



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 027-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE
LA ENFERMEDAD GRAVE CAUSADA POR EL VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL EN NIÑOS NACIDOS A LAS 35 SEMANAS O MENOS DE
GESTACIÓN Y MENORES DE 6 MESES DE EDAD AL INICIO DE LA
ESTACIÓN DE RIESGO DE INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIO
SINCITAL**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

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

Diciembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillan – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

- Jenny Roxana Prudencio Gamio, médica especialista en neumología pediátrica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento 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 respiratorio sincicial en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de palivizumab en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincicial en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Eliana Núñez Mora y la Dra. Jenny Roxana Prudencio Gamio, médicas especialistas del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico palivizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según las especialistas, esta tecnología ofrecería al paciente un beneficio en términos de hospitalización, requerimiento de oxígeno suplementario, mejoras en el puntaje de infecciones de las vías respiratorias inferiores (LRI)¹ e ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

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 neumología pediátrica, Jenny Roxana Prudencio Gamio, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial ¹
Intervención	Palivizumab ²
Comparador	Placebo
Desenlace	Mortalidad

¹Escala clínica que mide la severidad del cuadro, utilizando parámetros como frecuencia respiratoria y cardiaca, esfuerzo respiratorio, intensidad de las sibilancias y oxigenación.

	Calidad de vida Eventos adversos Incidencia de infección por virus respiratorio sincital que requiere hospitalización Duración de ventilación mecánica asistida Ingreso a unidad de cuidados intensivos
--	---

¹ En las estaciones de otoño-invierno (basado en los reportes del CDC Perú desde el 2020 hasta el 2024) o de acuerdo con la epidemiología local.

² Para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincital, por vía intramuscular y en una dosis de 15 mg/ kg de peso al mes durante los periodos previstos en que exista riesgo de infección por virus respiratorio sincital.

II. ASPECTOS GENERALES

El virus respiratorio sincital (VRS) es uno de los patógenos virales más importantes asociados a infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI) en niños menores de 5 años (Shi et al., 2017). Dentro de los grupos con mayor riesgo de enfermedad grave asociada al VRS, se encuentra el grupo de infantes prematuros (Resch 2014). A nivel mundial, se estima que el 25 % de las hospitalizaciones por VRS ocurren en infantes prematuros (Wang, Zhang, et al., 2024). En Perú, en un estudio realizado en infantes prematuros de cuatro hospitales de Lima durante el 2009 y 2010, se reportó que la incidencia de hospitalizaciones por VRS fue de 116.2 por 1000 niños-años (Ochoa et al., 2014).

Se conoce que el riesgo de IATRI y la subsecuente hospitalización por el VRS tienen una relación inversa con el edad gestacional y la edad cronológica al momento de la infección (Abeyasinghe et al. 2017; Shi et al., 2015). A nivel global, se ha reportado que en niños con edad cronológica de 0 a 6 meses la tasa de hospitalización por VRS es de 20.2 por 1000 niños-año; mientras que, en aquellos con edad de 6 a 12 meses la tasa es de 10.0 por 1000 niños-año (Li et al., 2019). Asimismo, en un estudio realizado en Estados Unidos se reporta que los niños prematuros con edad gestacional menor de 29 semanas tienen tres veces más riesgo de hospitalización asociada a VRS que los niños nacidos a término (RR: 3.32; IC 95 %: 2.62 a 4.06) (Curns et al., 2024). Los infantes prematuros son vulnerables a las IATRI asociadas a VRS y a la enfermedad grave debido a que tienen un sistema inmunológico inmaduro, vías respiratorias más pequeñas, transferencia de anticuerpos maternos disminuida, y el alto riesgo de displasia broncopulmonar en comparación con los infantes a término (Rietveld et al. 2006; De Sierra et al., 1993).

La estación de riesgo de infección por VSR difiere de acuerdo con las condiciones meteorológicas de las regiones. En Perú, no se ha podido definir una estación de riesgo clara del VRS, probablemente por la diversidad geográfica de nuestro país y los diferentes eventos climáticos que nos afectan anualmente. A pesar de esto, en un estudio realizado

durante el 2009 y 2010 se observó una gran cantidad de casos de infección por el VSR durante los meses de octubre y abril (Ochoa et al., 2014). Por su parte, en un estudio realizado durante el 2015 y 2021 se observaron picos de infección por el VRS durante los meses de mayo a julio (Ramírez-Soto, Ortega-Cáceres, y Garay-Uribe 2022). Según los reportes de Ministerio de Salud de Perú, durante el 2023 se observó un mayor reporte de casos confirmados de infección por el VSR durante los meses de abril a junio que corresponden a las estaciones de otoño e invierno (CDC 2023).

Actualmente, no existe un tratamiento específico para el tratamiento de las infecciones por el VRS; sin embargo, en los últimos años se han desarrollado estrategias de prevención que toman gran importancia; especialmente, en los grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por el VSR. El Palivizumab es un anticuerpo monoclonal que está indicado para prevenir el desarrollo de enfermedad grave, que requiera hospitalización, causada por el VRS en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (DIGEMID 2023).

En relación con las autorizaciones de comercialización del palivizumab, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó palivizumab el 19 de junio de 1998 para la prevención de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior por el VRS en pacientes pediátricos (FDA 2017). De igual forma, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) el 13 de agosto de 1999 dio la autorización de comercialización de palivizumab para la prevención de enfermedad seria del tracto respiratorio inferior que requiere hospitalización causada por el VRS (EMA 2023).

En el Perú, palivizumab 100 mg/ml cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de SYNAGIS® descritos en la Tabla 2. El palivizumab se encuentra aprobado para su comercialización en el país por DIGEMID para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: i) Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS; ii) Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses; iii) Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (DIGEMID 2023). La dosis recomendada del palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS. El palivizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022); pero, ha sido aprobado para su uso fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes pediátricos con

displasia broncopulmonar con antecedente de haber nacido a las 29 semanas o menos de gestación.

Tabla 2. Registro sanitario y costos de palivizumab

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/)	Costo por estación de riesgo ^{*(S/)}
SYNAGIS 100 mg/ml	BE01092	ASTRAZENE CA PERU S.A.	Caja de cartón contiene 01 vial de vidrio incoloro con polvo liofilizado para inyección más una ampolla de vidrio incoloro	2,413.69 [†]	12,068.45

[†] Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 02 de octubre del 2024.

^{*} Teniendo en cuenta un esquema de tratamiento de una dosis mensual de 15 mg/kg por cinco meses para un paciente de 1250 gramos, y considerando que solo se puede aplicar una dosis por vial.

En el contexto de EsSalud, no se cuenta con una medida profiláctica frente al desarrollo de enfermedad grave causada por el VRS en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial. 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 VRS 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, en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincicial en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en Google, las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y sociedades especializadas en cardiología, 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)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians (ACP): Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network (GIN)* 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 que aún no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: 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) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final de los estudios.

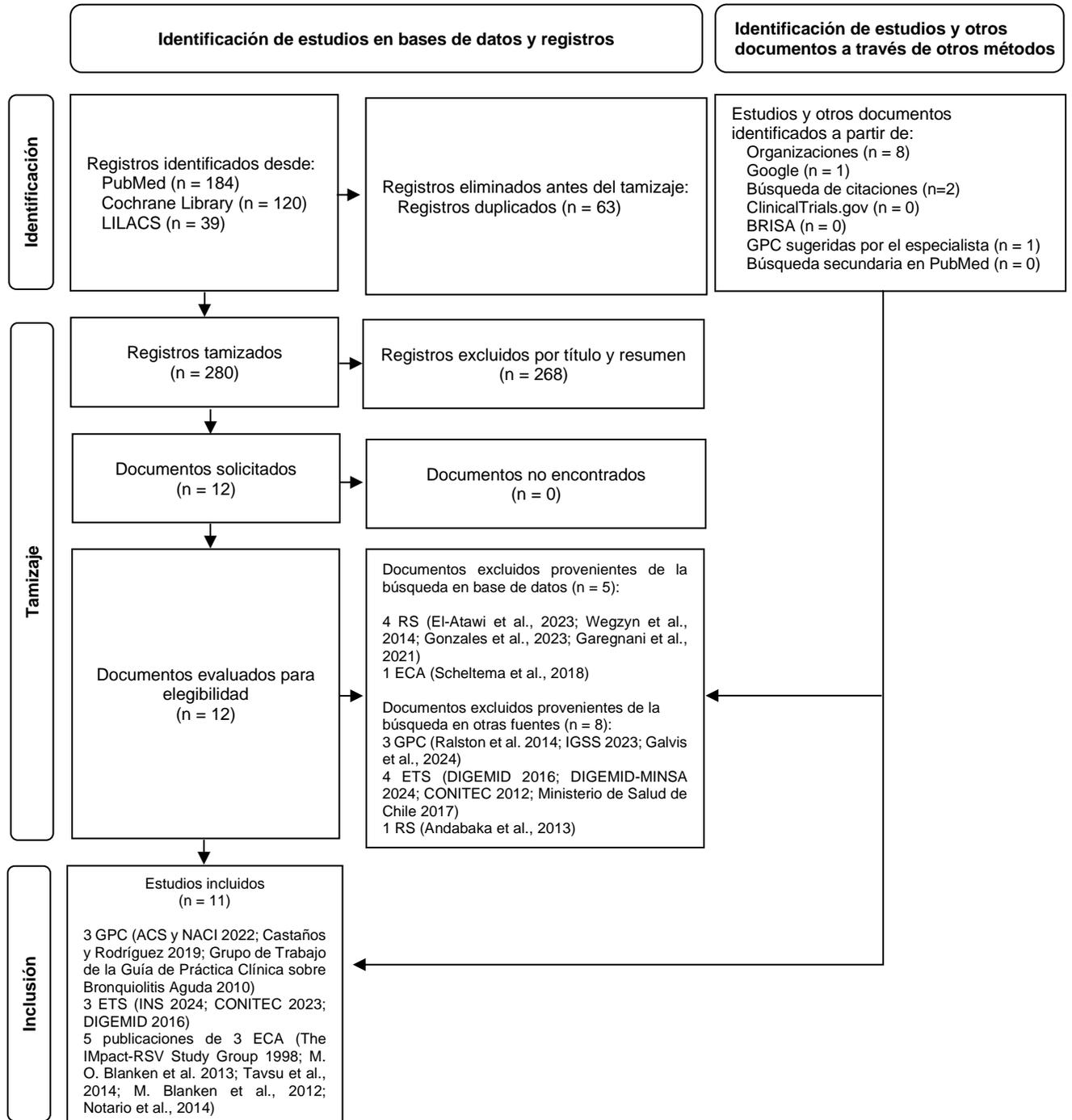
La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*; para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB) de Cochrane*; y para los estudios no aleatorizados, la herramienta *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions (ROBINS-I)*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas.

Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

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; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; WHO: *World Health Organization*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron tres GPC elaboradas por *The Advisory Committee Statement (ACS)* y *The National Advisory Committee on Immunization (NACI)* de Canadá (ACS y NACI 2022), Castaños y Rodríguez para Argentina (Castaños y Rodríguez 2019), y el grupo de trabajo de la GPC sobre bronquiolitis aguda (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda 2010); tres ETS del Instituto Nacional de Salud del Perú (INS 2024), el Comité Nacional de Incorporación de Tecnología (CONITEC 2023) y de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID 2016); y tres ECA, el ECA IMPACT pivotal de palivizumab (The IMPact-RSV Study Group 1998), el ECA MAKI (M. O. Blanken et al., 2013) y el ECA de Tavsú et al. (Tavsú et al., 2014). Adicionalmente, se incluyeron dos publicaciones adicionales del ECA IMPACT, correspondiente a un análisis post-hoc (Notario et al., 2014), y del ECA MAKI, que presentaba el protocolo del estudio (M. Blanken et al., 2012). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En general, las GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España y de la ACS/NACI coinciden en recomendar el uso de palivizumab como medida profiláctica en infantes prematuros con edad gestacional de hasta 32 semanas; pero, difieren en la edad cronológica que deben tener los infantes. La GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España recomienda palivizumab, al inicio de la estación de riesgo del VRS o cuando son dados de alta durante ésta, en: i) prematuros con edad gestacional menor o igual a 28.6 semanas con edad cronológica menor o igual a 12 meses y ii) en prematuros con edad gestacional de entre 29.0 y 32.0 semanas con edad cronológica menor o igual a 6 meses. Esta recomendación se realizó con el más alto grado de recomendación (nivel A²) y se basó, principalmente, en evidencia proveniente de GPC y de una RS considerada de alta calidad³. Por su parte, la GPC de la ACS/NACI recomienda palivizumab al inicio o durante la estación de riesgo del VRS en i) prematuros con edad gestacional menor a 30 semanas y 0 días, y edad cronológica menor de 6 meses y en ii) prematuros con edad gestacional de entre 30 a 32 semanas y 6 días y edad cronológica menor a 3 meses solo si tienen alto riesgo de exposición al VRS por asistir a guarderías o por la presencia de otro niño o niños en edad preescolar en el hogar. Ambas recomendaciones de la ACS/NACI difieren en el grado de recomendación y de evidencia, la primera se realizó con el más alto nivel de recomendación (fuerte⁴) y evidencia de alta calidad (nivel B⁵); mientras que, la segunda fue discrecional⁶ y

² Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

³ 1+, Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.

⁴ Las ventajas conocidas/anticipadas superan las desventajas conocidas/anticipadas.

⁵ NACI concluye que existe evidencia suficiente para recomendar la inmunización.

⁶ Las ventajas conocidas/anticipadas estrechamente equilibradas con las desventajas conocidas/anticipadas.

se basó en evidencia graduada con el más bajo nivel de evidencia (nivel I⁷). En cambio, la GPC de Castaños & Rodríguez recomienda palivizumab en prematuros con edad gestacional menor a 32 semanas o con peso al nacer menor de 1500 gr con edad cronológica menor o igual a 6 meses de edad cronológica al inicio de la temporada de administración del anticuerpo. Esta recomendación se realizó con el más alto grado de recomendación (fuerte⁸) y de evidencia (alta⁹).

En relación con el grupo de infantes prematuros con edad gestacional mayor de 32 semanas, las GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España y de la ACS/NACI difieren en sus recomendaciones de uso de palivizumab; mientras que, la GPC de Castaños & Rodríguez no emite ninguna recomendación para este grupo de prematuros. La GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España recomienda palivizumab, al inicio de la estación de riesgo del VRS o cuando los niños son dados de alta durante la estación de riesgo del VRS, en i) prematuros con edad gestacional de entre 32.1 y 35.0 semanas y edad cronológica menor de 6 meses solo si presentan dos o más factores de riesgo para sufrir hospitalización por infección VRS: edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación, ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses (por indicación médica), tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años), asistencia a guardería, antecedentes familiares de sibilancias condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas) o malformaciones de vías aéreas o enfermedad neuromuscular. Esta recomendación al igual que la anterior descrita, se realizó con el más alto grado de recomendación (nivel A¹⁰) y se basó, principalmente, en evidencia proveniente de GPC y de una RS considerada de alta calidad¹¹. En contraste, la GPC de ACS/NACI no recomienda el uso de palivizumab en infantes sanos con edad gestacional mayor o igual de 33 semanas y 0 días. Esta recomendación se realizó con el más alto nivel de recomendación (fuerte¹²) y se basó en evidencia de baja calidad (nivel C¹³).

Las tres GPC, de la ACS/NACI, del Ministerio de Sanidad y Política Social de España y de Castaños & Rodríguez, 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. Por su parte, dentro de la evidencia analizada por la GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España se menciona a una RS realizada por la Sociedad Americana de Pediatría (AAP) de alto nivel de evidencia¹⁴ (American Academy

⁷ NACI concluye que no existe suficiente evidencia (en cantidad y/o calidad) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores pueden influir en la toma de decisión.

⁸ Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.

⁹ Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.

¹⁰ Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

¹¹ 1+, Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.

¹² Las ventajas conocidas/anticipadas superan las desventajas conocidas/anticipadas

¹³ Evidencia necesaria para hacer la recomendación en contra.

¹⁴ 1+, Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.

of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn 2003) que analizó el ECA IMPACT; una revisión que emite recomendaciones por consenso de bajo nivel de evidencia¹⁵ (Figueras Aloy et al., 2008); un estudio descriptivo que analizó el uso de palivizumab con ribavirina de bajo nivel de evidencia¹⁶ (Chávez-Bueno et al., 2007); y tres GPC (Bronchiolitis Guideline Team y Cincinnati Children's Hospital Medical Center 2006; SIGN 2006; Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis 2006)

En la GPC de la ACS/NACI la evidencia provino de una RS con MA de calidad media (Checchia et al., 2011); cuatro ECA, valorados por los autores como de buena calidad (Notario et al., 2014; The IMPact-RSV Study Group 1998) y de calidad media (Tavsu et al., 2014; M. O. Blanken et al. 2013); seis estudios observacionales valorados como de buena calidad (Wegner et al., 2004), de calidad media (Farber et al., 2016; Winterstein et al., 2013; Chi et al., 2014) y de baja calidad (Grimaldi et al., 2007; Mitchell et al., 2006); y un estudio de tipo caso-control de calidad media (Anderson et al. 2017). Luego de analizar estos estudios, los autores señalaron que existía evidencia de buena calidad que mostraba que palivizumab es eficaz en la reducción de las tasas de hospitalización por el VRS en un 38-80 % en niños prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas; pero que la evidencia sobre el efecto de palivizumab en la reducción de las tasas de hospitalización por VRS en infantes con edad gestacional de entre 32 a 35 semanas es conflictiva. Esto último se debió a que, de la evidencia analizada, dos ECA y un estudio observacional mostraron una reducción en las tasas de hospitalización por VRS del 55 % al 82 % y de 55 % a favor de palivizumab; pero, hubo tres estudios observacionales que no mostraron un efecto significativo a favor de palivizumab en el grupo con edad gestacional de entre 32 a 35 semanas. Basados en toda la evidencia analizada, la ACS/NACI consideró que la evidencia parece apoyar el efecto de palivizumab en la reducción de la hospitalización por el VRS; sin embargo, el nivel de prematuridad en el cual palivizumab es más efectivo aún no es claro. Todo esto podría explicar porque emitieron una recomendación en contra del uso de palivizumab en infantes sanos con edad gestacional mayor o igual de 33 semanas y 0 días. Es relevante mencionar, que para fines de la presente evaluación la evidencia proveniente de estudios observacionales no es considerada relevante para la toma de decisión, debido a que este tipo de estudios no permite establecer una relación causal entre la intervención y el desenlace. Asimismo, en relación con la mortalidad, la ACS/NACI consideró que la evidencia, proveniente solo de una RS con MA (Checchia et al., 2011), mostró que el riesgo de mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente en el grupo con edad gestacional menor o igual a 32 semanas; mientras que, en el grupo de 32 a 35 semanas la diferencia no fue estadísticamente significativa, en comparación con placebo o no recibir ninguna intervención; no obstante, señala que estos resultados podían deberse a la falta

¹⁵ 4, Opinión de expertos.

¹⁶ 3, Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

de poder estadístico para detectar diferencias en el grupo menos prematuro. Los autores de la GPC de la ACS/NACI también tomaron en cuenta la evidencia disponible para los desenlaces de sibilancias recurrentes y de asma atópico, y de parámetros de crecimiento, desenlaces que no son objeto de la presente evaluación. Asimismo, también tomaron en cuenta estudios que analizaron la epidemiología de las infecciones por VRS. Basados en la evidencia proveniente de estos estudios, la GPC de la ACS/NACI decide recomendar el uso de palivizumab en niños con edad gestacional de hasta 32 semanas y no recomendar el uso de palivizumab en niños con edad gestacional de 33 semanas a más.

En la evaluación de calidad metodológica de las GPC analizadas, se advierten limitaciones que afectan la confianza en sus recomendaciones. En las GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social y de la ACS/NACI, a diferencia de la GPC de Castaños & Rodríguez, no se indica el proceso de actualización de la guía. En la GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social no se presenta la estrategia de búsqueda empleada, ni se indican con claridad las fortalezas ni limitaciones de la evidencia empleada para emitir sus recomendaciones. En comparación con las otras guías, en la guía de Castaños & Rodríguez 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 una edad gestacional menor a 32 semanas; sin embargo, la evidencia proveniente del ECA IMPACT se enfoca en pacientes nacidos a una edad gestacional de hasta 35 semanas. En otras palabras, el límite de edad gestacional de la recomendación no coincide con los límites de edad de las poblaciones evaluadas en el ECA IMPACT. Además, los autores de esta GPC no detallan si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada, lo que genera dudas sobre las razones de los autores para emitir la recomendación. Por otro lado, a diferencia de la guía del Ministerio de Sanidad y Política Social, en las guías de la ACS/NACI y de Castaños & Rodríguez no se brinda información sobre el conflicto de interés de los autores; 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.

Las ETS elaboradas por el CONITEC y la DIGEMID del Perú coinciden en no recomendar la incorporación de palivizumab. El CONITEC no recomienda la incorporación de palivizumab al sistema de salud de Brasil para la prevención de infección por VRS en prematuros con edad gestacional de entre 29 a 31 semanas y 6 días. Es relevante mencionar que en el 2012 el CONITEC aprobó la incorporación de palivizumab para la prevención de la infección por el VRS en prematuros con edad gestacional menor o igual a 28 semanas, condicionada a la elaboración de un protocolo de uso de palivizumab y a la reducción del precio (CONITEC 2012). Para emitir su recomendación el CONITEC analizó evidencia que evaluó el uso de palivizumab en comparación con placebo o la no intervención en prematuros con edad gestacional de 29 a 31 semanas y seis días y edad

cronológica de hasta seis meses. La evidencia provino de dos ECA, IMPACT (Notario et al., 2014; The Impact-RSV Study Group 1998), considerado por la CONITEC con riesgo de sesgo bajo, y de Tavsú et al. (Tavsú et al., 2014) considerado por la CONITEC como con algunas preocupaciones porque hubo incertidumbre sobre el proceso de aleatorización. El CONITEC señaló que sólo el análisis post-hoc del ECA IMPACT fue el único estudio que brindó evidencia específica para el subgrupo de la evaluación (Notario et al., 2014), y que no se encontraron datos de seguridad para dicho subgrupo.

El CONITEC tomó en consideración que el análisis post-hoc del ECA IMPACT, mostró una reducción en la tasa de hospitalización por VRS a favor de palivizumab en los subgrupos de prematuros con edad gestacional de 29 a 31 semanas (reducción del riesgo relativo [RRR] de 64.5 % IC 95 %: -64.0 a 95.4; no se señala valor p) y con edad gestacional de 29 a 32 semanas (RRR 79.7 % IC 95 %: 35.7 a 96.9; p < 0.05). Del ECA de Tavsú et al., debido a imprecisiones indentificadas en el cálculo de OR, los autores de la ETS solo valoraron los estimados crudos de la hospitalización por VRS durante el primer (palivizumab 0 versus control 10) y segundo año (palivizumab 0 versus control 10). Al realizar el MA del estudio post-hoc y de Tavsú et al., la CONITEC estimó un OR 0.15 IC 95 %: 0.02 a 1.48 para la reducción de la tasa de hospitalización por el VRS, considerando estos resultados con certeza baja porque el IC cruzó la nulidad. Al analizar estos resultados, el CONITEC señaló que parece existir la probabilidad de un efecto protector con palivizumab; pero, con incertidumbre en el subgrupo de demanda, debido al tamaño de la muestra y al número de eventos. Además, indican que, a pesar del efecto de palivizumab en la reducción de la tasa de hospitalización por VRS, se debe tener en cuenta que la decisión de hospitalizar a un niño con VRS se basa en criterios subjetivos que pueden variar a nivel mundial y regional. El CONITEC también tomó en cuenta que el reporte de EA que fue similar entre los grupos de palivizumab y placebo, y que no se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento en el ECA IMPACT. En el análisis económico, la relación costo-efectividad incremental de palivizumab fue de R\$ 81,238.95 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), con un valor de la relación costo-efectividad incremental (ICER) inferior al umbral establecido por el CONITEC. A pesar de esto, el CONITEC consideró que hubo incertidumbre en el modelo debido a la inclusión de la mortalidad por todas las causas antes de la hospitalización. En el análisis de impacto presupuestario, el CONITEC manifestó que el *market share*¹⁷ podía estar subestimado, porque palivizumab ya había sido incorporado al sistema. Por estas razones, el CONITEC decidió no incorporarlo al sistema de salud de Brasil, incluso después de que, el fabricante decidió ofrecer un descuento del 12% sobre del precio inicial de palivizumab.

¹⁷ Porcentaje total de ventas en la industria generada por una compañía en particular.

La DIGEMID decide no incluir palivizumab en la Lista Complementaria de medicamentos al PNUME, porque el uso profiláctico de este medicamento no reduciría la mortalidad y no sería costo efectivo. En el documento se evalúa el uso de palivizumab para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el VRS que requieren hospitalización en niños con alto riesgo: 1) neonatos nacidos con edad gestacional igual o menor a 28 semanas o con peso al nacer de 1000 g con o sin displasia broncopulmonar (DBP), 2) neonatos con edad gestacional 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. Siendo este último grupo de interés para el presente documento. Para ello, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la información científica, identificando dos GPC (AAP, COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee 2014; Figueras Aloy y Carbonell Estrany 2010), y cuatro estudios clínicos de diversos diseños (Andabaka et al. 2013; Feltes et al., 2003; M. O. Blanken et al., 2013; The IMPact-RSV Study Group 1998). 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. 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 VRS en la patogénesis de las sibilancias durante los primeros años de vida usando palivizumab contra el VRS, se observó una reducción estadísticamente significativa de las sibilancias recurrentes.

La DIGEMID, en relación con la evidencia de seguridad de palivizumab, señala que la RS de Andabaka et al. no reportó diferencias en la proporción de niños con cualquier EA y con EA relacionados con el medicamento entre los grupos de placebo y palivizumab (RR 0.99; IC 95 %: 0.97 – 1.01; RR 1.09; IC 95 %: 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 reacciones adversas al medicamento (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 VRS descritas previamente (Frogel et al., 2010); y los reportes del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la 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*¹⁸, la mínima reducción clínica en las hospitalizaciones por VRS 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 causadas por el VRS 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.

Por su parte, en la ETS del CETS se concluye que los ECA evaluados sugieren una posible eficacia del palivizumab en la prevención de la hospitalización por VRS en infantes prematuros. El CETS evaluó la eficacia y seguridad del palivizumab en recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 35 semanas y edad cronológica menor de 6 meses al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS. Dentro de la evidencia analizada incluyeron tres ECA, MAKI (M. O. Blanken et al., 2013), IMPACT (The IMPact-RSV Study Group 1998) y de Tavsú et al. (Tavsú et al., 2014). El CETS valoró los desenlaces de hospitalización por el VRS, admisión a UCI, mortalidad y eventos adversos. En general, el ECA de Tavsú et al., fue el único ECA que fue considerado con “ciertas preocupaciones” en la evaluación de riesgo de sesgo, el resto de ECA fueron considerados de bajo riesgo. El CETS tomó en consideración que no se reportaron muertes en los ECA, a excepción del ECA IMPACT, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para este desenlace. Para el desenlace de mortalidad, los autores también valoraron los resultados de una RS que presentó la incidencia de mortalidad en dos subgrupos del ECA IMPACT: prematuros con edad gestacional menor a 32 semanas y prematuros de 32 a 35 semanas, donde tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (Checchia et al., 2011). Los tres ECA reportaron una menor incidencia de hospitalización por VRS en el grupo de palivizumab en comparación con placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa incluso en el estudio de Tavsú et al. que tuvo un periodo de seguimiento de dos años. En relación con la admisión a UCI y el reporte de EA, la evidencia proveniente solo del ECA IMPACT, mostró una reducción estadísticamente significativa (1.3 % versus 3.0 %; $p=0.026$) y no diferencias estadísticamente significativas entre el uso de palivizumab versus placebo, respectivamente. Sin embargo, señalaron que la evidencia disponible para los desenlaces de admisión a UCI y reporte de EA no era específica para el subgrupo de niños prematuros sin displasia broncopulmonar, ya que incluyó a toda la población del ECA IMPACT.

¹⁸ *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.

El ECA fase III IMPACT, pivotal de palivizumab, multicéntrico¹⁹, doble ciego, controlado por placebo, 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 VRS en 1502 niños con alto riesgo. En el estudio se incluyeron: 1) niños con edad gestacional 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). Los pacientes fueron aleatorizados, con un sistema de voz interactiva en dos grupos de tratamiento: palivizumab (n = 1002) y placebo (n = 500). Ambos tratamientos fueron aplicados en el mismo volumen vía inyección intramuscular cada 30 días por un total de cinco dosis, y fueron físicamente idénticos. 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. El cálculo del tamaño de muestra del estudio²⁰ 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 VRS, y en el que se observó una reducción de la incidencia de hospitalizaciones del 13.5 % y 41.0 % 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).

El desenlace primario del ECA IMPACT fue la incidencia de hospitalización más la confirmación de infección por el VRS. 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 VRS, 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 VRS en las secreciones respiratorias. Dentro de los desenlaces secundarios se analizó el total de días de hospitalización, la frecuencia y el total de días en UCI y ventilación mecánica, la incidencia de EA, y mortalidad; desenlaces que ayudarían a responder a la pregunta PICO objeto del presente dictamen. En el análisis de eficacia y seguridad, todos los participantes aleatorizados fueron incluidos.

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 63.0 %; p = 0.039). La proporción de niños con edad gestacional menor o igual a 32 semanas fue de 83.4 % en el grupo placebo y 83.8 % en el

¹⁹ El estudio se realizó en 139 centros de Estados Unidos (n=119), Canadá (n=9) y Reino Unido (n=11).

²⁰ Información disponible en una respuesta de los autores del ECA IMPACT a una carta al editor.

grupo palivizumab, y la proporción de niños con edad gestacional mayor de 32 semanas fue de 16.6 % y 16.2 %, respectivamente ($p = 0.834$). El promedio de edad en meses fue de 6.0 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 VRS, y 3.8 % la tuvo en el grupo de palivizumab ($p = 0.111$). Adicionalmente, el 99.0 % 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 94.0 % y 92.0 % de los participantes del grupo placebo y palivizumab recibió las cinco inyecciones de palivizumab, y más del 95.0 % en ambos grupos recibió al menos cuatro inyecciones de palivizumab. Adicionalmente, en un documento de la FDA donde se analizó el ECA IMPACT (FDA 1998), se señala que la proporción de niños con edad cronológica mayor o igual a 6 meses fue de 68.4 % en el grupo placebo y 69.7 % en el grupo de palivizumab, y la proporción de niños con edad cronológica mayor a 6 meses fue de 31.6 % y 30.3 %, respectivamente.

En el total de la población estudiada, el uso de palivizumab profiláctico redujo en un 55.0 % (IC 95 %: 38.0 % - 72.0 %) la incidencia de hospitalizaciones por VRS (incidencia en placebo 10.6 % versus incidencia en palivizumab 4.6 %; $p < 0.001$). En los niños prematuros sin DBP, la reducción fue del 78.0 % (IC 95 %: 66.0 % - 90.0 %; incidencia en placebo 8.1 % versus incidencia en palivizumab 1.8 %; $p < 0.001$). El equipo de IETSI estimó los RR y los IC 95 % para el desenlace principal del estudio (hospitalización por VRS) en el total de niños analizados (RR 0.45; IC 95 %: 0.31 – 0.66) y el subgrupo de niños prematuros sin DBP (RR 0.22; IC 95 %: 0.10 – 0.48). En los subgrupos de niños prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas y de 32 a 35 semanas, también se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de hospitalización por VRS del 47.0 % (solo se presenta el valor $p = 0.003$) y del 80.0 % (solo se presenta el valor $p = 0.002$), respectivamente. Adicionalmente, en un documento de la FDA donde se analizó el ECA IMPACT (FDA 1998), se reporta que en los subgrupos de niños con edad cronológica al inicio del estudio, solo se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de hospitalización por VRS en el grupo de menor o igual a 6 meses (10.2 % [35/342] versus 4.0 % [28/698]; RR 0.39; IC 95 %: 0.25 a 0.63²¹); mientras que, en el grupo de mayor a 6 meses la diferencia no fue estadísticamente significativa (11.4 % [18/158] versus 6.6 % [20/304]; RR 0.58; IC 95 %: 0.31 a 1.06²²).

El número de niños que ingresaron a UCI fue estadísticamente mayor en el grupo placebo comparado con palivizumab (3.0 % 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;

²¹ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 28 35 670 307, level (95)

²² Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 20 18 284 140, level (95)

$p = 0.023$). 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, $p = 0.210$).

En relación con el perfil de seguridad, el total de niños fallecidos fue de cinco (1.0 %) en el grupo placebo y cuatro (0.4 %) en el grupo de palivizumab; pero, 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 VRS. 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 (10.0 % versus 11.0 %). 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 (3.0 % 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 %; $p = 1.000$), sin diferencias estadísticas entre ambos grupos.

En el análisis crítico del ECA IMPACT se observa que, en el estudio se realizaron comparaciones múltiples, en los subgrupos de niños prematuros sin displasia broncopulmonar y niños con displasia broncopulmonar, 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 Bonferroni²³, obteniendo un alfa corregido por multiplicidad de 0.017 para el análisis del desenlace primario del ECA IMPACT. En consecuencia, en el subgrupo de niños prematuros sin DBP se mantendría la diferencia estadísticamente significativa (8.1 % versus 1.8 %; $p < 0.001$). Tomando en cuenta la información descrita en la publicación de Notario et al., que se analiza más adelante, el 97.8 % de los niños de este subgrupo de niños prematuros sin DBP tendría una EG menor o igual a 35 semanas y una edad cronológica menor o igual a 6 meses, ambas características de la población objetivo del presente dictamen. Adicionalmente, también se observó que el ECA IMPACT analiza una muestra de 1502 niños, de los cuales el 83.0 % (1257/1502) tuvo una edad gestacional menor o igual a 32 semanas y solo el 16 % (245/1502) tuvo una edad gestacional mayor a 32 semanas, lo que genera incertidumbre sobre la generalización de los resultados del ECA al grupo con EG mayor a 32 semanas. También se observó que los autores no brindaron los valores del IC 95 % de los estimados reportados, lo que genera incertidumbre sobre la

²³ Método que consiste en dividir el nivel de significancia estadística (alfa) entre el número de comparaciones dos a dos realizadas.

precisión de los resultados. Asimismo, se observó el corto periodo de seguimiento del ECA IMPACT, de 150 días desde la aleatorización (30 días luego de la última dosis programada), considerando que el esquema profiláctico de palivizumab requiere de 5 dosis mensuales, lo que genera incertidumbre sobre el efecto de palivizumab en el largo plazo. De acuerdo con los resultados del ECA IMPACT, el uso profiláctico de palivizumab podría generar un beneficio en términos de la incidencia de hospitalización por VRS en la población objetivo del presente dictamen.

En relación con los desenlaces de admisión a UCI y de ventilación mecánica por infección con el VRS evaluados en todos los participantes del ECA IMPACT, 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 60.0 % de los días en UCI, y el 65.0 % 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 el VRS 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 por infección con el VRS fue de 7 en el grupo de palivizumab y solo uno en el grupo placebo. No obstante, estos resultados sugieren que la necesidad de ventilación mecánica podría ser mayor en los niños que reciben palivizumab, en comparación con aquellos que no reciben esta medida profiláctica. También se observó que ambos desenlaces, de admisión a UCI y de ventilación mecánica, fueron analizados en todos los participantes del ECA IMPACT, es decir no brindan evidencia específica para el subgrupo de prematuros con edad gestacional menor o igual a 35 semanas y edad cronológica menor a seis meses, población objetivo del presente dictamen. 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 el análisis post-hoc del ECA IMPACT, presentado en la publicación de Notario et al., se analizaron 724 infantes sin DBP con edad cronológica igual o menor a 6 meses, 230 infantes en el grupo placebo y 494 en el grupo de palivizumab. Es relevante mencionar que en el ECA IMPACT se incluyeron un total de 740 niños sin DBP, de los cuales 16 no cumplieron con el criterio de edad cronológica igual o menor de 6 meses para poder ser

incluidos en este análisis post-hoc; por lo que, se evaluaron solo 724 infantes en este análisis post-hoc. En este análisis se evaluó la incidencia de hospitalizaciones por VRS en los siguientes grupos de edad gestacional que no fueron mutuamente excluyentes: < 28 (placebo:17 versus palivizumab: 53), < 29 (placebo:40 versus palivizumab: 102), 28 a 31 (placebo:104 versus palivizumab: 220), 29 a 30 (placebo: 53 versus palivizumab: 117), 29 a 31 (placebo: 81 versus palivizumab: 171), 29 a 32 (placebo:117 versus palivizumab: 256), 29 a 33 (placebo: 143 versus palivizumab: 327), 32 a 34 (placebo: 102 versus palivizumab: 204), 32 a 35 (placebo: 109 versus palivizumab: 221), 33 a 34 (placebo: 66 versus palivizumab: 119), y 33 a 35 semanas (placebo: 73 versus palivizumab: 136). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales (sexo, edad, raza, peso y embarazo múltiple) de todos los grupos, a excepción de los grupos de 28 a 31 semanas y de 29 a 31 semanas, donde se observó que un mayor número de infantes provenientes de un embarazo múltiple en el grupo de palivizumab (35.9 % versus 23.1 %; 24.7 % versus 37.4 %).

Los resultados del análisis post-hoc del ECA IMPACT mostraron una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de hospitalización por VRS a favor de palivizumab, en comparación con placebo, en los grupos de 28 a 31 semanas (1.8 % [4/220] versus 6.7 % [7/104]; RR 0.27 IC 95 %: 0.08 a 0.90²⁴), 29 a 32 semanas (1.6 % [4/256] versus 7.7 % [9/117]; RR 0.20 IC 95 %: 0.06 a 0.65²⁵), 29 a 33 semanas (1.8 % [6/327] versus 9.1 % [13/143]; RR 0.20 IC 95 %: 0.08 a 0.52²⁶), 32 a 34 semanas (2.0 % [4/204] versus 10.8 % [11/102]; RR 0.18 IC 95 %: 0.06 a 0.56²⁷), 32 a 35 semanas (1.8% [4/221] versus 10.1 % [11/109]; RR 0.18 IC 95 %: 0.06 a 0.55²⁸) (Notario et al., 2014). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de placebo y palivizumab en los grupos de < 28 semanas (5.9 % [1/17] versus 1.9 % [1/53]; RR 0.32 IC 95 %: 0.21 a 4.86²⁹), < 29 semanas (10.0 % [4/40] versus 2.0 % [2/102]; RR 0.20 IC 95 %: 0.03 a 1.03³⁰), 29 a 30 semanas (1.9 % [1/53] versus 0.0 % [0/117]; RR no hallable), 29 a 31 semanas (4.9 % [4/81] versus 1.8 % [3/171]; RR 0.36 IC 95 %: 0.08 a 1.55³¹), 33 a 34 (9.1 % [6/66] versus 2.5 % [3/119]; RR 0.28 IC 95 %: 0.07 a 1.07³²) y de 33 a 35 semanas (8.2 % [6/73] versus 2.2 % [3/136]; RR 0.27 IC 95 %: 0.27 a 0.07 a 1.04³³). Es relevante mencionar que, por la naturaleza del análisis post hoc, los resultados solo pueden ser considerados exploratorios. La validez interna de los resultados se ve afectada

²⁴ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 4 7 216 97, level (95)

²⁵ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 4 9 252 108, level (95)

²⁶ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 6 13 321 130, level (95)

²⁷ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 4 11 200 91, level (95)

²⁸ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 4 11 217 98, level (95)

²⁹ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 1 1 52 16, level (95)

³⁰ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 2 4 100 36, level (95)

³¹ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 3 4 168 77, level (95)

³² Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 3 6 116 60, level (95)

³³ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, utilizando el comando csi 3 6 133 67, level (95)

por el rompimiento de la aleatorización inicial del ECA, el número reducido de participantes y de eventos en los subgrupos, y la posible falta de poder estadístico para hallar diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones realizadas.

La información presentada en la publicación del análisis post-hoc del ECA IMPACT, permitió determinar el número de niños analizados y el número de eventos de hospitalización por VRS por cada mes de edad gestacional, a excepción de los niños con edad gestacional de 29 y 30 meses. Así, se determinó que del total de niños con edad gestacional menor o igual a 35 semanas y edad cronológica menor o igual a 6 meses analizados en el estudio post-hoc, el 9.67 % (70/724) tuvo edad gestacional menor o igual a 27 semanas, el 9.94 % (72/724) tuvo 28 semanas, el 23.48 % (72/724) tuvo entre 29 a 30 semanas, 11.33 % (82/724) tuvo 31 semanas, 16.71 % (121/724) tuvo 32 semanas, 13.40 % (97/724) tuvo 33 semanas, 12.15 % (88/724) tuvo 34 semanas, y 3.31 % (24/724) tuvo 35 semanas. El número de eventos de hospitalización por VRS en cada mes de edad gestacional fue de 2 (placebo: 1 versus palivizumab: 1) en los niños con edad gestacional menor o igual a 27 semanas, 4 (placebo: 3 versus palivizumab: 1) en aquellos con 28 semanas, 1 (placebo: 1 versus palivizumab: 0) en aquellos de entre 29 a 30 semanas, 6 (placebo: 3 versus palivizumab: 3) en aquellos con 31 semanas, 6 (placebo: 5 versus palivizumab: 1) en aquellos con 32 semanas, 6 (placebo: 4 versus palivizumab: 2) en aquellos con 33 semanas, 3 (placebo: 2 versus palivizumab: 1) en aquellos con 34 semanas y 0 (placebo: 0 versus palivizumab: 0) en aquellos con 35 semanas. Tomando en cuenta esta información, se observa que la representatividad de los niños con edad gestacional de 35 semanas es limitada, debido a que solo el 3.31 % de los niños evaluados tuvo esta edad gestacional; lo que genera incertidumbre sobre la extrapolación de los resultados reportados a este subgrupo. Además, en este subgrupo no se observaron eventos de hospitalización por VRS en el grupo placebo ni en el grupo de palivizumab, lo que podría sugerir que la no diferencia en la incidencia de hospitalización reportada se debe a la falta de poder estadístico en este subgrupo de niños con edad gestacional de 35 semanas.

Con respecto al ECA MAKI, este fue un ensayo clínico doble ciego, placebo controlado, que tuvo como objetivo investigar el rol del VRS en la patogénesis de la enfermedad sibilante, utilizando palivizumab contra el VRS en Países Bajos. En el estudio se excluyeron infantes con anomalías cardíacas, síndrome de Down u otros desórdenes congénitos serios y niños con morbilidad de las vías respiratorias antes del inicio de la estación de riesgo de VRS. En este ECA se evaluaron 429 infantes prematuros sanos con edad gestacional de entre 33 a 35 semanas y edad cronológica menor o igual a 6 meses al inicio de la estación de riesgo de VRS. La aleatorización se realizó con una lista de aleatorización y un diseño de bloques permutado, y fue estratificada de acuerdo con la edad gestacional. Los infantes fueron aleatorizados para recibir palivizumab (n = 214) o placebo (n = 215) durante la estación de VRS. El cálculo del tamaño de muestra se basó en la diferencia clínicamente relevante

entre los grupos del promedio de 5 ± 15 días de sibilancia, con lo que se predijo que 226 infantes darían un poder del 90 % para detectar diferencias clínicamente relevantes. El desenlace primario fue el número total de padres que reportaron sibilancias durante el primer año de vida, objetivo no relevante para la presente evaluación. Dentro de los desenlaces secundarios analizados por el ECA MAKI, que ayudarían a responder a la pregunta PICO del presente documento, se encuentran: el número de hospitalizaciones por VRS (confirmado con laboratorio) y el reporte de EA. Los sujetos recibieron un promedio de 4 inyecciones durante la estación de riesgo de VRS en el grupo de palivizumab y placebo. El promedio de seguimiento fue de 10 meses (rango de 0 a 12 meses) en los dos grupos. Todos los análisis se realizaron en todos los pacientes aleatorizados.

Los autores indican que los grupos de palivizumab y placebo del ECA MAKI estuvieron balanceados en relación con la edad gestacional (34 semanas + 3 días versus 34 semanas + 3 días), mes de nacimiento (no se reportan datos), año de inclusión (no se muestran datos), peso al nacer (3394 gr versus 2289 gr), historia familiar de atopia (madre 40.0 % versus 34.0 %; padre 34.0 % versus 37.0 %), presencia de hermanos (44.0 % versus 45.0 %); sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de infantes del sexo masculino (58.0 % versus 44.0 %). Adicionalmente, los grupos estuvieron balanceados en las variables de nacimiento múltiple (19.0 % versus 18.0 %), alimentación con fórmula (27.0 % versus 23.0 %) y leche materna (29.0 % versus 24.0 %), madre fumadora (15.0 % versus 17.0 %), padre fumador (27.0 % versus 29.0 %), edad de la madre (mediana de 31 y rango intercuartílico [RIQ] de 19 a 48 versus 32 [18 a 44]), edad del padre, mascotas (48.0 % versus 49 %), hermanos en guardería (37.0 % versus 40.0 %), asistencia a guardería (48.0 % versus 53.0 %), dosis de palivizumab recibidas (4 [1 a 5] versus 4 ([2 a 5])). Los resultados del ECA MAKI mostraron una reducción estadísticamente significativa del 4.2 % en la incidencia de hospitalización por el VRS en el grupo de palivizumab en comparación con el grupo placebo (5.1 % [11/215] versus 0.9 % [2/214]; RRR: 82 IC 95 %: 18 a 157; $p = 0.01$). Asimismo, el equipo de IETSI halló el RR 0.18 IC 95 %: 0.04 a 0.81; $p = 0.011$. En relación con el perfil de seguridad, los autores consideraron la hospitalización como un EA y no se reportaron muertes durante el estudio.

En el análisis crítico del ECA MAKI se observó que los autores no reportaron los resultados para todos los desenlaces que fueron analizados. En el protocolo del estudio se indica que dentro del plan de análisis se iba a evaluar el efecto de palivizumab en la calidad de vida; sin embargo, no se han reportado dichos resultados, lo que incrementa el sesgo de reporte. Además, en el protocolo se indica que el estudio tenía planeada una duración de seis años; sin embargo, hasta la fecha, solo se han publicado los resultados luego de un año de seguimiento. A esto se suma que, la empresa farmacéutica fabricante de palivizumab financió una parte del estudio, lo que pudo aumentar la probabilidad de sesgo a favor de palivizumab (Lundh et al., 2017). También se debe tener en consideración que este ECA

solo brinda información sobre el efecto de palivizumab en el grupo con edad gestacional de 33 a 35 semanas; y tuvo un periodo de seguimiento más largo que el ECA IMPACT. Los resultados del ECA MAKI sugieren que palivizumab generaría un beneficio en niños con edad gestacional de 33 a 35 semanas, al reducir la incidencia de hospitalización por VRS.

Con respecto al ECA de Tavsü et al. tuvo como objetivo evaluar las tasas de re-hospitalización en 83 infantes prematuros con edad gestacional menor a 32 semanas que reciben palivizumab y su influencia en el crecimiento y desarrollo de estos infantes en Turquía. En el estudio se excluyeron infantes con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita y otros problemas serios además de la prematuridad. En el ECA se incluyeron infantes con edad gestacional de 28 semanas y edad cronológica menor de 12 meses e infantes con edad gestacional de 29 a 32 semanas y edad cronológica menor de 6 meses al inicio de la estación de riesgo de VRS. Los autores indicaron que los infantes fueron aleatorizados en el grupo de palivizumab (n = 41) o en el grupo control (n = 42) durante dos estaciones de riesgo del VRS (2009 a 2010 y 2010 a 2011). Dos infantes del grupo de estudio y uno del grupo control abandonaron el estudio; por lo que, en el estudio se evaluaron 39 infantes en el grupo de estudio y 41 en el grupo control. El grupo de palivizumab recibió una dosis mensual durante una estación de riesgo de infección por el VRS (5 dosis); mientras que en el grupo control no se administró palivizumab. Tres infantes abandonaron el estudio, dos en el grupo de palivizumab y uno en el grupo placebo. En relación con las características basales de los grupos de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad gestacional, peso al nacer, nacimiento por cesárea, sexo, infantes con ventilación mecánica, síndrome de distrés respiratorio y días de hospitalización.

Los resultados del ECA de Tavsü et al. mostraron que la tasa de hospitalización por el VRS fue menor en el grupo de palivizumab, en comparación con el grupo control, durante el primer año (0.0 % [0/39] versus 24.24 % [10/41]; OR: 3.86 IC 95 %: 1.47 a 10.13; p = 0.001) y segundo año (0.0 % [0/39] versus 24.24 % [10/41]; OR: 1.32 IC 95 %: 1.11 a 1.57; p = 0.001). Ningún infante falleció durante el estudio. No se brinda información sobre el perfil de seguridad de palivizumab. En el análisis crítico del estudio de Tavsü et al. se advirtió que no se describió el proceso de aleatorización de los participantes. Además, debido a que los participantes del grupo control no recibieron ninguna intervención, el diseño del ECA fue de etiqueta abierta, es decir que tanto los evaluadores como los padres y niños sabían que estaban recibiendo palivizumab, lo que pudo afectar la decisión de hospitalización. Esto se encuentra en línea con lo indicado en la ETS de CONITEC, donde se señala que la decisión de hospitalización se debe a factores subjetivos.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la población objetivo del presente dictamen, infantes prematuros, representa un grupo con alto riesgo

de desarrollo de enfermedad grave causada por el VRS que requiere hospitalización, ii) en EsSalud no se cuenta con una medida profiláctica para prevenir la enfermedad grave causada por el VRS que requiera hospitalización en infantes con edad gestacional menor o igual a 35 semanas y edad cronológica menor de 6 meses, iii) las tres guías coinciden en recomendar el uso de palivizumab en prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas y de 3 a 6 meses de edad; no obstante, para prematuros con edad gestacional de 33 a 35 semanas las recomendaciones son variables, los niños deben presentar adicionalmente otros factores de riesgo, no se recomienda o no se emite ninguna recomendación; iv) la ETS de CONITEC decidió no incluir a palivizumab en el sistema nacional de Brasil debido a inconsistencias en el análisis económico; sin embargo, estos resultados son contexto específico y no pueden ser extrapolados a la realidad de EsSalud; v) si bien en la ETS de DIGEMID se decidió no incluir a palivizumab al 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) los resultados del ECA IMPACT, muestran que el uso profiláctico de palivizumab, en comparación con placebo, reduce la incidencia de hospitalizaciones asociadas con el VRS en niños con edad gestacional menor o igual a 35 semanas y edad cronológica de 6 meses o menos, vii) asimismo, dos ECA (MAKI y de Tavsú et al) reportaron similares resultados en niños con edad gestacional de 33 a 35 semanas y en menor de 32 semanas, respectivamente, y edad cronológica menor o igual a 6 meses; viii) la evidencia muestra un perfil de seguridad similar entre palivizumab y placebo en niños con alto riesgo de enfermedad grave por VRS.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de palivizumab para la prevención de la enfermedad grave causada por el virus respiratorio sincitial en niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincitial.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAP, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases COIF, y Bronchiolitis Guidelines Committee. 2014. «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>.

Abeyasinghe, Shaun, Andrea V. Margulis, Josephine Mauskopf, y Claire Ainsworth. 2017. «Risk Factors for RSV Hospitalization in Healthy Preterm Infants: A Meta-Analysis». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 36 (7): 696. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001559>.

ACS, Advisory Committee Statement, y National Advisory Committee on Immunization NACI. 2022. «An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants». <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/palivizumab-respiratory-syncytial-virus-infection-infants/palivizumab-resp-infection-infants-eng.pdf>.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. 2003. «Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections». *Pediatrics* 112 (6): 1442-46. <https://doi.org/10.1542/peds.112.6.1442>.

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>.

Anderson, Evan J., Phyllis Carosone-Link, Ram Yogev, Jumi Yi, y Eric A. F. Simões. 2017. «Effectiveness of Palivizumab in High-Risk Infants and Children: A Propensity Score Weighted Regression Analysis». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 36 (8): 699-704. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001533>.

Blanken, Maarten O., Maroeska M. Rovers, Jorine M. Molenaar, Pauline L. Winkler-Seinstra, Adam Meijer, Jan L. L. Kimpen, y Louis Bont. 2013. «Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants». *New England Journal of Medicine* 368 (19): 1791-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.

Blanken, Maarten, Maroeska Rovers, Elisabeth Sanders, y Louis Bont. 2012. «Ethical Considerations and Rationale of the MAKI Trial: A Multicenter Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial into the Preventive Effect of Palivizumab on Recurrent Wheezing Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with a Gestational Age of 33-35 Weeks». *Contemporary Clinical Trials* 33 (6): 1287-92. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.07.010>.

Bronchiolitis Guideline Team y Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2006. «For medical management of Bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode». <https://emergency.med.ufl.edu/files/2013/02/Bronchiolitis-Medical-Management.pdf>.

Castaños, Claudio, y Susana Rodríguez. 2019. «GAP 2013: Manejo de la Bronquiolitis Actualización 2019». https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2015_BQL_actualizada_2019.pdf.

CDC, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2023. «Sala de Situación de la Influenza y otros virus respiratorios (OVR) en el Perú, SE 46 - 2023». Perú. https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/influenza/influenza_202346_20_113151.pdf.

Checchia, Paul A., Luba Nalysnyk, Ancilla W. Fernandes, Parthiv J. Mahadevia, Yingxin Xu, Kyle Fahrbach, y Robert C. Sr 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 | Society of Critical Care Medicine* 12 (5): 580-88. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070990>.

Chi, Hsin, Chyong-Hsin Hsu, Jui-Hsing Chang, Nan-Chang Chiu, Han-Yang Hung, Hsin-An Kao, Li-Chuan Weng, et al. 2014. «A Novel Six Consecutive Monthly Doses of Palivizumab Prophylaxis Protocol for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Preterm Infants in Taiwan». *PloS One* 9 (6): e100981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100981>.

CONITEC. 2012. «Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório». https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/palivizumabe_virussincicial_final_2012.pdf.

CONITEC. 2023. «MEDICAMENTO N° 857 Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias». <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/palivizumabe-para-prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio-em-criancas-prematuras-com-idade-gestacional-de-29-a-31-semanas-e-seis-dias>.

Curns, Aaron T., Brian Rha, Joana Y. Lively, Leila C. Sahni, Janet A. Englund, Geoffrey A. Weinberg, Natasha B. Halasa, et al. 2024. «Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children <5 Years Old: 2016 to 2020». *Pediatrics* 153 (3): e2023062574. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062574>.

De Sierra, Teresa, Mary L Kumar, Thomas E Wasser, Brian R Murphy, y Subbarao Subbarao. 1993. «Respiratory Syncytial Virus-Specific Immunoglobulins in Preterm Infants». *The Journal of Pediatrics* 122 (5 Pt 1). [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(06\)80027-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(06)80027-2).

DIGEMID. 2016. «INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA PALIVIZUMAB». <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/375363c8-491c-4fbc-bf30-fb2ef23101c9/content>.

DIGEMID. 2023. «Ficha Técnica: Información para el profesional Synagis 100 mg/mL (palivizumab) Solución inyectable».

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. 2023. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS SYNAGIS». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf.

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N.º 19-IETSI-ESSALUD-2022». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Farber, Harold J., Frederick J. Buckwold, Barry Lachman, J. Scott Simpson, Ernest Buck, Matha Arun, Adolfo M. Valadez, et al. 2016. «Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants». *Pediatrics* 138 (2): e20160627. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0627>.

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/DevelopmentA>

approvalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113395.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : SYNAGIS.» https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103770s52001bl.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 sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación». *Anales de Pediatría* 73 (2): 98.e1-98.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.05.026>.

Figueras-Aloy, José, Xavier Carbonell-Estrany, José Quero-Jiménez, Belén Fernández-Colomer, Juana Guzmán-Cabañas, Iñiqui Echaniz-Urcelay, Eduardo Doménech-Martínez, y for the IRIS Study Group. 2008. «FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 27 (9): 788. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181710990>.

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>.

Grimaldi, Marianne, Béatrice Gouyon, Paul Sagot, Catherine Quantin, Frédéric Huet, Jean-Bernard Gouyon, y for the Burgundy Perinatal Network. 2007. «Palivizumab Efficacy in Preterm Infants with Gestational Age \leq 30 Weeks without Bronchopulmonary Dysplasia». *Pediatric Pulmonology* 42 (3): 189-92. <https://doi.org/10.1002/ppul.20503>.

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. 2010. «Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda». https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_475_Bronquiolitis_AIAQS_resum.pdf.

INS, Instituto Nacional de Salud (Perú). 2024. «ETS 01-2024: Palivizumab en niños nacidos de 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus sincitial respiratorio.» <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/5389548-ets-01-2024-palivizumab-en-ninos-nacidos-de-35-semanas-o-menos-de-gestacion-y-menores-de-6-meses-de-edad-al-inicio-de-la-estacion-de-riesgo-de-infeccion-por-virus-sincitial-respiratorio>.

Li, You, Rachel M. Reeves, Xin Wang, Quique Bassat, W. Abdullah Brooks, Cheryl Cohen, David P. Moore, et al. 2019. «Global Patterns in Monthly Activity of Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, and Metapneumovirus: A Systematic Analysis». *The Lancet Global Health* 7 (8): e1031-45. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30264-5).

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>.

MINSa. 2018. «Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud». Lima: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y.

Mitchell, Ian, Suzanne Tough, Lynne Gillis, y Carina Majaesic. 2006. «Beyond Randomized Controlled Trials: A “Real Life” Experience of Respiratory Syncytial Virus Infection Prevention in Infancy with and without Palivizumab». *Pediatric Pulmonology* 41 (12): 1167-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.20507>.

Notario, Gerard, Pamela Vo, Katherine Gooch, Roger Deaton, Xionghua Wu, Brian Harris, Parthiv J. Mahadevia, y Pablo J. Sánchez. 2014. «Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization in Premature Infants without Bronchopulmonary Dysplasia: Subgroup Efficacy Analysis of the IMPact-RSV Trial by Gestational Age Group». *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 5 (mayo):43-48. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S59572>.

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>.

Pedraz, Carmen, Xavier Carbonell-Estrany, José Figueras-Aloy, José Quero, y The Iris Study Group. 2003. «Effect of Palivizumab Prophylaxis in Decreasing Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Premature Infants». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 22 (9): 823-27. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000086403.50417.7c>.

Ramírez-Soto, Max Carlos, Gutia Ortega-Cáceres, y Jose Garay-Urbe. 2022. «Characteristics of Respiratory Syncytial Virus versus Influenza Infection in Hospitalized Patients of Peru: A Retrospective Observational Study». *Tropical Medicine and Infectious Disease* 7 (10): 317. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7100317>.

Resch, Bernhard. 2014. «Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis». *The Open Microbiology Journal* 8:71-77. <https://doi.org/10.2174/1874285801408010071>.

Rietveld, Edwin, Yvonne Vergouwe, Ewout W. Steyerberg, Marianne W. A. Huysman, Ronald de Groot, Henriëtte A. Moll, y RSV Study Group Southwest Netherlands. 2006. «Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children: Development of a Clinical Prediction Rule». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 25 (3): 201-7. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000202135.24485.f8>.

Shi, Ting, Evelyn Balsells, Elizabeth Wastnedge, Rosalyn Singleton, Zeba A. Rasmussen, Heather J. Zar, Barbara A. Rath, et al. 2015. «Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Associated with Acute Lower Respiratory Infection in Children under Five Years: Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Global Health* 5 (2): 020416. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020416>.

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». *The Lancet* 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. 2006. «Bronchiolitis in children A national clinical guideline». https://www.24hmb.com/voimages/web_image/upload/file/20140628/52181403925974306.pdf.

Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. 2006. «Diagnosis and Management of Bronchiolitis». *Pediatrics* 118 (4): 1774-93. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2223>.

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. The IMPact-RSV Study Group». *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>.

Wang, Kangning, Runze Zhang, Ziyi Chen, Yi Bai, y Qing He. 2024. «Meta-Analysis and Systematic Review: Burosumab as a Promising Treatment for Children with X-Linked Hypophosphatemia». *Frontiers in Endocrinology* 15 (agosto). <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414509>.

Wang, You Li, Ting Shi, Louis J. Bont, Helen Y. Chu, Heather J. Zar, Bhanu Wahi-Singh, et al. 2024. «Global Disease Burden of and Risk Factors for Acute Lower Respiratory Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus in Preterm Infants and Young Children in 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregated and Individual Participant Data». *The Lancet* 403 (10433): 1241-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00138-7).

Wegner, Steven, Julie Jacobson Vann, Gordon Liu, Patricia Byrns, Clement Cypra, William Campbell, y Alan Stiles. 2004. «Direct Cost Analyses of Palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program». *Pediatrics* 114 (6): 1612-19. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0959>.

Winterstein, Almut G., Caitlin A. Knox, Paul Kubilis, y Christian Hampp. 2013. «Appropriateness of Age Thresholds for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis in Moderate-Preterm Infants: A Cohort Study». *JAMA Pediatrics* 167 (12): 1118-24. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2636>.

VIII. ANEXOS

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.° 003-1ETSI-ESSALUD-2016).

Diagnostico/ condición de salud	Paciente pediátrico nacido a las 35 semanas o menos de gestación
Grupo etario	Menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincicial*
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Cinco meses (una dosis por mes)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento**	Se deben cumplir los siguientes criterios: - Edad gestacional menor a 35 semanas. - 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 a los dos meses y al término de la administración, adjuntando la siguiente información: - Registro en historia clínica de infección por el virus respiratorio sincicial, de corresponder - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM [‡]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia [†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Negativa de uso de los padres o apoderado legal del infante - Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia [†] correspondiente.

Nota: El médico solicitante debe ser un médico i) neonatólogo o neumólogo pediatra, o ii) pediatra que atienda niños prematuros de 33 a 35 semanas que presenten condiciones de riesgo tales como asistir a guarderías, o por la presencia de niños en edad preescolar en el hogar; de los establecimientos de salud a partir del nivel III, con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Los establecimientos de salud deben poder asegurar las condiciones óptimas de conservación de palivizumab (refrigeración de 2°C a 8°C).

* En las estaciones de otoño-invierno (basado en los reportes del CDC Perú desde el 2020 hasta el 2024) o de acuerdo a la epidemiología local.

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

† Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

° DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y

² RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 12 de septiembre de 2024		Resultado
#1	(Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Stillbirth[Mesh] OR Stillbirth*[tiab] OR Still Birth*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Babies[tiab] OR Preterm*[tiab] OR Prematur*[tiab]) AND (Palivizumab[Mesh] OR Palivizumab[tiab] OR MEDI*493[tiab] OR Synagis[tiab]) AND (Respiratory Syncytial Virus Infections[Mesh] OR Respiratory Syncytial Virus, Human[Mesh] OR Respiratory Syncytial[tiab] OR Syncytial Virus[tiab] OR RSV[tiab] OR HRSV[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	184

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 12 de septiembre de 2024		Resultado
#1	MH Infant	1289
#2	Infant*:ti,ab,kw	78544
#3	MH Stillbirth	60
#4	Stillbirth*:ti,ab,kw	1477
#5	(Still NEAR/1 Birth*):ti,ab,kw	128
#6	Neonat*:ti,ab,kw	30011
#7	Newborn*:ti,ab,kw	37435
#8	Babies:ti,ab,kw	6505
#9	Preterm*:ti,ab,kw	17938
#10	Prematur*:ti,ab,kw	30061
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	109580
#12	MH Palivizumab	7
#13	Palivizumab:ti,ab,kw	165
#14	MEDI*493:ti,ab,kw	0
#15	Synagis:ti,ab,kw	35
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	172
#17	MH Respiratory Syncytial Virus Infections	42
#18	MH Respiratory Syncytial Virus, Human	40
#19	(Respiratory NEAR/1 Syncytial):ti,ab,kw	1349
#20	(Syncytial NEAR/1 Virus):ti,ab,kw	1309
#21	RSV:ti,ab,kw	1227
#22	HRSV:ti,ab,kw	8
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1648
#24	#11 AND #16 AND #23	120

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 12 de septiembre de 2024		Resultado
#1	((mh:(palivizumab) OR (palivizumab) OR (medi-493) OR (medi493) OR (synagis)) AND (mh:(respiratory syncytial virus infections) OR m:(respiratory syncytial virus, human) OR (respiratory syncytial) OR (syncytial virus) OR (rsv) OR (hrsv) OR (sincicial respiratorio) OR (virus sincicial))) AND (db:("LILACS"))	39