al. 2001; Simon et al. 2007; Thorburn 2009; Wang, Law, y Stephens 1995; Tsolia et al. 2003). En Estados Unidos, se estimó que, comparado con los infantes nacidos a término, el riesgo de hospitalización por VSR fue el triple en niños con EPC por prematuridad y el doble en infantes prematuros con menos de seis meses de edad (Boyce et al. 2000). En Perú, en un estudio realizado en prematuros, entre los años 2009 y 2010, se observó que la tasa de hospitalizaciones por VSR fue de 88.9 por 1000 infante-año en el grupo de infantes con una edad gestacional (EG) promedio de 30.9 semanas y de 244.9 por 1000 infante-año en el grupo de infantes con EG promedio de 27.3 semanas (Ochoa et al. 2014).

Adicionalmente, los infantes prematuros debido a la inmadurez anatómica y funcional de su sistema respiratorio pueden necesitar de un ventilador mecánico y oxigenoterapia para respirar; los cuales pueden dañar los pulmones inmaduros y generar displasia broncopulmonar (DBP), también llamada EPC neonatal. Actualmente, existen diversas definiciones empleadas para describir a la DBP, una de ellas la describe como el requerimiento de suplementación de oxígeno a los 28 días de edad postnatal o 36 semanas de edad postmenstrual (Sinkin, Cox, y Phelps 1990). La incidencia de la DBP se incrementa en infantes con menor tiempo de gestación, siendo del 23 % en infantes con 28 semanas de gestación y del 69 % en infantes con 24 semanas de gestación (Stoll et al. 2010). En pacientes con DBP, el requerimiento de oxígeno permite conocer la gravedad de la DBP (Ehrenkranz et al. 2005). Los pacientes con DBP leve no requieren de suplementación de oxígeno, aquellos con DBP moderada requieren de oxígeno con una fracción de oxígeno inspirado menor del 30 % y aquellos con DBP grave requieren de oxígeno con una fracción de oxígeno inspirado mayor o igual al 30 % (Ehrenkranz et al. 2005).

En la actualidad, a nivel mundial, no se cuenta con un tratamiento antiviral efectivo (Wright y Piedimonte 2010; Simões et al. 2018). Frente a este escenario, las medidas profilácticas, toman gran importancia; especialmente, en los grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VSR. Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que está indicado para prevenir el desarrollo de enfermedad grave, que requiera hospitalización, causada por el VSR en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (AAP 2019).

En el contexto de EsSalud, no se cuenta con una medida profiláctica frente al desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR. Por esta razón, los especialistas de EsSalud solicitan que se realice una evaluación del uso profiláctico de palivizumab, argumentando que este tratamiento ayudaría a prevenir la hospitalización, y reducir la morbilidad y mortalidad causadas por la infección por VSR en niños con alto riesgo. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab, en comparación con placebo, para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la

DBP en los últimos seis meses y con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PALIVIZUMAB



Palivizumab (Synagis®, AbbVie) es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 humanizado que está compuesto por secuencias del anticuerpo humano (95 %) y murino (5 %) (EMA 2021; FDA 2017). Palivizumab actúa uniéndose al sitio antigénico A de la proteína de fusión del VSR para bloquear el ingreso del virus a las células (EMA 2021; FDA 2017).

La dosis recomendada de palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes por vía intramuscular, durante los periodos de riesgo de infección por VSR. El volumen de palivizumab (en ml) que debe administrarse una vez al mes se calcula multiplicando el peso del paciente (en kg) por 0.15 (ABBVIE 2016). Cuando sea posible, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la temporada del VSR y las dosis siguientes deberán administrarse mensualmente durante la temporada del VSR (ABBVIE 2016). No se ha establecido la eficacia de palivizumab a dosis diferentes de 15 mg/kg o en regímenes diferentes, y con más de 5 dosis (ABBVIE 2016). Las reacciones adversas más graves reportadas por el uso de palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad (ABBVIE 2016). Por otro lado, las reacciones más frecuentes son fiebre, sarpullido, y reacciones en el lugar de la inyección (ABBVIE 2016).

En Perú, palivizumab está indicado para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el VSR que requieren hospitalización en los siguientes grupos de pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por VSR (ABBVIE 2016):

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menos de 6 meses de edad al inicio de la temporada del VSR.
- Niños menores de 2 años que hayan requerido tratamiento por displasia broncopulmonar en los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Palivizumab fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 y por la European Medicines Agency (EMA) en 1999 para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el VSR en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por VSR (FDA 2017; EMA 2021). En el contexto local, palivizumab 100 mg/ml en solución inyectable cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (DIGEMID 2021). El número de registro sanitario de palivizumab es



BE01092, el titular del registro es la empresa AstraZeneca, con validez hasta el 27 de octubre del 2022, y la condición de venta es con receta médica. Palivizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME), ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (MINSa 2018; IETSI-EsSalud 2021).

El Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú de DIGEMID reporta un precio unitario de referencia de palivizumab 100 mg/ml de un vial de 0.5 ml a S/ 3,056.20 (Actualizado al 06/09/2021). Por lo que, teniendo en cuenta un esquema de tratamiento de una dosis mensual de 15 mg/kg por cuatro meses para un paciente de 1250 gramos, y considerando que solo se puede aplicar una dosis por vial, el costo del tratamiento profiláctico con palivizumab sería de S/ 12,224.8 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de palivizumab, en comparación con placebo, para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.



La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines y Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), eGuidelines, y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados en una revista científica.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 06 de agosto del 2021.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

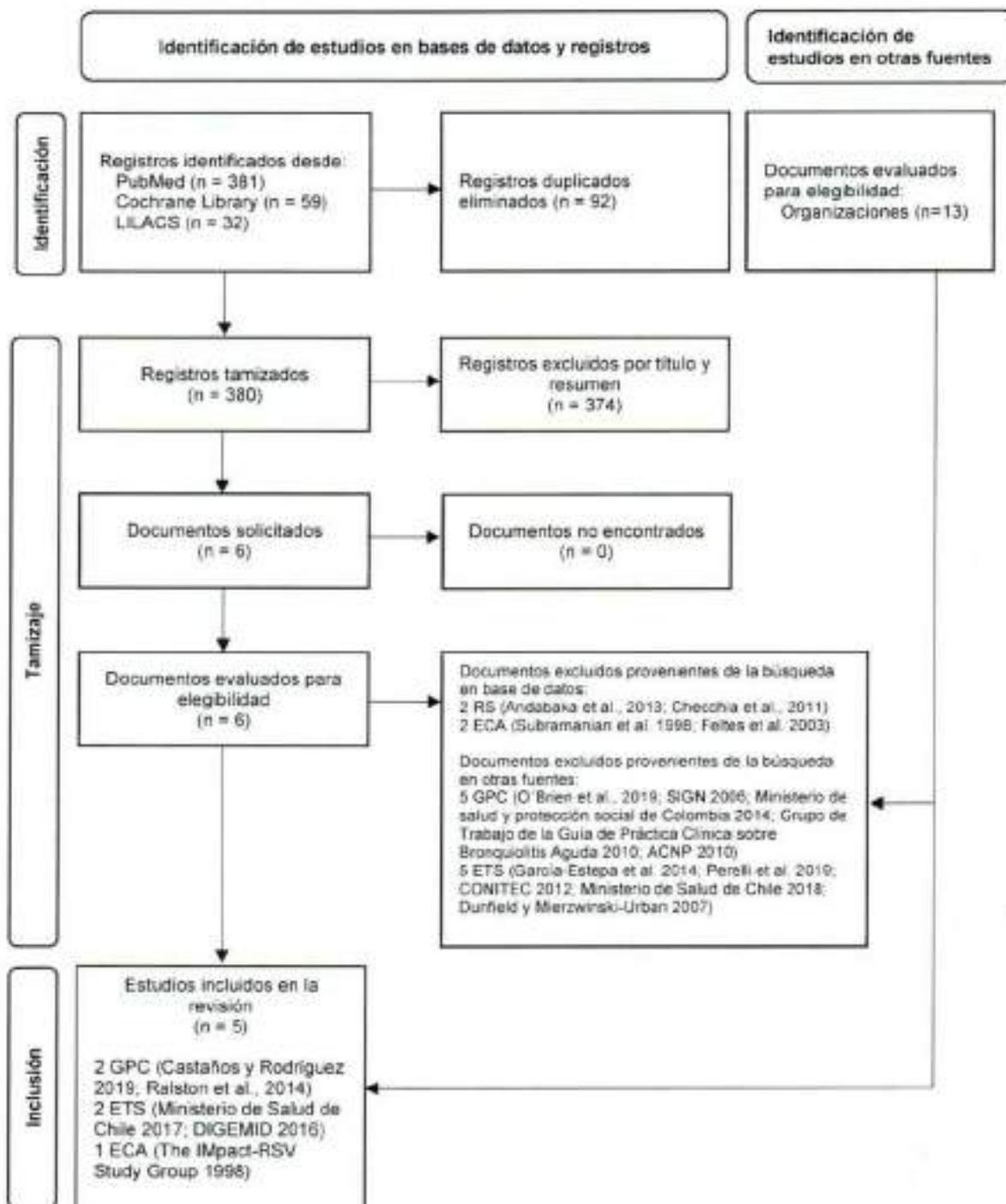
La metodología utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen fue de tipo escalonada. En primer lugar, se incluyeron guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). En el presente dictamen, debido a que no se identificaron ECA, o RS de ECA que ayuden a responder a la pregunta PICO, se realizó una búsqueda adicional de RS con o sin MA de estudios observacionales.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos fue realizada por dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI-EsSalud de manera independiente. Primero se revisaron los títulos y resúmenes de los registros importados al aplicativo web Rayyan para preseleccionar los estudios a incluir. Luego, los estudios preseleccionados fueron revisados a texto completo y se seleccionó la evidencia a incluirse en el presente dictamen.

La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Castaños & Rodríguez, 2019. "Guías de Atención Pediátrica (GAP) 2013: Manejo de la Bronquiolitis Actualización 2019" (Castaños y Rodríguez 2019).
- Ralston et al., 2014. "Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis" (Ralston et al. 2014).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue considerada en la evidencia del presente dictamen porque no brinda recomendaciones para la prevención de la bronquiolitis.

- O'Brien et al., 2019. "Australasian bronchiolitis guideline" (O'Brien et al. 2019).

La siguiente GPC no fue considerada en la evidencia del presente dictamen porque no se encuentra vigente.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). "Bronchiolitis in children" (SIGN 2006).

Las siguientes GPC no fueron consideradas en la evidencia del presente dictamen porque no brindaron recomendaciones para niños con DBP y prematuridad (población de interés del presente dictamen).

- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. "Actualización de la recomendación sobre el uso de Palivizumab, 2013 – 2014, de la guía de práctica clínica del recién nacido prematuro 2013" (Ministerio de salud y protección social de Colombia 2014).
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre bronquiolitis aguda. "Guía de práctica clínica sobre bronquiolitis aguda. Plan de calidad para el sistema nacional de salud del ministerio de sanidad y política social – España" (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda 2010).

- Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP). "Guía de práctica clínica para bronquiolitis (diagnóstico, tratamiento y prevención) - Guía No. 7" (ACNP 2010).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ministerio de Salud. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Santiago – Chile" (Ministerio de Salud de Chile 2017).
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). "Informe Técnico DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA: Palivizumab" (DIGEMID 2016).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes ETS no fueron consideradas dentro de la evidencia del presente dictamen porque no evaluaron el uso de palivizumab en niños con DBP y prematuridad, que representa la población de interés del presente dictamen.

- García-Esteba et al., 2014. "Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincicial en prematuros" (García-Esteba et al. 2014).
- Perelli et al., 2019. "Palivizumab para prevenir infecciones respiratorias bajas por virus sincicial respiratorio" (Perelli et al. 2019).
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CONITEC). "Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório" (CONITEC 2012).
- Dunfield & Mierzwinski-Urban. "Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)" (Dunfield y Mierzwinski-Urban 2007).
- Ministerio de Salud. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Virus Respiratorio Sincicial. Santiago – Chile" (Ministerio de Salud de Chile 2018).

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS no fueron consideradas dentro de la evidencia del presente dictamen porque del total de estudios analizados, el ECA IMPACT (analizado en la sección siguiente) fue el único estudio que analizó el uso de palivizumab en niños prematuros y aquellos con DBP.

- Andabaka et al., 2013. "Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review)" (Andabaka et al. 2013).
- Checchia et al., 2011. "Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis" (Checchia et al. 2011).

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- The Impact-RSV Study Group 1998. "Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants" (The Impact-RSV Study Group 1998).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes ECA no fueron considerados dentro de la evidencia del presente dictamen porque evaluaron el uso profiláctico de palivizumab en poblaciones de niños que no corresponden con la población de interés del presente dictamen (niños con DBP y antecedente de prematuridad).

- Scheltema et al., 2018. "Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial". (Scheltema et al. 2018).
- Blanken et al., 2010. "Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants" (Blanken et al. 2013).
- Feltes et al., 2003. "Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease" (Feltes et al. 2003).
- Tavsü et al., 2013. "Palivizumab Prophylaxis: Does It Have Any Influence on the Growth and Development of the Infants?" (Tavsü et al. 2014).

Los siguientes ECA no fueron considerados dentro de la evidencia del presente dictamen porque fueron de fase I/II, por lo que no fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad comparativa de palivizumab.



- Subramanian et al., 1998. "Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia" (Subramanian et al. 1998).
- Saéz-Llorens et al., 1998. "Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia" (Saéz-Llorens et al. 1998).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Castaños & Rodríguez, 2019. "Guías de Atención Pediátrica (GAP) 2013: Manejo de la Bronquiolitis Actualización 2019 " (Castaños y Rodríguez 2019)

La presente GPC fue elaborada por expertos del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" en Argentina, y tuvo el objetivo de proveer información sobre prevención, diagnóstico y manejo terapéutico de niños con bronquiolitis aguda. Los autores de la GPC realizaron una búsqueda sistemática de GPC y RS sobre la bronquiolitis aguda en edad pediátrica. Adicionalmente, los autores señalaron que este documento representa una adaptación al contexto de Argentina de la GPC elaborada por SIGN en el 2006 (SIGN 2006) y una actualización de las GAP publicadas en el 2015.



La gradación de la calidad de la evidencia y de las recomendaciones se realizaron con el sistema GRADE. Los niveles de la calidad de la evidencia fueron: alta, cuando la evidencia provenía de ECA sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales; media, cuando la evidencia provenía de ECA con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales; y baja, cuando la evidencia provenía de estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).

Por otro lado, los niveles de las recomendaciones fueron: fuerte, cuando los beneficios superaban los riesgos y costos (o viceversa), aplicables a la mayoría de los pacientes

sin reservas; y débil, cuando los beneficios se encontraban en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o eran inciertos, cualquier alternativa puede ser igualmente razonable, decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).

Recomendaciones

Entre las recomendaciones para el manejo terapéutico preventivo de la bronquiolitis se establece:

- Indicar profilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales específicos para VSR (palivizumab) a razón de 15 mg/kg/dosis mensual intramuscular solo en grupos de alto riesgo, durante la temporada de epidemia del VSR (nivel de evidencia: alto, nivel de recomendación: fuerte). Dentro de los grupos de alto riesgo se consideró a los pacientes prematuros con diagnóstico de DBP y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los 12 meses de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo.

La recomendación se basó en el ECA de fase III, doble ciego, denominado IMPACT, pivotal de palivizumab, que evaluó la eficacia de palivizumab versus placebo para la prevención de hospitalizaciones por infección del VSR (The Impact-RSV Study Group 1998). Los autores de la GPC valoraron los resultados de este ECA que mostraron una reducción en la tasa de hospitalizaciones, una menor duración de hospitalización y menos días de oxigenoterapia en el grupo de palivizumab, en comparación con placebo, en niños prematuros (EG menor o igual a 35 semanas) de hasta 6 meses de edad y niños con DBP de hasta 24 meses de edad. Además, tomaron en consideración que la reducción en la tasa de hospitalización también se observó en los subgrupos de prematuros sin DBP y en niños con DBP.

Análisis crítico

En la evaluación de la calidad metodológica de la presente GPC se observó que los autores realizaron una RS de la evidencia, y los criterios de selección de la evidencia empleados permitieron que las recomendaciones se sustentaran en estudios de alta calidad metodológica (i.e. ECA y MA). Por otro lado, se observó que no existe una relación explícita entre la recomendación analizada y la evidencia en la que se basaron para formularla. Esto debido a que la recomendación se limita a niños con un año de edad; sin embargo, la evidencia proveniente del ECA IMPACT se enfoca a pacientes con DBP de hasta dos años de edad y en pacientes prematuros de hasta 6 meses de edad. En otras palabras, el límite de edad de la recomendación no coincide con los límites de edad de las poblaciones evaluadas en el ECA IMPACT. Los autores no detallaron si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, en la GPC no se brinda información al respecto; lo que genera dudas sobre si la opinión de los expertos que participaron en la

elaboración de las recomendaciones estuvo influenciada por intereses personales o económicos.

Ralston et al., 2014. "Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis, 2014" (Ralston et al. 2014)



La GPC elaborada por *The American Academy of Pediatrics* (AAP) en Estados Unidos, representa una actualización de la GPC "*Diagnosis and Management of Bronchiolitis*" publicada por la AAP en el 2006, y está dirigida a niños de 1 a 23 meses de edad. Para la elaboración de las recomendaciones, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de estudios publicados desde el 2000 hasta el 2014, no se indica que tipo de estudios analizaron. Además, los autores revisaron los artículos incluidos en la versión del 2006 de la guía, y la bibliografía de los artículos seleccionados.



El sistema de gradación de la evidencia consistió de los siguientes niveles: nivel A, cuando la evidencia provenía de ensayos bien diseñados y desarrollados, MA en las poblaciones de interés o estudios independientes de la prueba de oro; nivel B, cuando la evidencia provenía de ensayos con pocas limitaciones, hallazgos consistentes con lo reportado en múltiples estudios observacionales; nivel C, cuando la evidencia provenía de uno o pocos estudios observacionales o múltiples estudios con hallazgos inconsistentes o varias limitaciones; y nivel D, cuando la evidencia provenía de opinión de expertos, reportes de casos, principios básicos.



Por otro lado, el sistema de gradación de las recomendaciones se realizó en los siguientes niveles: recomendación fuerte, cuando los beneficios anticipados claramente excedían los daños (o viceversa) y la calidad de la evidencia era excelente o imposible de obtener; recomendación moderada, cuando los beneficios anticipados claramente excedían los daños (o viceversa), y la calidad de la evidencia era buena, pero no excelente o imposible de obtener; y recomendación débil, cuando los beneficios anticipados excedían los daños (o viceversa), pero la calidad de la evidencia era baja o cuando los datos agregados mostraban evidencia de beneficio y daño en similar magnitud para cualquier curso de acción.

Recomendaciones

Entre las recomendaciones para prevenir la bronquiolitis, durante la temporada del VSR, se establece:

- Recomendación 10b: Administrar palivizumab durante el primer año de vida a infantes con enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa o enfermedad pulmonar crónica por prematuridad definida como infantes pretérmino menores de 32 semanas y 0 días de gestación, que requieren más

de 21 % de oxígeno por al menos los primeros 28 días de vida (calidad de la evidencia: B; fuerza de la recomendación: moderada)

Adicionalmente, los autores de la guía señalan que, si un niño cumple con los criterios establecidos en la recomendación, se encuentra en sus primeros 24 meses de vida (segundo año de vida), y continúa con el requerimiento de oxígeno suplementario, terapia diurética, o terapia crónica con corticoesteroides dentro de los seis meses posteriores al inicio de la temporada de VSR, la administración de palivizumab debe darse por el resto de la temporada.

La evidencia que sustentó esta recomendación se presentó en otro documento elaborado por la AAP (AAP, COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee 2014b). La presente recomendación se basó en los resultados del ECA IMPACT (The Impact-RSV Study Group 1998) y de dos estudios de tipo cohorte retrospectivos (Stevens et al. 2000; Boyce et al. 2000). Los autores de la guía señalaron que el ECA IMPACT mostró que, en infantes pretérmino con EPC la tasa de hospitalización fue de 12.8 % en el grupo placebo y del 7.9 % en el grupo de palivizumab, respectivamente. Además, indicaron que los estudios de cohorte retrospectivos de Stevens et al., en infantes prematuros con EG menor igual a 32 semanas, y de Boyce et al., en niños menores de tres años con prematuridad, enfermedades cardíacas congénitas, o con DBP; reportaron altas tasas de hospitalización por VSR en infantes y niños jóvenes con EPC (Stevens et al. 2000; Boyce et al. 2000).

Por otro lado, en relación con el uso de palivizumab en el segundo año de vida, los autores de la guía analizaron, además del estudio de cohorte retrospectiva de Boyce et al. (Boyce et al. 2000), cuatro estudios de cohortes prospectivos (Caroline B. Hall et al. 2009; Lacaze-Masmonteil et al. 2003; Null et al. 2005; Caroline Breese Hall et al. 2013). Los autores de la guía señalan que el estudio de Hall et al. 2009, mostró que menos del 20 % de todas las hospitalizaciones pediátricas por VSR ocurrieron durante el segundo año de vida (Caroline B. Hall et al. 2009), y que los estudios de Hall et al. 2003 y Boyce et al. reportaron que, independientemente de la presencia de comorbilidades, la tasa de hospitalizaciones por VSR comienza a decaer durante la segunda temporada del VSR en los niños (Caroline Breese Hall et al. 2013; Boyce et al. 2000). Por último, señalaron que no existe evidencia de eficacia sobre el uso de profiláctico de palivizumab en el segundo año de vida, y que los estudios de Lacaze-Masmonteil et al. y Null et al., brindan evidencia limitada sobre la seguridad del uso de profiláctico de palivizumab en el segundo año de vida (Lacaze-Masmonteil et al. 2003; Null et al. 2005).

Análisis crítico

Los autores de la guía señalaron que para emitir la recomendación tomaron en consideración la reducción en la tasa de hospitalización por VSR en infantes pretérminos con DBP reportadas en el ECA IMPACT; sin embargo, en este ECA no se realizó un análisis exclusivamente en el subgrupo de pacientes con DBP y prematuridad. Los

resultados descritos por los autores de la guía correspondieron al análisis de la tasa de hospitalización por VSR en el subgrupo de infantes con DBP, que consideró a aquellos prematuros y no prematuros; por lo que no se puede afirmar que los resultados correspondan solo a infantes pretérmino con DBP.

En la evaluación de la calidad metodológica de la GPC de la AAP se observó que, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, pero no detallaron los criterios de selección de la evidencia. Aun así, la evidencia utilizada corresponde al ECA IMPACT (único ECA identificado hasta la fecha que evalúa la eficacia y seguridad de la profilaxis con palivizumab) y a estudios cohorte, los cuales proporcionan una buena aproximación para la evaluación del efecto de la profilaxis con palivizumab. Por otro lado, hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia analizada, porque se observa que la evidencia justifica la recomendación de uso de palivizumab y analiza pacientes con las características de la población que se recomienda tratar. Además, la guía fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, lo que genera más confianza sobre las recomendaciones brindadas, porque quiere decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia analizada. En relación con el conflicto de interés, todos los autores reportaron no tener conflictos de interés.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ministerio de Salud de Chile. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Virus Respiratorio Sincitial. Santiago – Chile" (Ministerio de Salud de Chile 2017)

La ETS elaborada por el Ministerio de Salud de Chile tuvo como objetivo responder a una solicitud de ampliación de uso de palivizumab para pacientes prematuros con o sin DBP, con EG menor a 32 semanas o con un peso igual o inferior a 1500 gramos y que al inicio del periodo de máxima circulación viral tengan un año cronológico, y prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo asociadas, como cardiopatías congénitas, paladar hendido, Síndrome de Down, entre otras. Es importante mencionar, que antes de la elaboración de la presente ETS, en Chile, palivizumab se encontraba cubierto por la Ley N° 20.850 para lactantes prematuros con EG menor de 29 semanas (con o sin DBP), y prematuros con EG menor a 32 semanas (o menos de 1500 gr al nacer) con DBP (y a su hermano gemelo) y con menos de un año de edad cronológica al inicio del período de máxima circulación viral.

Para evaluar la eficacia de la profilaxis con palivizumab, los autores analizaron los resultados de seis RS con o sin MA (Checchia et al. 2011; Homaira et al. 2014; Andabaka et al. 2013; Morris et al. 2009; Geskey et al. 2004; Wegzyn et al. 2014) que evaluaron estudios de tipo ECA, cohorte y transversales, realizados en prematuros de

entre 29 a 35 semanas con o sin DBP o EPC, menores de dos años con DBP, EPC o cardiopatías, y prematuros con EG menor a 35 semanas con EPC. Del total de ECA analizados en estas RS, el ECA IMPACT fue el único de fase III que evaluó niños prematuros y niños con DBP; y fue analizado en dos RS (Wegzyn et al. 2014; Andabaka et al. 2013). Adicionalmente, los autores de la ETS realizaron una búsqueda de evidencia de costo-efectividad en niños con cardiopatías, tomando en consideración los resultados de dos RS (Hussman, Lanctôt, y Paes 2013; Bentley et al. 2013).

Luego del análisis de la evidencia, los autores deciden recomendar la implementación de palivizumab en pacientes prematuros con o sin DBP, menores a 32 semanas de gestación o con un peso igual o inferior a 1500 gramos y que al inicio del periodo de máxima circulación viral tengan un año cronológico; y prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo asociadas.

Los autores de la ETS señalan que, en relación con eficacia de palivizumab en los grupos de pacientes sin cardiopatías congénitas, la evidencia muestra que 1) el uso profiláctico de palivizumab no reduciría la mortalidad en prematuros con EG menor a 35 semanas y en niños menores de dos años con DBP (Subramanian et al. 1998; The Impact-RSV Study Group 1998); 2) existe incertidumbre sobre la reducción de las hospitalizaciones por VSR al usar palivizumab en prematuros con EG de entre 29 y 32 semanas, prematuros con EG de entre 32 a 35 semanas, prematuros menores a 35 semanas con EPC y en niños menores de dos años con EPC. Con respecto a la población de prematuros menores a 35 semanas con EPC, la evidencia que analizó el uso de palivizumab en este grupo de pacientes, provenía de un solo estudio observacional (Kusuda et al. 2006). Los autores de la ETS describen que, el estudio tuvo 76 participantes y reportó que el 1.4 % de los participantes que recibieron palivizumab y el 1.3 % de aquellos que no recibieron palivizumab fue hospitalizado por VSR (diferencia de 0.1 %).

Para evaluar la seguridad del uso de palivizumab, los autores de la ETS analizaron el informe de seguridad del Instituto de Salud Pública, y la ficha técnica de palivizumab de la EMA. En el anexo de seguridad se detalla que las reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en la vigilancia post-comercialización fueron: trombocitopenia, shock anafiláctico, convulsión, apnea, y urticaria. Sin embargo, los autores indican que las reacciones adversas identificadas en el sistema de vigilancia post-comercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto, por lo que no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a palivizumab. Finalmente, los autores de la ETS señalan que, en los ensayos clínicos no se observaron diferencias en la incidencia de las reacciones adversas entre los grupos de palivizumab y placebo, y las reacciones no estuvieron relacionadas con el fármaco.



En relación con la evidencia de costo-efectividad, los autores señalaron que existe un alto grado de incertidumbre en relación a la costo-efectividad de palivizumab en niños con cardiopatías, porque los estudios reportan resultados variables. Adicionalmente, los autores de la ETS realizaron un análisis de impacto presupuestario de palivizumab en pacientes sin DBP y en aquellos con cardiopatías, con una proyección hasta el año 2022. Luego, del análisis el Ministerio de Salud de Chile, consideró que, el costo anual de palivizumab (estimado en 30,6 millones de pesos chilenos) no superaba el umbral preestablecido, y el impacto presupuestario de palivizumab sería inferior a la disponibilidad del fondo calculada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda de 130 mil millones de pesos chilenos. Adicionalmente, los autores de la ETS consideraron las recomendaciones de otras agencias de ETS, como CADTH que, concluyó que no existe información robusta sobre la costo-efectividad del tratamiento con palivizumab (Dunfield y Mierzwinski-Urban 2007); y del *Pharmaceutical Benefits Schemes* (PBS por sus siglas en inglés) que, brindó una recomendación en contra porque consideró que no existía información suficiente sobre el beneficio clínico de palivizumab que permitiera justificar su gasto (PBS 2005).



La ETS del Ministerio de Salud de Chile recomienda el uso profiláctico de palivizumab en pacientes prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo asociadas. Los autores de la ETS señalaron que en prematuros con EG menor de 35 semanas y con EPC existía incertidumbre sobre el efecto de la profilaxis con palivizumab en la tasa de hospitalizaciones, porque la certeza en la evidencia, proveniente del estudio observacional de Kusuda et al, era muy baja. Adicionalmente, los resultados del análisis de costo efectividad, realizado por el Ministerio de Salud de Chile, no pueden ser extrapolados a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). “Informe Técnico DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA: Palivizumab” (DIGEMID 2016)



La ETS elaborada por la entidad peruana DIGEMID se realizó como parte del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para materno neonatal al PNUME. En el documento se evalúa el uso de palivizumab para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, causadas por el VSR en niños con alto riesgo: 1) neonatos nacidos con EG igual o menor a 28 semanas o con peso al nacer de 1000 g con o sin DBP, 2) neonatos con EG de entre 29 a 32 semanas o con peso al nacer menor de 1500 g con DBP y 3 meses o menos de edad corregida al inicio de la inmunoprofilaxis. Para ello, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la información científica, identificando dos GPC (AAP, COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee 2014a; Figueras Aloy y Carbonell Estrany 2010), y cuatro estudios clínicos de diversos diseños (Andabaka et al. 2013; Feltes et al. 2003; The Impact-RSV Study Group 1998; Blanken et al. 2013).

En base a la evidencia analizada, DIGEMID acordó no incluir palivizumab de la Lista Complementaria de medicamentos al PNUME, porque el uso profiláctico de este medicamento no reduciría la mortalidad y no sería costo efectivo.

La evidencia de la eficacia/efectividad de palivizumab versus placebo se basó en los resultados de la RS con MA elaborada por Andabaka et al (Andabaka et al. 2013), que analizó tres ECA: el estudio IMPACT (The Impact-RSV Study Group 1998), el estudio de Subramanian (Subramanian et al. 1998) y el estudio de Feltes et al (Feltes et al. 2003). Los autores de la ETS basados en esta evidencia señalaron que, palivizumab se asoció a una reducción en la incidencia de hospitalizaciones y en las admisiones a UCI, y que no se reportaron diferencias significativas entre el uso de palivizumab y placebo en la mortalidad y en la necesidad de ventilación mecánica. Los autores de la ETS también analizaron de manera independiente los ECA IMPACT y de Feltes et al., cuyos resultados reportaron que palivizumab redujo la incidencia de hospitalización por VSR en lactantes con alto riesgo VSR (The Impact-RSV Study Group 1998), y en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas (CCHS) (Feltes et al. 2003), respectivamente. Por otro lado, los autores de la ETS indicaron que, dentro de los resultados del ECA de Blanken et al., que investigó la potencial asociación causal de la infección del VSR en la patogénesis de las sibilancias durante los primeros años de vida usando palivizumab contra el VSR, se observó una reducción estadísticamente significativa de las sibilancias recurrentes (11.2 % versus 20.9 %; $p = 0.005$), hospitalización relacionada con el VSR (0.9 % versus 5.1 %; $p = 0.01$), y el uso de broncodilatadores (13 % vs 12 %; $p < 0.011$) a favor de palivizumab en comparación con placebo.

En relación con la evidencia de seguridad, los autores de la ETS señalaron que la RS de Andabaka et al. no reportó diferencias en la proporción de niños con cualquier evento adverso (EA) y con EA relacionados con el medicamento entre los grupos de placebo y palivizumab (RR 0.99; IC95 %: 0.97 – 1.01; RR 1.09; IC95 %: 0.85 – 1.38). Asimismo, los autores tomaron en cuenta que, en el ECA IMPACT, el reporte de EA fue similar entre el grupo placebo y palivizumab (The Impact-RSV Study Group 1998). Los autores también consideraron las RAM notificadas en los ensayos de prevención en pediatría, que mostraron RAM similares entre los grupos placebo y palivizumab (EMA 2004b); los datos de la vigilancia posterior a la autorización de la licencia de palivizumab, que indicaron similares o inferiores tasas de hospitalización entre los lactantes de alto riesgo que recibieron palivizumab en comparación con las tasas de hospitalización asociadas al VSR descritas previamente (Frogel et al. 2010); y los reportes del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por DIGEMID, que registró, hasta el 2015, 46 casos reportados de sospecha de reacciones adversas para palivizumab durante el 2008 al 2014 (OMS 2015).

En la revisión de la costo-efectividad de palivizumab, los autores de la ETS señalaron que, basados en la definición de alto valor de la atención de salud brindada por *The*



*American College of Physicians*², la mínima reducción clínica en las hospitalizaciones por VSR y la reducción de episodios de sibilancias asociada con la profilaxis de palivizumab no son de suficiente importancia clínica y social para justificar el costo. Además, los autores mencionan que la mayoría de las hospitalizaciones por VSR duran de 2 a 3 días, y solo en un número reducido llega a ser grave o prolongada. Por lo que, el alto costo de la profilaxis con palivizumab se convierte en costo-ineficiente para evitar alguna estancia hospitalaria corta y un número pequeño de estancias hospitalarias más prolongadas, especialmente en ausencia de un beneficio a largo plazo significativo y ningún efecto medible sobre la mortalidad.



En el análisis de costos realizado por los autores de la ETS se estableció que, en niños prematuros con EG de entre 29 y 32 semanas, el coste del tratamiento con palivizumab sería de S/ 18,832.80; considerando un costo por dosis de S/ 2,478.00 para el tratamiento de un niño de 3 kg, y un régimen de tratamiento de cinco dosis. Además, considerando que se necesitan tratar 17 niños para evitar una hospitalización relacionada con el VSR (The Impact-RSV Study Group 1998), se estimó que se necesitarían S/ 320,157.60 para evitar una hospitalización relacionada con el VSR. Por otro lado, en el grupo de lactantes y niños con DBP, los autores refieren que, considerando un niño menor de dos años con 10 kg de peso, el costo de la primera dosis sería de S/ 7,434.00 y el costo total del tratamiento sería de S/ 31,619.28. En este grupo de pacientes, considerando un número necesario a tratar de 17, se estimó que se necesitarían S/ 837,977.43 a fin de evitar una hospitalización. Finalmente, los autores de la ETS mencionan que en los análisis de costos descritos sólo se están considerando los costos del medicamento y no los gastos de administración, entre otros relacionados.



La ETS elaborada por DIGEMID de Perú decidió no incluir a palivizumab en el PNUME, para su uso en neonatos con EG de entre 29 a 32 semanas o con peso al nacer menor de 1500 g con DBP y 3 meses o menos de edad corregida al inicio de la profilaxis. Los autores de la ETS tomaron esta decisión porque no encontraron evidencia certera que muestre que palivizumab genere un beneficio en el desenlace de mortalidad, considerado un desenlace de relevancia clínica, razón por la cual establecieron que la terapia con palivizumab no sería costo-efectiva.

² The American College of Physicians define como alto valor de la atención de salud considerando conceptos clave como: beneficios, daños y costos de la intervención, los costos descendentes que se producen como resultado de la intervención y finalmente la relación de costo-efectividad incremental.

iii. ENSAYOS CLINICOS

The IMPact-RSV Study Group, 1998. "Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants " (The IMPact-RSV Study Group 1998)

El presente estudio pivotal de palivizumab es un ECA de fase III, multicéntrico³, doble ciego, controlado por placebo, denominado IMPACT. El estudio tuvo como objetivo determinar la seguridad y la eficacia de la profilaxis con palivizumab en la reducción de la incidencia de hospitalizaciones debido a la infección por el VSR en niños con alto riesgo.

En el estudio se incluyeron: 1) niños con EG menor o igual a 35 semanas y seis meses de edad o menores; y 2) niños con 24 meses de edad o menores y diagnóstico clínico de DBP requiriendo tratamiento médico continuo (como oxígeno suplementario, esteroides, broncodilatadores, o diuréticos en los últimos seis meses). Se excluyeron a los niños que presentaban alguna de las siguientes características: hospitalización en el momento de entrada que fue anticipada a durar más de 30 días, ventilación mecánica al tiempo de entrada, expectativa de vida menor de seis meses, reciente o infección activa del VSR, disfunción hepática o renal, trastorno convulsivo, inmunodeficiencia, alergia a productos derivados de la inmunoglobulina G, haber recibido palivizumab u otros tratamientos previamente, o presencia de enfermedades cardíacas congénitas (excepto aquellos con un conducto arterioso persistente o un defecto del tabique sin complicaciones y hemodinámicamente insignificante).

Los pacientes fueron aleatorizados, con un sistema de voz interactiva desde noviembre hasta diciembre de 1996, en dos grupos de tratamiento: palivizumab (15 mg/kg) y placebo (en lugar del anticuerpo se empleó Tween-80 0.02%). Ambos tratamientos fueron aplicados en el mismo volumen vía inyección intramuscular cada 30 días por un total de cinco dosis, y fueron físicamente idénticos. Palivizumab y el placebo fueron adquiridos liofilizados en viales codificados, los cuales fueron reconstituidos por un farmacéutico con agua estéril para inyección (concentración final de palivizumab 100 mg/ml) y dispensados como una dosis en una jeringa que no contenía información sobre el contenido. Los pacientes fueron seguidos por 150 días desde la aleatorización (30 días luego de la última dosis programada), sin considerar la cantidad de medicamento de estudio que recibieron. En cada visita, los niños fueron evaluados usando *The Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI) Score*⁴ como sigue: 0 = no enfermedad/infección respiratoria; 1 = enfermedad/infección del tracto superior; 2 = leve LRI; 3 = moderada LRI; 4 = severa LRI; 5 = ventilación mecánica.

³ El estudio se realizó en 139 centros de Estados Unidos (n=119), Canadá (n=9) y Reino Unido (n=11).

⁴ Escala clínica que mide la severidad del cuadro, utilizando parámetros como frecuencia respiratoria y cardíaca, esfuerzo respiratorio, intensidad de las sibilancias y oxigenación.



El desenlace primario del estudio fue la incidencia de hospitalización más la confirmación de infección por VSR, y los desenlaces secundarios fueron: días de hospitalización, días con oxígeno suplementario, y días con un puntaje de LRI de 3 o mayor, la incidencia de admisiones a UCI, e incidencia de ventilación mecánica. Los autores del estudio consideraron que los niños cumplían el desenlace primario si: 1) eran hospitalizados por enfermedad respiratoria y eran positivos para el antígeno del VRS; o 2) si los niños ya hospitalizados por otras razones eran positivos en la prueba para el VSR, y tenían un mínimo de puntaje de LRI de 3 y al menos 1 punto mayor comparado con los puntajes de la visita previa a la enfermedad. En la evaluación del desenlace primario, las hospitalizaciones fueron registradas y los niños con hospitalizaciones por problemas respiratorios fueron analizados para el antígeno del VSR en las secreciones respiratorias. Todos los niños hospitalizados fueron monitorizados para determinar el total de días de hospitalización, y todos los niños hospitalizados por VSR fueron monitoreados también para determinar el número de días con un incremento en el oxígeno suplementario, número de días con enfermedad respiratoria severa (basado en el puntaje LRI), la frecuencia y el total de días en UCI y ventilación mecánica. El reporte de EA se realizó a lo largo del estudio.



En el análisis de eficacia y seguridad, todos los participantes aleatorizados fueron incluidos. Las comparaciones estadísticas de los grupos de estudio se realizaron utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba de Wilcoxon. La proporción de niños con VSR hospitalizados a los 150 días se estimó con el método de Kaplan-Meier. Adicionalmente, los autores emplearon un modelo de regresión logística para evaluar covariables: género, edad, peso, presencia de DBP. El cálculo del tamaño de muestra del estudio⁵ se basó en los resultados del ECA PREVENT (The PREVENT Study Group 1997) que analizó el uso de inmunoglobulinas para la prevención de la enfermedad grave causada por el VSR, y en el que se observó una reducción de la incidencia de hospitalizaciones del 13.5 % y 41 % en niños con prematuridad y/o DBP, por lo que los autores del ECA IMPACT consideraron que un mínimo de 1281 niños serían necesarios (Suresh 1999).



Resultados

El estudio analizó en total 1502 niños que fueron aleatorizados: 500 en el grupo placebo y 1002 en el grupo de palivizumab. Las características basales fueron similares entre los grupos de estudio, a excepción de la cantidad de niños que tenían un fumador en su casa, que fue mayor en el grupo de palivizumab (68.6 % versus 63 %; $p=0.039$). La proporción de niños con EG menor o igual a 32 semanas fue de 83.4 % en el grupo placebo y 83.8 % en el grupo palivizumab, y la proporción de niños con EG mayor de 32 semanas fue de 16.6 % y 16.2 %, respectivamente ($p=0.834$). El promedio de edad en meses fue de 6 en el grupo placebo y 5.7 en el grupo que recibió palivizumab ($p=0.215$). El 5.6 % de participantes en el grupo placebo tuvo previamente una infección por VSR,

⁵ Información disponible en una respuesta de los autores del ECA IMPACT a una carta al editor.

y 3.8 % la tuvo en el grupo de palivizumab ($p=0.111$). Adicionalmente, el 99 % de los participantes de cada grupo de estudio completó los 150 días de seguimiento. Las razones de los participantes que no completaron el estudio fueron: muerte ($n=7$), retiro del consentimiento ($n=4$), o pérdida del seguimiento ($n=5$). Por otro lado, el 94 % y 92 % de los participantes del grupo placebo y palivizumab recibió las cinco inyecciones de palivizumab, y más del 95 % en ambos grupos recibió al menos cuatro inyecciones de palivizumab.

A continuación, se presentan los resultados de interés para el presente dictamen.

Incidencia de hospitalización por VSR (desenlace principal)

En el total de la población estudiada, el uso de palivizumab profiláctico redujo en un 55 % (IC95 %: 38 % - 72 %) la incidencia de hospitalizaciones por VSR (incidencia en placebo 10.6 % versus incidencia en palivizumab 4.6 %; $p<0.001$). Resultados similares se observaron en los análisis de subgrupos. Así, en el análisis de los niños con DBP (no se conoce cuántos fueron prematuros con EG menor o igual a 29 semanas), la reducción fue de 39 % (IC95 %: 20 % - 58 %; incidencia en placebo 12.8 % versus incidencia en palivizumab 7.9 %; $p=0.038$), y en los niños prematuros sin DBP, la reducción fue del 78 % (IC95 %: 66 % - 90 %; incidencia en placebo 8.1 % versus incidencia en palivizumab 1.8 %; $p<0.001$). En los subgrupos de niños prematuros con EG menor de 32 semanas, también se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de hospitalización por VSR del 47 % (solo se presenta el valor $p=0.003$).

Admisión a UCI

El número de niños que ingresaron a UCI fue estadísticamente mayor en el grupo placebo comparado con palivizumab (3 % versus 1.3 %; $p=0.026$). En contraste, en términos cuantitativos, se observó que el número total de días en UCI fue estadísticamente menor en el grupo placebo, en comparación con el grupo palivizumab (12.7 días versus 13.3 días; $p=0.023$).

Ventilación mecánica

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ventilación mecánica entre los grupos de placebo versus palivizumab (0.2 % versus 0.7 %, $p=0.280$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número total de días de ventilación mecánica entre los niños que recibieron placebo, en comparación con aquellos que recibieron palivizumab (1.7 días versus 8.4 días, $p=0.210$).

Mortalidad

El total de niños fallecidos fueron cinco (1 %) en el grupo placebo y cuatro (0.4%) en el grupo de palivizumab, los autores indican que no se determinó que alguna muerte haya estado relacionada con el medicamento de estudio. Un niño falleció en el grupo de palivizumab, y ninguno en el grupo de placebo durante su hospitalización por VSR.

Eventos adversos

En la publicación no se reportan los EA totales. El número de niños que reportaron EA relacionados con el medicamento de estudio fue similar entre los grupos placebo y palivizumab (10 % versus 11 %). La discontinuación del tratamiento con palivizumab por EA relacionados al medicamento se dio en 0.3 % de los participantes. No se indica el porcentaje en el grupo placebo. Los EA más frecuentes, potencialmente relacionados al tratamiento, fueron: fiebre (3 % versus 2.8 %; $p=0.870$), nerviosismo (2.6 % versus 2.5 %; $p=0.865$), reacción en el sitio de inyección (1.6 % versus 2.3 %; $p=0.444$), función hepática anormal (elevación de AST y ALT; 0.2 % versus 0.3 %; $p=1.000$).

Análisis crítico

En el análisis de la validez interna del ECA IMPACT se observa que, dado que el estudio fue doble ciego y se empleó un sistema de aleatorización para asignar a los participantes a un grupo de tratamiento, el riesgo de sesgo de selección, realización y detección es bajo.

Asimismo, se observó que en el estudio se realizaron comparaciones múltiples, en los subgrupos de niños prematuros sin DBP y niños con DBP (se desconoce cuántos fueron prematuros con EG menor o igual a 29 semanas), sin corregir el alfa por multiplicidad; lo que aumenta el riesgo de rechazar la hipótesis nula, de no diferencia entre grupos, cuando esta es verdadera (error tipo 1). El equipo de IETSI realizó la corrección de Bonferroni⁶, obteniendo un alfa corregido por multiplicidad de 0.017 para el análisis del desenlace primario del ECA IMPACT. En consecuencia, la reducción de la incidencia de hospitalizaciones observada a favor de palivizumab en el subgrupo de pacientes con DBP dejaría de ser estadísticamente significativa (12.8 % versus 7.9 %; $p=0.038$); mientras que en el subgrupo de pacientes prematuros sin DBP se mantendría la diferencia estadísticamente significativa (8.1 % versus 1.8 %; $p<0.001$). Adicionalmente, se observó que los análisis por subgrupos no fueron descritos en la sección de métodos del estudio, y tampoco pudo accederse al protocolo del estudio para verificar si estos formaron parte del plan de análisis.

Al mismo tiempo, se observó que los autores no brindaron los valores del IC95 % de los estimados reportados, lo que genera incertidumbre sobre la precisión de los resultados. El equipo de IETSI estimó los RR y los IC 95 % para el desenlace principal del estudio (hospitalización por VSR) en el total de niños analizados (RR 0.45; IC95 %: 0.31 – 0.66) y en los subgrupos de niños prematuros sin DBP (RR 0.22; IC95 %: 0.10 – 0.48) y niños con DBP (0.62 IC95 %: 0.40 – 0.95). Así, se observó que el límite superior del IC95 % de hospitalización por VSR en niños con DBP estuvo cerca al valor de no diferencia. Esto quiere decir que, a pesar de que la diferencia es estadísticamente significativa, esta podría ser no relevante desde el punto de vista clínico.

⁶ Método que consiste en dividir el nivel de significancia estadística (alfa) entre el número de comparaciones dos a dos realizadas.



En relación con los desenlaces de admisión a UCI y de ventilación mecánica por VSR, se observó que los autores reportaron la sumatoria de los días de todos los pacientes que ingresaron a UCI y de los que necesitaron ventilación mecánica. Sin embargo, no reportaron la media, desviación estándar, mediana o rango intercuartílico, los cuales son valores que permitirían conocer la verdadera distribución de los datos y la magnitud del efecto de los tratamientos de estudio. Adicionalmente, en otros documentos que analizan el ECA IMPACT (FDA 1998; EMA 2004a), se señala que tres niños en el grupo de palivizumab presentaron enfermedad subyacente grave, que representó el 60 % de los días en UCI, y el 65 % de los días de ventilación mecánica. Todo esto genera que la interpretación de estos resultados sea complicada. Además, se observó que la no diferencia en la incidencia de niños que necesitaron ventilación mecánica por VSR entre el grupo placebo y de palivizumab, pudo deberse a la falta de poder estadístico para hallar diferencias en este desenlace. Esto debido a que el número de pacientes que necesitaron ventilación mecánica fue de 7 en el grupo de palivizumab y solo uno en el grupo placebo.



Finalmente, se tomó en cuenta que la empresa farmacéutica MedImmune Inc, fabricante de palivizumab, participó del desarrollo del estudio y la elaboración del manuscrito. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).



En resumen, los resultados del ECA IMPACT, aun con sus limitaciones, sugieren que, el uso profiláctico de palivizumab, en comparación con placebo, reduciría la incidencia de hospitalizaciones asociadas con VSR en niños con EG menor o igual a 35 semanas y seis meses de edad o menores; y que el perfil de seguridad de palivizumab es similar al perfil de seguridad del placebo.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta agosto del 2021 sobre la eficacia y seguridad de palivizumab, en comparación con placebo, para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación. Los desenlaces de interés fueron la incidencia de infección por VSR que requiere hospitalización, calidad de vida, duración de respiración mecánica asistida, ingreso a UCI, reporte de EA, y mortalidad.



La población de interés del presente dictamen (niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación) presenta dos características, DBP y prematuridad, que elevan su riesgo de desarrollar enfermedad grave causada por el VSR que requiere hospitalización. En línea con esto, existen estudios que reportan tasas de hospitalizaciones por infección respiratoria aguda asociada al VSR tres veces mayores en infantes pretérmino en comparación con niños no prematuros menores de un año (Stein et al. 2017). Asimismo, se ha reportado que el riesgo de hospitalizaciones por VSR en infantes prematuros con menos de seis meses de edad y en niños con DBP es dos y tres veces mayor que el riesgo en infantes nacidos a término (Boyce et al. 2000). Esto claramente evidencia la importancia en la prevención de las hospitalizaciones por el VSR en pacientes prematuros y en aquellos con DBP.



Tal como se ha mencionado previamente, no existe un tratamiento antiviral efectivo para la infección por el VSR, por lo que las medidas para prevenir el desarrollo de enfermedad grave, que requieran hospitalización, toman relevancia para pacientes con alto riesgo, como aquellos con DBP y prematuridad. En el contexto de EsSalud, actualmente, no se cuenta con una medida profiláctica frente al desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR, por lo que los especialistas de EsSalud consideran que palivizumab podría generar un beneficio para los pacientes con alto riesgo de enfermedad grave causada por el VSR que requiere hospitalización.

En la búsqueda de la literatura científica se identificaron dos GPC (Castaños y Rodríguez 2019; Ralston et al. 2014) y dos ETS (Ministerio de Salud de Chile 2017; DIGEMID 2016). Además, también se incluyó el ECA de fase III IMPACT, pivotal de palivizumab, que analizó pacientes prematuros con EG menor o igual a 35 semanas y niños con edad igual o menor de dos años y diagnóstico de DBP requiriendo tratamiento médico continuo (The Impact-RSV Study Group 1998).

En líneas generales, las guías de Castaños y Rodríguez, y Ralston et al., coinciden en recomendar el uso profiláctico de palivizumab en pacientes con DBP y prematuridad; pero difieren en ciertos detalles. La guía de Castaños y Rodríguez recomienda el uso profiláctico de palivizumab en pacientes prematuros, sin especificar un rango de EG en



particular, con DBP y requerimiento de oxígeno suplementario hasta los 12 meses de vida al inicio de la temporada de administración del anticuerpo. En otras palabras, el paciente debe tener una EG menor a 37 semanas (definición de prematuro), y debe haber requerido oxígeno durante todo un año para poder recibir palivizumab. Esto último indicaría que el grado de la DBP en este grupo de pacientes debe ser moderado o grave para poder recibir la profilaxis con palivizumab. En contraste, la guía de Ralston et al. recomienda el uso profiláctico de palivizumab durante el primer año de vida en infantes con EPC por prematuridad, sin indicar si es necesario que el paciente haya requerido oxígeno previamente. Además, definen EPC por prematuridad como infantes pretérminos con EG menor a 32 semanas que requieren más de 21 % de oxígeno por al menos los primeros 28 días de vida; definición que coincide con el concepto de DBP establecido por Jobe et al. (Jobe y Bancalari 2001). Adicionalmente, al no considerar la característica de requerimiento de oxígeno en la recomendación, la profilaxis con palivizumab podría darse a pacientes con cualquier grado de DBP.

Los autores de ambas guías tomaron en cuenta los resultados del ECA IMPACT para emitir sus recomendaciones. En la guía de Castaños y Rodríguez, el ECA IMPACT fue el único estudio que sustentó su recomendación; en cambio en la guía de Ralston et al. se analizaron, también, estudios de cohorte que evaluaron las tasas de hospitalización por VSR en infantes y niños jóvenes con EPC (Stevens et al. 2000; Boyce et al. 2000). En la guía de Ralston et al., se detalla que los autores valoraron la reducción en la tasa de hospitalización en pacientes prematuros con DBP reportada en el ECA IMPACT. Sin embargo, este ECA no presenta resultados exclusivamente para este subgrupo de pacientes, sino que analiza los subgrupos de niños prematuros sin DBP, y niños con DBP, considerando a aquellos prematuros y no prematuros, que requirieron tratamiento médico continuo (DBP moderada o severa). De esta manera, se observa que las recomendaciones del uso profiláctico de palivizumab de ambas guías se sustentan en evidencia que, a pesar de que no analizó exclusivamente niños con DBP y prematuridad, analizó niños con uno de estos dos factores de riesgo.

En la guía de Ralston et al. también se analizó evidencia, proveniente de estudios de cohorte, sobre el uso profiláctico de palivizumab durante el segundo año de vida (Caroline B. Hall et al. 2009; Lacaze-Masmonteil et al. 2003; Null et al. 2005; Caroline Breese Hall et al. 2013; Boyce et al. 2000). Luego de analizar estos estudios, los autores de la guía concluyeron que las tasas de hospitalizaciones por VSR son menos frecuentes durante el segundo año de vida en niños y que la evidencia de seguridad del uso de palivizumab en el segundo año de vida es limitada. Esto explicaría porque en la recomendación de esta guía se restringe el uso profiláctico de palivizumab al primer año de vida del niño.

Las ETS elaboradas por el Ministerio de Salud de Chile y DIGEMID de Perú brindan recomendaciones opuestas sobre el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad (Ministerio de Salud de Chile 2017; DIGEMID 2016). La ETS del

Ministerio de Salud de Chile decide aprobar la extensión de uso profiláctico de palivizumab a pacientes prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo asociadas (Ministerio de Salud de Chile 2017). En contraste la DIGEMID decide no incluir a palivizumab en el PNUME para su uso en neonatos con EG de 29 a 32 semanas con DBP y edad corregida menor o igual a 3 meses al inicio de la profilaxis (DIGEMID 2016). Ambas ETS, del Ministerio de Salud de Chile y la DIGEMID, tomaron en cuenta los resultados del ECA IMPACT.

La aprobación del Ministerio de Salud de Chile se dio a pesar de que señalaron que existía incertidumbre sobre si palivizumab reducía las hospitalizaciones en prematuros con EG menor a 35 semanas y con EPC; dado que la certeza sobre la evidencia era muy baja. Los autores de la ETS analizaron los resultados del estudio observacional elaborado por Kusuda et al, que mostraron tasas de hospitalización por VSR del 1.4% y 1.3 % en pacientes que recibieron palivizumab en comparación con aquellos que no recibieron (Kusuda et al. 2006). Sin embargo, se observó que estos estimados no fueron correctos, porque en el denominador se consideró el total de pacientes analizados en cada grupo de estudio (recibieron palivizumab: 2549 y no recibieron palivizumab: 3628), y no el total de pacientes hospitalizados a quienes se les aplicó la prueba de antígenos de RVS (n=177, no se indica el número de pacientes en cada grupo de estudio). Además, se observó que, en este estudio observacional no se analizaron niños que fueran prematuros y tuvieran EPC, sino que se analizaron niños que presentaban solo una de estas características. Esto quiere decir que, dentro de esta ETS tampoco se cuenta con evidencia específica para la población objetivo del presente dictamen (pacientes con DBP y antecedente de prematuridad). Otro aspecto tomado en cuenta por el Ministerio de Salud de Chile fue que el incremento presupuestal de la compra de palivizumab no sobrepasaría la disponibilidad del fondo calculado por el Ministerio. Esto sumado a que palivizumab ya se encontraba disponible para otros grupos de pacientes prematuros con DBP, y que era seguro para los pacientes, propició la aprobación de la solicitud de ampliación de uso de palivizumab.

La no aprobación de DIGEMID se sustentó en la falta de evidencia certera que muestre que el uso de palivizumab genera un beneficio en términos de mortalidad (desenlace de relevancia clínica). En relación con el análisis de costo-efectividad, la DIGEMID no consideró a la terapia profiláctica con palivizumab costo-efectiva; y esto sumado a la incertidumbre de su efecto en la mortalidad, ocasionaron que no considerara a palivizumab un medicamento esencial que deba ser de acceso universal para los pacientes. Es importante resaltar que, a pesar de no encontrarse diferencia en la tasa de mortalidad, la incidencia de enfermedad grave que requiere hospitalización también es un desenlace de relevancia clínica para el paciente.

El ECA fase III IMPACT, pivotal de palivizumab, evaluó el uso profiláctico de palivizumab, en comparación con placebo, en 1502 niños con alto riesgo de infección por VSR: nacidos con EG menor o igual a 35 semanas y edad menor o igual a 6 meses,



y niños con edad menor o igual a 24 meses y diagnóstico clínico de DBP requiriendo un tratamiento médico continuo en los últimos seis meses. En este ECA, del total de niños analizados, el 50.7 % (762/1502) presentó DBP, edad menor o igual a 24 meses y requerimiento de tratamiento médico continuo en los últimos seis meses; y el 83.7 % (1257/1502) de los pacientes tuvo una EG menor o igual a 32 semanas, ambas características de la población de interés del presente dictamen.

En el análisis de la validez interna del ECA IMPACT se observó que el estudio presenta limitaciones que generan incertidumbre y restan precisión a los resultados. Los autores realizaron comparaciones múltiples en los subgrupos de niños prematuros sin DBP y niños con DBP (se desconoce cuántos fueron prematuros con EG menor o igual a 29 semanas) sin corregir el alfa, lo que incrementa el riesgo de error tipo 1, es decir de rechazar la hipótesis de no diferencia cuando esta es verdadera. Al corregir el valor del alfa por multiplicidad, la diferencia en la incidencia de hospitalización por VSR observada en el subgrupo de niños con DBP dejó de ser estadísticamente significativa. A diferencia de lo observado en el subgrupo de niños prematuros sin DBP (EG menor o igual a 35 semanas) y con edad menor o igual a seis meses, donde la diferencia se mantuvo estadísticamente significativa. Esto quiere decir que palivizumab solo sería eficaz en reducir la incidencia de hospitalización en los pacientes con hasta 6 meses de edad y EG menor o igual a 35 semanas. De acuerdo con estos resultados, el antecedente de prematuridad de la población de interés del presente dictamen indicaría que el uso profiláctico de palivizumab podría generar un beneficio para el paciente.

Por otro lado, los autores reportaron la sumatoria de los días de todos los pacientes (número total de días) que ingresaron a UCI y necesitaron ventilación mecánica, y no presentaron alguna medida de tendencia central que permita ver la verdadera magnitud del efecto de los tratamientos en estos desenlaces. También se observó que, la falta de poder estadístico pudo ocasionar que no se hallaran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ventilación mecánica entre los grupos de tratamiento, porque del total de niños analizados, solo ocho necesitaron ventilación mecánica (7 en el grupo de palivizumab y uno en el grupo placebo). Finalmente, se tuvo en consideración que la empresa farmacéutica, fabricante de palivizumab, participó del desarrollo del estudio y la elaboración del manuscrito, lo que puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

La edad cronológica del niño al inicio de la temporada del VSR es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa por VSR (Boyce et al. 2000; Rossi et al. 2007). La evidencia disponible reporta que las tasas de hospitalizaciones por VSR son mayores en niños con edades menores de seis meses y disminuyen con el incremento de la edad (Boyce et al. 2000; Rossi et al. 2007). Incluso existen estudios que señalan que tener una edad menor de tres meses incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad severa por VSR (Zhang et al. 2014). Teniendo en cuenta a la edad como factor de riesgo, es probable que las diferencias del efecto de palivizumab

en la incidencia de hospitalizaciones por VSR entre los subgrupos de niños prematuros sin DBP y con seis meses o menos de edad, y niños con DBP menores de dos años, también pueda deberse a las diferencias en las edades de los pacientes de cada subgrupo. Esto quiere decir que la edad del paciente también es un factor a considerar; además del antecedente de prematuridad o el diagnóstico de DBP.



En relación con los resultados de mortalidad del ECA fase III IMPACT, que no mostraron diferencias entre el grupo de palivizumab y placebo, esto pudo deberse a la baja tasa de mortalidad reportada en países desarrollados. Gran parte de los participantes del ECA fase III IMPACT fueron enrolados en Estados Unidos (85 %), país desarrollado, donde se han reportado tasas de casos fatales por VSR en niños prematuros del 1.0 % (Stein et al. 2017) y en niños con edades menores a 52 semanas la tasa fue de 0.9 % (Geoghegan et al. 2017). De esta manera, para encontrar diferencias en la mortalidad entre el uso de palivizumab y placebo en pacientes con infecciones por VSR se necesitarían estudios con tamaños de muestra más grandes.



Con respecto al perfil de seguridad de palivizumab, dada la escasa evidencia científica disponible, se revisaron otros estudios que ayuden a caracterizar el perfil de seguridad de palivizumab en pacientes con alto riesgo de enfermedad grave por VSR. A pesar de que se esperan altas tasas de EA en los estudios que analizan palivizumab, porque evalúan niños con problemas de salud subyacentes, se observa que el reporte de EA es similar entre el uso de palivizumab y placebo. En el ECA de fase III, pivotal de palivizumab para su uso en niños con ECC hemodinámicamente significativa, no se observaron diferencias en el reporte de EA entre el grupo de palivizumab y placebo (95.6 % versus 96.5 %; $p=0.477$) (Feltus et al. 2003). Adicionalmente, la evidencia proveniente de estudios de tipo cohorte reporta que la incidencia de eventos adversos serios considerados posiblemente o probablemente relacionados con palivizumab fue de 2.8 por 10,000 pacientes-meses en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR tratados con al menos una dosis de palivizumab (Chen et al. 2015). De esta manera, se observa que el uso de palivizumab no generaría riesgo para los grupos de pacientes con alto riesgo de enfermedad grave causada por el VSR.



Adicionalmente, también se tuvo en cuenta que el desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR, que requiere hospitalización, puede estar relacionado con el desarrollo de morbilidades en el mediano o largo plazo. Existe evidencia que relaciona el desarrollo de bronquiolitis (IATRI comúnmente causada por el VSR) durante el primer año de vida del paciente, con el desarrollo de alergias y asma a los 18 años de edad (Sigurs et al. 2010). Asimismo, una RS señala que el desarrollo de IATRI por VSR en edad temprana es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias transitorias, sibilancias recurrentes, y asma en la primera década de la vida y posiblemente en la adolescencia y la edad adulta (Fauroux et al. 2017).

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) actualmente, no existe tratamiento para la infección por el VSR, por lo que la prevención es crítica para evitar el desarrollo de la enfermedad grave, ii) la población de interés del presente dictamen presenta dos características (DBP y prematuridad) que aumentan significativamente el riesgo de desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR que requiera hospitalización, iii) en EsSalud no se cuenta con una medida profiláctica para prevenir la enfermedad grave causada por el VSR que requiera hospitalización en niños con alto riesgo (vacío terapéutico), iv) en este contexto, si bien, en los resultados del ECA IMPACT, no se observa que palivizumab genere un beneficio en la incidencia de hospitalización por VSR en pacientes con DBP, la población de interés del presente dictamen también es prematura; subgrupo en el que si se observa un beneficio para el paciente, v) aunque la DIGEMID decidió no incluir a palivizumab en el PNUME, por la incertidumbre sobre su efecto en la mortalidad, palivizumab reduce la tasa de hospitalización, desenlace que también es considerado de relevancia clínica para el paciente, vi) no se encontró sustento para lo señalado por el Ministerio de Salud de Chile, sobre la incertidumbre del efecto de palivizumab en la tasa de hospitalización en prematuros con EG menor a 35 semanas con EPC, porque la evidencia analizada (proveniente de un estudio observacional) no evaluó pacientes prematuros con DBP y presenta limitaciones que dificultan la interpretación de sus resultados, vii) la evidencia muestra un perfil de seguridad similar entre palivizumab y placebo en niños con alto riesgo de enfermedad grave por VSR, viii) las GPC recomiendan el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta agosto del 2021, en relación con la eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el VSR, que requiere hospitalización, en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.
- En EsSalud no se cuenta con una medida profiláctica frente al desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR, que requiera hospitalización, para niños con alto riesgo; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de dos GPC (Castaños y Rodríguez 2019; Ralston et al. 2014), dos ETS (Ministerio de Salud de Chile 2017; DIGEMID 2016), y el ECA de fase III IMPACT (The IMPact-RSV Study Group 1998).
- Las guías de Castaños y Rodríguez, y de Ralston et al., coinciden en recomendar la profilaxis con palivizumab en niños con DBP y prematuridad; aunque difieren en el rango de EG del paciente prematuro y el grado de DBP. Ambas guías tomaron en consideración los resultados del ECA IMPACT para emitir sus recomendaciones.
- Las dos ETS, del Ministerio de Salud de Chile y la DIGEMID de Perú, brindan recomendaciones opuestas sobre el uso profiláctico de palivizumab en niños con DBP y prematuridad. El Ministerio de Salud de Chile aprobó la ampliación de uso de palivizumab en pacientes prematuros menores a 36 semanas con patologías o condiciones de riesgo asociadas. En cambio, la DIGEMID de Perú decide no incluir a palivizumab en el PNUME para su uso en neonatos con EG de 29 a 32 semanas con DBP y edad corregida menor o igual a 3 meses al inicio de la profilaxis. Ambas ETS tomaron en cuenta los resultados del ECA IMPACT.
- El ECA IMPACT, evaluó el uso de palivizumab versus placebo en niños prematuros con edad menor o igual a seis meses, y niños con DBP y edad menor o igual a dos años. El ECA reportó la reducción de la incidencia de hospitalizaciones por VSR en los niños que recibieron palivizumab en comparación con placebo; un menor número de ingresos a UCI a favor de palivizumab. No se observaron diferencias en la incidencia de ventilación mecánica, duración de ventilación mecánica, mortalidad y el reporte de EA, entre el uso de placebo y palivizumab.



- El ECA IMPACT (estudio de fase III, doble ciego y pivotal de palivizumab) es el único ECA disponible que evalúa la eficacia comparativa de palivizumab. Las limitaciones del ECA IMPACT afectan la validez y precisión de sus resultados. Tomando en cuenta estas limitaciones, el uso de palivizumab sería eficaz en reducir la incidencia de hospitalización solo en el subgrupo de pacientes de 6 meses de edad o menos y prematuridad (EG menor o igual a 35 semanas).
- El contexto de vacío terapéutico y la evidencia disponible sugieren que el uso de palivizumab podría tener un impacto significativo en la incidencia de hospitalizaciones por VSR en la población objetivo del presente dictamen (pacientes con DBP y antecedente de prematuridad).
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de palivizumab para la prevención de la enfermedad grave causada por el VSR en niños con DBP que hayan recibido tratamiento para la DBP en los últimos seis meses, con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico palivizumab, se recomienda realizar un seguimiento cercano a los pacientes tratados con este medicamento. Los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI-EsSalud, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP, American Academy of Pediatrics. 2019. «AAP Publications Reaffirmed». *Pediatrics* 144 (2). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1767>.
- AAP, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee. 2014a. «Policy Statement: Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection». *Pediatrics* 134 (2): 415-20. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1665>.
- AAP, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee. 2014b. «Technical Report: Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection». *Pediatrics* 134 (2): e620-38. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>.
- ABBVIE. 2016. «SYNAGIS Palivizumab - Inserto basado en Agencia EMA», 1-9.
- ACNP, Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. 2010. «Guía de práctica clínica para bronquiolitis (diagnóstico, tratamiento y prevención) - Guía número 7». <http://portal.neumopediatricacolombia.com/wp-content/uploads/2017/03/Bronquiolitis.pdf>.
- Andabaka, Tea, Jason W Nickerson, Maria Ximena Rojas-Reyes, Juan David Rueda, Vesna Bacic Vrca, y Bruno Barsic. 2013. «Monoclonal Antibody for Reducing the Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children». Editado por Cochrane Acute Respiratory Infections Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, abril. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006602.pub4>.
- Bentley, Anthony, Ivana Filipovic, Katherine Gooch, y Katharina Büsch. 2013. «A Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prophylaxis in Infants in the United Kingdom». *Health Economics Review* 3 (1): 18. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-3-18>.
- Blanken, Maarten O., Maroeska M. Rovers, Jorine M. Molenaar, Pauline L. Winkler-Seinstra, Adam Meijer, Jan L. L. Kimpen, Louis Bont, y Dutch RSV Neonatal Network. 2013. «Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants». *The New England Journal of Medicine* 368 (19): 1791-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.
- Boyce, Thomas G., Beverly G. Mellen, Edward F. Mitchel, Peter F. Wright, y Marie R. Griffin. 2000. «Rates of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection among Children in Medicaid». *The Journal of Pediatrics* 137 (5): 865-70. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.110531>.
- Buckingham, S. C., M. W. Quasney, A. J. Bush, y J. P. DeVincenzo. 2001. «Respiratory Syncytial Virus Infections in the Pediatric Intensive Care Unit: Clinical Characteristics and Risk Factors for Adverse Outcomes». *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2 (4): 318-23. <https://doi.org/10.1097/00130478-200110000-00006>.
- Castañón, Claudio, y Susana Rodríguez. 2019. «GAP 2013: Manejo de la Bronquiolitis - Actualización 2019». https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/Manejo_de_la_Bronquiolitis.pdf.

Checchia, Paul A., Luba Nalysnyk, Ancilla W. Fernandes, Parthiv J. Mahadevia, Yingxin Xu, Kyle Fahrbach, y Robert C. Welliver. 2011. «Mortality and Morbidity among Infants at High Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Receiving Prophylaxis with Palivizumab: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis». *Pediatric Critical Care Medicine* 12 (5): 580-88. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070990>.

Chen, Jinghan Jenny, Parco Chan, Bosco Paes, Ian Mitchell, Abby Li, Krista L. Lanctôt, y CARESS investigators. 2015. «Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention». *PLoS One* 10 (8): e0134711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134711>.

Chidekel, A. S., C. L. Rosen, y A. R. Bazy. 1997. «Rhinovirus Infection Associated with Serious Lower Respiratory Illness in Patients with Bronchopulmonary Dysplasia». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 16 (1): 43-47. <https://doi.org/10.1097/00006454-199701000-00010>.

Chirinos-Saire, Yaquelina, Robert Reyna-García, Emilio Aguilar-Huauya, y Carlos Santillán-Salas. 2021. «Virus respiratorios y características clínico-epidemiológicas en los episodios de infección respiratoria aguda». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 38 (1): 101-7. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6346>.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. 2012. «Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório».

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2016. «Informe técnico palivizumab inyectable». *Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas*. <http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/79371>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dunfield, L, y M Mierzwinski-Urban. 2007. «Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)».

Ehrenkranz, Richard A., Michele C. Walsh, Betty R. Vohr, Alan H. Jobe, Linda L. Wright, Avroy A. Fanaroff, Lisa A. Wrage, Kenneth Poole, y National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 2005. «Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia». *Pediatrics* 116 (6): 1353-60. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0249>.

EMA, European Medicines Agency. 2004a. «SCIENTIFIC DISCUSSION: SYNAGIS». https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf.

EMA, European Medicines Agency. 2004b. «SYNAGIS (PALIVIZUMAB) EMEA EU/1/99/117/002 Approved 2004.» <http://www.emea.europa.eu>.

EMA, European Medicines Agency. 2021. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Synagis». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf.



- Fauroux, Brigitte, Eric A. F. Simões, Paul A. Checchia, Bosco Paes, Josep Figueras-Aloy, Paolo Manzoni, Louis Bont, y Xavier Carbonell-Estrany. 2017. «The Burden and Long-Term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood». *Infectious Diseases and Therapy* 6 (2): 173-97. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4>.
- FDA. 1998. «Statistical Review, MEDI-493 (Palivizumab) Humanized Monoclonal Antibody to RSV F Protein». <https://web.archive.org/web/20161024173556/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113395.pdf>.
- FDA, U.S. Food and Drug Administration. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: SYNAGIS® (PALIVIZUMAB)». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103770s5200lbl.pdf.
- Feltes, Timothy F., Allison K. Cabalka, H. Cody Meissner, Franco M. Piazza, David A. Carlin, Franklin H. Top, Edward M. Connor, Henry M. Sondheimer, y for the Cardiac Synagis Study Group. 2003. «Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease». *The Journal of Pediatrics* 143 (4): 532-40. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00454-2](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00454-2).
- Figueras Aloy, J., y X. Carbonell Estrany. 2010. «Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincital en prematuros de 321 a 350 semanas de gestación». *Anales de Pediatría* 73 (2): 98.e1-98.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.05.026>.
- Frogel, Michael P., Dan L. Stewart, Michael Hoopes, Ancilla W. Fernandes, y Parthiv J. Mahadevia. 2010. «A Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis». *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 16 (1): 46-58. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2010.16.1.46>.
- García-Estépa, Raúl, Carmen Navarro-Palenzuela, Javier Bautista-Paloma, Antonio Romero-Tabares, y Carmen Beltrán-Calvo. 2014. «Efectividad, seguridad y eficiencia del palivizumab en la prevención de la infección por el virus respiratorio sincital en prematuros.» <https://www.aetsa.org/publicacion/efectividad-seguridad-y-eficiencia-del-palivizumab-en-la-prevencion-de-la-infeccion-por-el-virus-respiratorio-sincital-en-prematuros/>.
- Geoghegan, Sarah, Anabella Erviti, Mauricio T. Caballero, Fernando Vallone, Stella M. Zanone, Juan Ves Losada, Alejandra Bianchi, et al. 2017. «Mortality Due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195 (1): 96-103. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0658OC>.
- Geskey, Joseph M., Gary D. Ceneviva, Gretchen L. Brummel, Gavin R. Graff, y Maria-Cristina Javier. 2004. «Administration of the First Dose of Palivizumab Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Infants before Hospital Discharge: What Is the Evidence for Its Benefit?» *Clinical Therapeutics* 26 (12): 2130-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.12.005>.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. 2010. «Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda». https://neumoped.org/wp-content/uploads/2019/05/GPC_bronquiolitis_AIAQS_completa.pdf.

Hall, Caroline B., Geoffrey A. Weinberg, Marika K. Iwane, Aaron K. Blumkin, Kathryn M. Edwards, Mary A. Staat, Peggy Auinger, et al. 2009. «The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children». *New England Journal of Medicine* 360 (6): 588-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>.

Hall, Caroline Breese, Geoffrey A. Weinberg, Aaron K. Blumkin, Kathryn M. Edwards, Mary A. Staat, Andrew F. Schultz, Katherine A. Poehling, et al. 2013. «Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations among Children Less than 24 Months of Age». *Pediatrics* 132 (2): e341-348. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0303>.

Homaira, Nusrat, William Rawlinson, Thomas L. Snelling, y Adam Jaffe. 2014. «Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective». *International Journal of Pediatrics* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/571609>.

Hussman, J. M., K. L. Lanctôt, y B. Paes. 2013. «The Cost Effectiveness of Palivizumab in Congenital Heart Disease: A Review of the Current Evidence». *Journal of Medical Economics* 16 (1): 115-24. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.734886>.

IETSI-EsSalud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2021. «COMPILACION DEL PETITORIO FARMACOLOGICO ESSALUD HASTA RESOLUCIÓN N° 14-2021».

Jobe, Alan H., y Eduardo Bancalari. 2001. «Bronchopulmonary Dysplasia». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (7): 1723-29. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.

Kusuda, Satoshi, Takenobu Koizumi, Takeo Sakai, Masanori Fujimura, Hiroshi Nishida, y Hajime Togari. 2006. «Results of Clinical Surveillance during the Japanese First Palivizumab Season in 2002–2003». *Pediatrics International* 48 (4): 362-68. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02222.x>.

Lacaze-Masmonteil, Thierry, Juergen Seidenberg, Ian Mitchell, Veerle Cossey, Martin Cihar, Michal Csader, Rienk Baarsma, Marques Valido, Paul F. Pollack, y Jessie R. Groothuis. 2003. «Evaluation of the Safety of Palivizumab in the Second Season of Exposure in Young Children at Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection». *Drug Safety* 26 (4): 283-91. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326040-00005>.

Lozano, Rafael, Mohsen Naghavi, Kyle Foreman, Stephen Lim, Kenji Shibuya, Victor Aboyans, Jerry Abraham, et al. 2012. «Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010». *Lancet (London, England)* 380 (9859): 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Ministerio de Salud de Chile. 2017. «Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial». Santiago.

Ministerio de Salud de Chile. 2018. «Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Virus Respiratorio Sincicial». Santiago. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/Virus-Respiratorio-Sincicial-27_09_2018.pdf.



- Ministerio de salud y protección social de Colombia. 2014. «Actualización de la recomendación sobre el uso de Palivizumab, 2013 – 2014». http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnp/Actualizaci%C3%B3n_2013_2014_GPC_Premat.pdf.
- MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».
- Mitchell, Ian, Abby Li, Candice L. Bjornson, Krista L. Lanctot, Bosco A. Paes, y the CARESS Investigators. 2021. «Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis with Palivizumab: 12-Year Observational Study of Usage and Outcomes in Canada». *American Journal of Perinatology*, marzo. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725146>.
- Morris, Shaun K., Biljana Dzolganovski, Joseph Beyene, y Lillian Sung. 2009. «A Meta-Analysis of the Effect of Antibody Therapy for the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection». *BMC Infectious Diseases* 9 (julio): 106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-106>.
- Navas, L., E. Wang, V. de Carvalho, y J. Robinson. 1992. «Improved Outcome of Respiratory Syncytial Virus Infection in a High-Risk Hospitalized Population of Canadian Children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada». *The Journal of Pediatrics* 121 (3): 348-54. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)90000-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)90000-0).
- Null, Donald, Bernard Pollara, Penelope H. Dennehy, Jean Steichen, Pablo J. Sanchez, Laurence B. Givner, David Carlin, Bernard Landry, Franklin H. Top, y Edward Connor. 2005. «Safety and Immunogenicity of Palivizumab (Synagis) Administered for Two Seasons». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (11): 1021-23. <https://doi.org/10.1097/D1.inf.0000183938.33484.bd>.
- O'Brien, Sharon, Meredith L. Borland, Elizabeth Cotterell, David Armstrong, Franz Babl, Paul Bauert, Christine Brabyn, et al. 2019. «Australasian Bronchiolitis Guideline». *Journal of Paediatrics and Child Health* 55 (1): 42-53. <https://doi.org/10.1111/jpc.14104>.
- Ochoa, Theresa J., Rossana Bautista, Carmen Dávila, José Antonio Salazar, Carlos Bazán, Oscar Guerra, Jean Pierre Llanos, Luis López, Alonso Zea-Vera, y Lucie Ecker. 2014. «Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Pre-Mature Infants in Lima, Peru». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 91 (5): 1029-34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0648>.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 2015. «The Uppsala Monitoring Centre Vig Base [En línea]». setiembre de 2015. <http://www.who-umc.org>.
- PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme. 2005. «Subsequent Decisions Not to Recommend». 2005. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/subsequent-decisions/>.
- Ralston, Shawn L., Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner, Brian K. Alverson, Jill E. Baley, Anne M. Gadomski, David W. Johnson, et al. 2014. «Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis». *Pediatrics* 134 (5): e1474-1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>.
- Rossi, Giovanni A., Maria Cristina Medici, Maria Cristina Arcangeletti, Marcello Lanari, Rocco Merolla, Umberto Di Luzio Papparatti, Michela Silvestri, Angela Pistorio, y Carlo Chezzi. 2007. «Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics». *European Journal of Pediatrics* 166 (12): 1267-72. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0418-y>.

- Sáez-Llorens, X., E. Castaño, D. Null, J. Steichen, P. J. Sánchez, O. Ramilo, F. H. Top, y E. Connor. 1998. «Safety and Pharmacokinetics of an Intramuscular Humanized Monoclonal Antibody to Respiratory Syncytial Virus in Premature Infants and Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. The MEDI-493 Study Group». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 17 (9): 787-91. <https://doi.org/10.1097/00006454-199809000-00007>.
- 
- Scheltema, Nienke M., Elisabeth E. Nibbelke, Juliëtte Pouw, Maarten O. Blanken, Maroeska M. Rovers, Christiana A. Naaktgeboren, Natalie I. Mazur, Joanne G. Wildenbeest, Cornelis K. van der Ent, y Louis J. Bont. 2018. «Respiratory Syncytial Virus Prevention and Asthma in Healthy Preterm Infants: A Randomised Controlled Trial». *The Lancet Respiratory Medicine* 6 (4): 257-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30055-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30055-9).
- Shi, Ting, David A. McAllister, Katherine L. O'Brien, Eric A. F. Simoes, Shabir A. Madhi, Bradford D. Gessner, Fernando P. Polack, et al. 2017. «Global, Regional, and National Disease Burden Estimates of Acute Lower Respiratory Infections Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children in 2015: A Systematic Review and Modelling Study». *Lancet (London, England)* 390 (10098): 946-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
- SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2006. «Bronchiolitis in children. A national clinical guideline». http://www.24hmb.com/voimages/web_image/upload/file/20140628/52181403925974306.pdf.
- 
- Sigurs, Nele, Fatma Aljassim, Bengt Kjellman, Paul D. Robinson, Fridrik Sigurbergsson, Ragnar Bjarnason, y Per M. Gustafsson. 2010. «Asthma and Allergy Patterns over 18 Years after Severe RSV Bronchiolitis in the First Year of Life». *Thorax* 65 (12): 1045-52. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121582>.
- Simões, Eric A. F., Louis Bont, Paolo Manzoni, Brigitte Fauroux, Bosco Paes, Josep Figueras-Aloy, Paul A. Checchia, y Xavier Carbonell-Estrany. 2018. «Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children». *Infectious Diseases and Therapy* 7 (1): 87-120. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0188-z>.
- Simon, Arne, Roland A. Ammann, Anja Wilkesmann, Anna M. Eis-Hübinger, Oliver Schildgen, Edda Weimann, Hans U. Peltner, et al. 2007. «Respiratory Syncytial Virus Infection in 406 Hospitalized Premature Infants: Results from a Prospective German Multicentre Database». *European Journal of Pediatrics* 166 (12): 1273-83. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0426-y>.
- 
- Sinkin, R. A., C. Cox, y D. L. Phelps. 1990. «Predicting Risk for Bronchopulmonary Dysplasia: Selection Criteria for Clinical Trials». *Pediatrics* 86 (5): 728-36.
- Stein, Renato T., Louis J. Bont, Heather Zar, Fernando P. Polack, Caroline Park, Ami Claxton, Gerald Borok, Yekaterina Butylkova, y Colleen Wegzyn. 2017. «Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis». *Pediatric Pulmonology* 52 (4): 556-69. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>.
- Stevens, Timothy P., Robert A. Sinkin, Caroline B. Hall, William M. Maniscalco, y Kenneth M. McConnochie. 2000. «Respiratory Syncytial Virus and Premature Infants Born at 32 Weeks' Gestation or Earlier: Hospitalization and Economic Implications of Prophylaxis». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 154 (1): 55-61.
- Stoll, Barbara J., Nellie I. Hansen, Edward F. Bell, Seetha Shankaran, Abbot R. Lupton, Michele C. Walsh, Ellen C. Hale, et al. 2010. «Neonatal Outcomes of Extremely

Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network». *Pediatrics* 126 (3): 443-56. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>.

Subramanian, KN, LE Weisman, T Rhodes, R Ariagno, PJ Sánchez, PJ Sánchez, LB Givner, et al. 1998. «Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of a Humanized Monoclonal Antibody to Respiratory Syncytial Virus in Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. MEDI-493 Study Group». *The Pediatric Infectious Disease Journal. Pediatr Infect Dis J.* febrero de 1998. <https://doi.org/10.1097/00006454-199802000-00006>.

Suresh, G. 1999. «Impact-RSV Study Group Report». *Pediatrics* 104 (4 Pt 1): 993-author reply 995. <https://doi.org/10.1542/peds.104.4.993>.

Tavsu, Ismail, Tugba Gursoy, Sukriye Dirman, Nazan Erbil, y Fahri Ovali. 2014. «Palivizumab Prophylaxis: Does It Have Any Influence on the Growth and Development of the Infants?». *American Journal of Perinatology* 31 (8): 667-72. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356485>.

The Impact-RSV Study Group. 1998. «Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants.» *Pediatrics* 102 (3 Pt 1): 531-37.

The PREVENT Study Group. 1997. «Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis». *PEDIATRICS* 99 (1): 93-99. <https://doi.org/10.1542/peds.99.1.93>.

Thorburn, K. 2009. «Pre-Existing Disease Is Associated with a Significantly Higher Risk of Death in Severe Respiratory Syncytial Virus Infection». *Archives of Disease in Childhood* 94 (2): 99-103. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.139188>.

Tsolia, M. N., D. Kafetzis, K. Danelatou, H. Astral, K. Kallergi, P. Spyridis, y Th E. Karpathios. 2003. «Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Hospitalized Infants in Greece». *European Journal of Epidemiology* 18 (1): 55-61. <https://doi.org/10.1023/a:1022556215190>.

Wang, E. E., B. J. Law, y D. Stephens. 1995. «Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) Prospective Study of Risk Factors and Outcomes in Patients Hospitalized with Respiratory Syncytial Viral Lower Respiratory Tract Infection». *The Journal of Pediatrics* 126 (2): 212-19. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70547-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70547-3).

Wegzyn, Colleen, Lim Kai Toh, Gerard Notario, Sophie Biguenet, Kristina Unnebrink, Caroline Park, Doris Makari, y Michael Norton. 2014. «Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review». *Infectious Diseases and Therapy* 3 (2): 133-58. <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0046-6>.

Wright, Melvin, y Giovanni Piedimonte. 2010. «Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future - Wright - 2011 - Pediatric Pulmonology - Wiley Online Library». 2010. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.21377>.

Zhang, Xiao-Bo, Li-Juan Liu, Li-Ling Qian, Gao-Li Jiang, Chuan-Kai Wang, Pin Jia, Peng Shi, Jin Xu, y Li-Bo Wang. 2014. «Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Infants». *World Journal of Pediatrics* 10 (4): 360-64. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0513-x>.

IX. ANEXO

ANEXO N°1. Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir una dosis mensual de palivizumab 15 mg/kg, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnostico/ condición de salud	Paciente pediátrico con displasia broncopulmonar con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.
Grupo etario	Hasta los 12 meses de edad
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Cuatro dosis (una por mes)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento*	Se deben cumplir los siguientes criterios: - Antecedente de edad gestacional menor o igual a 29 semanas. - Diagnóstico de displasia broncopulmonar (cuando el paciente es dependiente de oxígeno por más de 28 días de vida). - Haber recibido tratamiento para la displasia broncopulmonar (oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los últimos seis meses. - Sin sintomatología de infección respiratoria.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento* con el Anexo N°07	Se debe enviar un informe al término de la administración, adjuntando la siguiente información - Reporte de sospecha de reacciones adversas (de corresponder).
Criterios para la suspensión del medicamento	- Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia correspondiente**

* El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

** El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia; todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002- IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

Nota: El médico solicitante debe ser un médico neonatólogo de los establecimientos de salud, a partir del nivel III, con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 06 de agosto del 2021	Resultado
Estrategia	#1 Infant. Low Birth Weight[Mesh] OR Low Birth[tiab] OR Low Weight[tiab] OR Premature Birth[Mesh] OR Preterm[tiab] OR Premature*[tiab] OR Pre-Term[tiab]	241,515
	#2 Palivizumab[Mesh] OR MEDI 493[tiab] OR Palivizumab[tiab] OR Synagis[tiab]	1,181
	#3 Respiratory Syncytial Virus, Human[Mesh] OR Respiratory Syncytial Virus Infections[Mesh] OR Syncytial[tiab] OR RSV[tiab]	23,471
	#4 #1 AND #2 AND #3	381

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 06 de agosto del 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees	49
	#2 "MEDI 493":ti,ab,kw	34
	#3 Palivizumab:ti,ab,kw	141
	#4 Synagis:ti,ab,kw	30
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	168
	#6 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees	58
	#7 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all trees	262
	#8 Syncytial:ti,ab,kw	1038
	#9 RSV:ti,ab,kw	910
	#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9	1253
	#11 MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees	2250
	#12 "Low Birth":ti,ab,kw	9957
	#13 "Low Weight":ti,ab,kw	30620
	#14 MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	1590
	#15 Preterm:ti,ab,kw	14433
	#16 Premature*:ti,ab,kw	21403
	#17 Pre-Mature*:ti,ab,kw	19
	#18 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	57785
	#19 #5 AND #10 AND #18	59

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 06 de agosto del 2021	Resultado
Estrategia	#1 (MH Palivizumab OR Palivizumab OR Synagis) AND (MH Respiratory Syncytial Virus, Human OR MH Respiratory Syncytial Virus Infections OR Syncytial OR RSV OR Sincicial) [Words]	32