



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 008-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD GRAVE CAUSADA POR EL VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS DE EDAD CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR QUE HAYAN REQUERIDO TRATAMIENTO PARA LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 6 MESES

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

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesús Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Jesus Flores Morales Flores, médico especialista en neumología pediátrica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.
- Dra. Jenny Prudencio Gamio, médico especialista en neumología pediátrica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultores clínicos 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 sincital respiratorio en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 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 sincital respiratorio en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la médica Jenny Roxana Prudencio Gamio, especialista en neumología pediátrica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y el médico Jairo Curioso Yarleque, especialista en neumología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto palivizumab. Según la especialista, esta tecnología ofrecería al paciente un beneficio en términos de hospitalización, requerimiento de oxígeno suplementario, puntaje infecciones de las vías respiratorias inferiores (ITRI) e ingresos a 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 menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses
Intervención	Palivizumab ¹
Comparador	Placebo
Desenlace	Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

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

¹ Para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincital respiratorio, 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 sincital respiratorio.

II. ASPECTOS GENERALES

El virus sincital respiratorio (VSR) representa la principal causa de infecciones agudas del tracto respiratorio inferior (IATRI) en infantes y en niños jóvenes a nivel mundial (Meng et al. 2014), con un riesgo incrementado de IATRI grave por VSR en niños con comorbilidades como la displasia broncopulmonar (DBP) (Paes et al., 2016). En pacientes con DBP la tasa de hospitalización por VSR es del 12% al 21%, tasa que es hasta 10 veces mayor que la de infantes nacidos a pretérmino y otros grupos de alto riesgo sin comorbilidades (Paes et al., 2016).

Actualmente, existen diversas definiciones empleadas para describir a la DBP, también llamada enfermedad pulmonar crónica neonatal o enfermedad pulmonar crónica por prematuridad. Una de ellas la describe como el requerimiento de suplementación de oxígeno a los 28 días de edad postnatal o 36 semanas de edad postmenstrual¹ (Sinkin, Cox, y Phelps 1990). La DBP afecta entre el 10% al 89% de los infantes pretérmino, dependiendo del país y de la definición empleada (Siffel et al., 2021). La DBP se origina por el desarrollo anormal de los pulmones en el recién nacido, mientras se encuentra en crecimiento en el útero o debido a que los pulmones no se desarrollan por completo si el niño es prematuro (NHLBI 2022). Dentro de los factores para el desarrollo de DBP se encuentran: la prematuridad, tratamientos de larga duración por problemas respiratorios (i.e. ventilación mecánica y suplementos de oxígeno) que pueden dañar los pulmones, infecciones, o inflamación de los pulmones antes del nacimiento (NHLBI 2022). 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) (Sinkin, Cox, y Phelps 1990).

Actualmente, no existe un tratamiento específico para las infecciones por el VSR; 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

¹ Suma de las semanas de gestación y las semanas de vida del infante.

enfermedad grave por el 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 (DIGEMID 2023).

En relación con las autorizaciones de comercialización de 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 VSR 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 VSR (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® descrito en la Tabla 2. Palivizumab se encuentra aprobada por DIGEMID para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el VSR en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR: 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 VSR; 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). 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 temporada de riesgo*(S/)
SYNAGIS 50 mg/ml	BE01092	ASTRAZENECA 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.

* Considerando una temporada de riesgo de VSR de cinco meses, con una dosis mensual.

En el contexto de EsSalud, no se cuenta con una medida profiláctica frente al desarrollo de enfermedad grave causada por el VSR para la población objetivo del presente dictamen. 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, en la prevención de la enfermedad grave causada por el virus sincital respiratorio en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.

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.

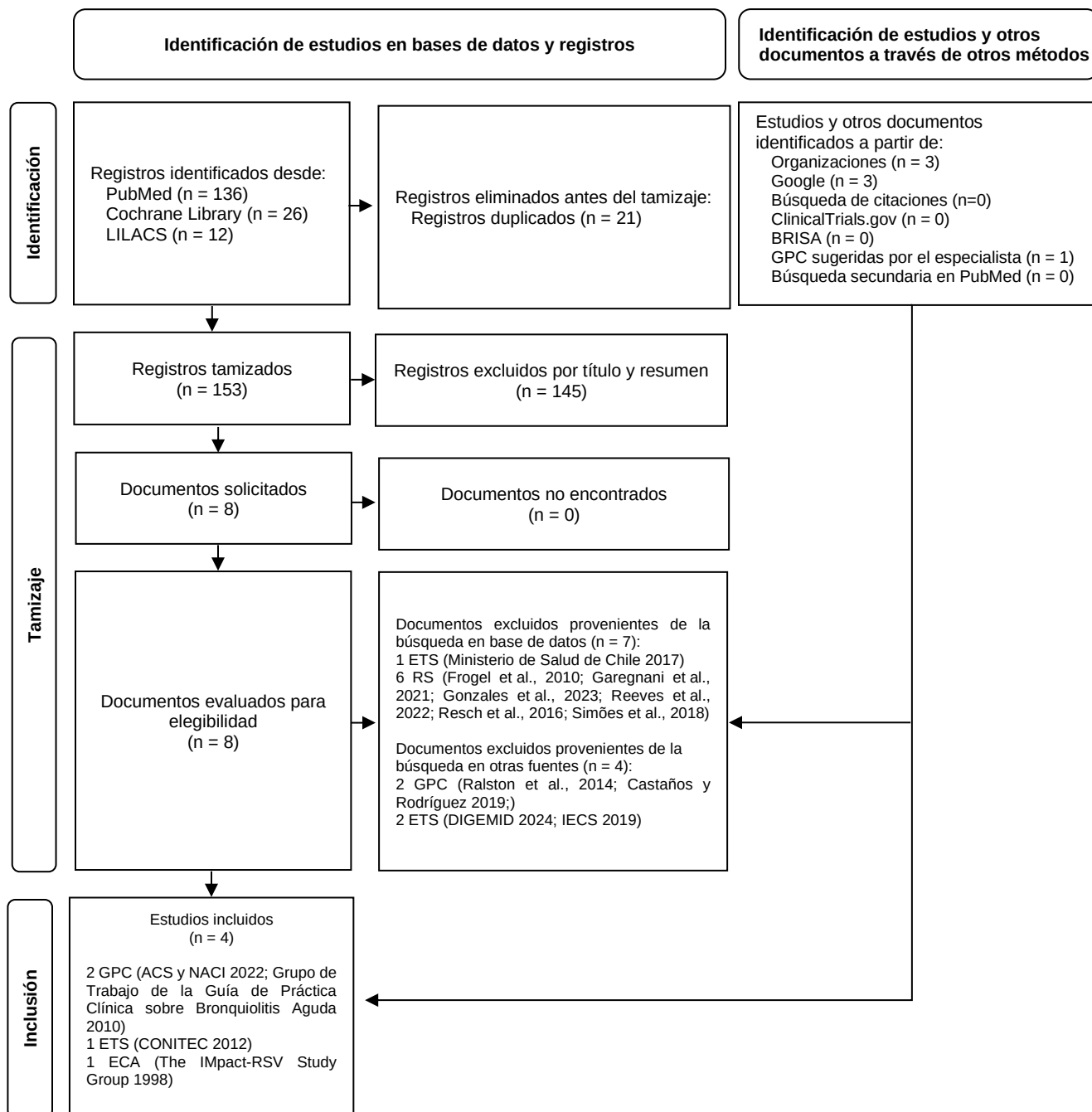
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes 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)*; y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*. 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 dos GPC elaboradas por *The Advisory Committee Statement (ACS)* y *The National Advisory Committee on Immunization (NACI)* de Canadá (ACS y NACI 2022), y el grupo de trabajo de la GPC sobre bronquiolitis aguda del Ministerio de Sanidad y Política Social de España (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda 2010); una ETS elaborada por el Comité Nacional de Incorporación de Tecnología (CONITEC 2012) y el ECA IMPACT pivotal de palivizumab (The Impact-RSV Study Group 1998). 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 menores de 2 años de edad con DBP que han recibido tratamiento para la DBP en los seis meses previos al inicio de la estación del VSR. Específicamente, la GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social de España recomienda palivizumab, en niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que han requerido tratamiento (oxígeno suplementario, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los seis meses previos al inicio de la estación del VSR o que son dados de alta durante la estación de riesgo del VSR, con el más alto nivel de recomendación (nivel A²). Por su parte, la GPC de la ACS/NACI recomienda palivizumab en infantes con enfermedad pulmonar crónica por prematuridad (definida como nacido a las 32 semanas o menos de edad gestacional y necesidad de oxígeno suplementario mayor de 21% durante al menos los primeros 28 días luego del nacimiento) que tengan menos de 24 meses de edad al inicio de la estación del VSR y que hayan requerido terapia con oxígeno suplementario en los seis meses previos al inicio o durante la temporada de VSR. Esta recomendación se realizó con el más alto nivel de recomendación (fuerte³) y evidencia de alta calidad (nivel A⁴).

Las dos GPC, de la ACS/NACI y del Ministerio de Sanidad y Política Social de España tomaron en cuenta los resultados del ECA IMPACT para emitir sus recomendaciones, entre otros estudios. 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 (SAP), considerada por los autores como evidencia de alto nivel⁵ que analizó el ECA IMPACT (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn 2003); una revisión que emite recomendaciones por

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

³ Las ventajas conocidas/anticipadas superan las desventajas conocidas/anticipadas

⁴ NACI concluye que existe evidencia buena para recomendar la inmunización.

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

consenso considerada evidencia de bajo nivel⁶ (Figueras Aloy et al., 2008); un estudio descriptivo que analizó el uso de palivizumab con ribavirina considerado evidencia de bajo nivel ⁷ (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 seis estudios que brindaron información sobre los desenlaces de hospitalización y mortalidad por el VSR. Según la clasificación de calidad utilizada en esta GPC, la evidencia sobre hospitalización por el VSR provino de cinco estudios: un ECA de buena calidad (The IMPact-RSV Study Group 1998), un estudio observacional de calidad razonable⁸ (en inglés "*Fair quality*") que usó un grupo control histórico (Chi et al., 2014), dos estudios observacionales de calidad pobre (Grimaldi et al., 2004)(Pedraz et al., 2003), y un estudio de tipo caso-control de calidad razonable (Anderson et al., 2017). Luego de analizar esta evidencia, los autores señalan que los resultados de estos estudios sugieren que la profilaxis con palivizumab reduce el riesgo de admisiones hospitalarias asociadas a VSR en infantes prematuros con enfermedad pulmonar crónica infantil. Sin embargo, la influencia de la edad gestacional (EG) en el beneficio no es clara. La evidencia para el desenlace de mortalidad provino de una RS con MA, clasificada como de calidad razonable, la cual no mostró un efecto de palivizumab en la mortalidad por cualquier causa en infantes prematuros con enfermedad pulmonar crónica en comparación con la no intervención/placebo; pero, se señala que hubo pocos eventos en ambos grupos (Checchia et al., 2011). Luego de analizar estos estudios la ACS/NACI consideró que hay buena evidencia para recomendar el uso de palivizumab en infantes con enfermedad pulmonar crónica por prematuridad.

La GPC de la ACS/NACI también brinda una recomendación para niños con enfermedad pulmonar crónica grave de otra etiología. Así, la ACS/NACI recomienda que se considere la posibilidad de administrar palivizumab a niños con edad menor a 24 meses con enfermedad pulmonar crónica grave de otra etiología (i.e. enfermedad pulmonar quística congénita, enfermedad pulmonar intersticial crónica, malformaciones pulmonares congénitas, anomalías congénitas de las vías respiratorias o afecciones neuromusculares que afecten la capacidad de eliminar las secreciones de las vías respiratorias) o que requieran asistencia respiratoria domiciliaria (i.e. oxígeno suplementario, ventilación mecánica, presión positiva continua en las vías respiratorias, traqueotomía) si requieren de oxígeno suplementario continuo o ventilación asistida en los seis meses previos al inicio o durante la estación de VSR. Esta recomendación fue

⁶ Opinión de expertos.

⁷ Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

⁸ Estudio (incluyendo metaanálisis o revisiones sistemáticas) que no cumple (o no está claro que cumpla) al menos un de criterio específico de diseño; pero que no tiene ningún defecto falta conocido.

discrecional⁹ y se basó en evidencia valorada con el más bajo nivel de evidencia (nivel I¹⁰). Los autores señalan que la evidencia es insuficiente para recomendar el uso de palivizumab en niños con edad menor a 24 meses con enfermedad pulmonar crónica grave de otra etiología; por lo que, esta recomendación se basó en la opinión de expertos.

En la evaluación de calidad metodológica de las GPC analizadas, se advierten limitaciones que afectan la confianza en sus recomendaciones. En ambas GPC, del Ministerio de Sanidad y Política Social y de la ACS/NACI, no se indica el proceso de actualización de la guía; pero fueron revisadas por expertos externos antes de ser publicadas. 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, lo cual puede influir en la solidez de las mismas. Por otro lado, a diferencia de la guía del Ministerio de Sanidad y Política Social, en la guía de la ACS/NACI 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.

En la ETS del CONITEC se recomienda la incorporación de palivizumab al sistema de salud de Brasil para la prevención de infección por VSR en niños de hasta dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica, condicionada a la elaboración de un protocolo de uso del Ministerio de Salud y a una reducción significativa del precio de palivizumab. En esta ETS se evaluó el uso profiláctico de palivizumab en infantes prematuros con EG menor o igual a 28 semanas y niños de hasta 2 años con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica demostrada. Por tanto, la evidencia analizada no solo evaluó niños de hasta dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica, población objetivo de la presente evaluación, sino también otros grupos de pacientes. Adicionalmente, es relevante mencionar que a la fecha de elaboración de la ETS de CONITEC, palivizumab había sido incorporado en algunos estados y municipios de Brasil.

Para emitir su recomendación el CONITEC analizó la evidencia proveniente del ECA IMPACT (The Impact-RSV Study Group 1998), un ECA que analizó pacientes con cardiopatías (Feldes et al., 2003), un estudio de cohorte en prematuros (Pedraz et al., 2003), un estudio observacional con registros administrativos de prematuros (Mitchell et al., 2006), cuatro RS (Checchia et al., 2011; Morris et al., 2009; Simpson y Burls 2001; Wang et al., 2008) y una ETS (Dunfield y Mierzwinski-Urban 2007). De las RS analizadas por el CONITEC, la de Simpson y Burls analizó solo el ECA IMPACT, la de Morris et al. incluyó dos ETS y el ECA de fase 2 realizado por Subramanian et al. (Subramanian et al., 1998), y

⁹ Las ventajas conocidas/anticipadas estrechamente equilibradas con las desventajas conocidas/anticipadas

¹⁰ 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.

la RS de Checchia et al. analizó estudios de diversos diseños, incluyendo los ECA IMPACT, Subramanian et al. y de Feltes et al. Luego de evaluar estos estudios, el CONITEC señaló que, la evidencia disponible es de buena calidad metodológica, y sugiere que la profilaxis con palivizumab reduce la hospitalización relacionada con el VSR en un 55.0% en prematuros y en aquellos con enfermedad pulmonar crónica. En relación con la RS de Checchia et al., que incluyó un mayor número de estudios (Checchia et al., 2011), el CONITEC menciona que esta RS mostró una reducción total en la tasa de hospitalización por VSR del 65% entre los niños (4.1% vs 10.4%; OR 0.35, IC95% 0.25-0.47). Asimismo, el CONITEC indica que la evidencia muestra una reducción en la cantidad de días de hospitalización relacionados con el VSR, la cantidad de días con oxígeno, la frecuencia de ingresos a UCI y los días con infección moderada o grave del tracto respiratorio inferior. En el análisis de costo efectividad, basado en estudios realizados en diferentes países distintos a Brasil se estableció que palivizumab no es costo-efectivo si se considera su uso en la totalidad de los pacientes para los cuales está indicado. Sin embargo, puede ser rentable en niños con diagnóstico más específico. En el análisis de impacto presupuestario, realizado en prematuros con EG menor a 31 semanas, niños entre 32 y 36 semanas con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardíaca congénita hasta los dos años de edad, se determinó que para el quinto año de la incorporación de palivizumab, el crecimiento en el gasto sería del 0.14%. Finalmente, el CONITEC indicó que, aunque la evidencia disponible sugiere que palivizumab es eficaz, tres puntos de discusión fueron cruciales para tomar la decisión sobre su incorporación: i) indicaciones de uso de palivizumab donde es más rentable, concluyendo que el uso de palivizumab sólo sería justificable en los niños con alto riesgo; ii) la estacionalidad del virus que varía según la región del país, concluyendo que, debido a las diferencias en la estacionalidad del virus en las regiones, la inmunización podría ocurrir en diferentes periodos de acuerdo a la región; y iii) la forma de distribución de palivizumab en los estados donde ya se encontraba disponible, mediante los centro de referencias de inmunobiológicos especializados o en unidades de atención temprana.

El ECA fase III IMPACT, pivotal de palivizumab, multicéntrico¹¹, 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 VSR en 1502 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). 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

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

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 estudio¹² 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 41.0% en niños con prematuridad y/o DBP, respectivamente. Por lo anterior, los autores del ECA IMPACT consideraron que un mínimo de 1281 niños serían necesarios; no obstante, no se precisa la diferencia que estimaron encontrar entre los grupos para dicho el cálculo del tamaño de muestra (Suresh 1999). Todos los participantes aleatorizados fueron incluidos en el análisis de eficacia y seguridad.

El desenlace primario del ECA IMPACT fue la incidencia de hospitalización por infección de VSR. 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 VSR; 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 ITRI 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. 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 eventos adversos (EA), y mortalidad. No se analizó la calidad de vida.

Las características basales fueron similares entre los grupos de estudio, a excepción de la cantidad de niños que no tenían un fumador en su hogar, que fue mayor en el grupo de palivizumab (68.6 % versus 63.0%; $p=0.039$). 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 6.0 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 VSR, 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 por las que los participantes 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% de los participantes del grupo placebo y el 92.0% del grupo palivizumab recibió las cinco inyecciones planificadas, y más del 95.0% en ambos grupos recibió al

¹² Información disponible en una respuesta de los autores del ECA IMPACT a una carta al editor, DOI: 10.1542/peds.104.4.993

menos cuatro inyecciones. Adicionalmente, en un documento de la FDA donde se analizó el ECA IMPACT (FDA 1998), se reporta que el diagnóstico de displasia broncopulmonar estuvo presente en el 53.0% (266/500) de los participantes del grupo placebo y en el 50.0% (496/1002) del grupo de palivizumab. La proporción de niños con edad cronológica menor o igual a 6 meses fue de 68.4% (342/500) en el grupo placebo y 69.7% (698/1002) en el grupo de palivizumab, mientras que la proporción de niños con edad cronológica mayor a 6 meses fue de 31.6% (158/500) y 30.3% (304/1002), respectivamente. En relación con el tratamiento para la DBP, en los grupos placebo y palivizumab, el 45.0% (227/500) y 50.0% (496/1002) necesitó oxígeno en los últimos seis meses, el 13.0% (65/500) y 16.0% (158/1002) se encontraba recibiendo oxígeno, el 32.0 % (158/500) y 28.0% (284/1002) necesitó esteroides en los últimos seis meses, y el 9.0% (43/500) y 8.0% (78/1002) se encontraba recibiendo esteroides, respectivamente.

En el total de la población estudiada, que incluyó tanto a niños con EG menor o igual a 35 semanas y seis meses de edad o menores (población distinta a la planteada en la pregunta PICO), como niños con 24 meses de edad o menores y diagnóstico clínico de DBP requiriendo tratamiento médico continuo, el uso de palivizumab profiláctico redujo en un 55.0% (IC95%: 38.0% - 72.0%; $p<0.001$) la incidencia de hospitalizaciones por VSR (incidencia en placebo 10.6% versus incidencia en palivizumab 4.6%; $p<0.001$). En el análisis del subgrupo de niños con DBP, preespecificado en el protocolo (FDA 1998), se observó una reducción del 39.0% (IC95%: 20.0% - 58.0%; incidencia en placebo 12.8% versus incidencia en palivizumab 7.9%; $p=0.038$).

Los resultados para los desenlaces secundarios del ECA, analizados en niños con EG menor o igual a 35 semanas y seis meses de edad o menores (población distinta a la planteada en la pregunta PICO) y, niños con 24 meses de edad o menores y diagnóstico clínico de DBP requiriendo tratamiento médico continuo (población objetivo), mostraron que 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, 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; $p=0.023$). 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, analizado en el total de niños analizados ($n=1502$), fallecieron cinco (1.0%) niños en el grupo placebo y cuatro (0.4%) en el grupo de palivizumab. Sin embargo, 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. 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%; $p=1.000$).

En el análisis crítico del ECA IMPACT se observa que, el sesgo de notificación es incierto, debido a que, no se indica si la aleatorización fue estratificada por la inclusión de dos grupos de riesgo (niños con DBP y niños con prematuridad) y tampoco puede accederse al protocolo del estudio para verificar esta información. El riesgo de sesgo de notificación se ve acrecentado al no reportarse los OR o RR ni los IC95% de las comparaciones realizadas para el desenlace primario. Frente a esto, el equipo de IETSI estimó los RR y los IC95% para el desenlace principal del estudio (hospitalización por VSR) en el total de niños analizados (RR 0.45; IC95%: 0.31–0.66)¹³ y el subgrupo de niños con DBP (RR 0.62; IC 95%: 0.40–0.95)¹⁴. Asimismo, para los desenlaces de admisión a UCI y de ventilación mecánica por VSR 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. Esto genera incertidumbre sobre la precisión de los resultados. El riesgo de sesgo de medición es incierto, ya que los criterios de la admisión a UCI no fueron descritos en la publicación, y como no se tiene disponible el protocolo, no es posible determinar si estuvieron estandarizados en los tres centros del estudio (Estados Unidos, Canadá y Reino Unido). El riesgo de sesgo de medición aumenta, al advertir de la presencia de otras enfermedades en los pacientes que pudieron afectar la medición de los desenlaces secundarios del estudio. En otros documentos que analizan el ECA IMPACT (FDA 1998; EMA 2004), 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 VSR entre el grupo placebo y de palivizumab, pudo deberse a la falta de poder estadístico para hallar

¹³ Estimado por el equipo de IETSI en el programa STATA con el comando *csi 48 53 954 447*

¹⁴ Estimado por el equipo de IETSI en el programa STATA con el comando *csi 39 34 457 232*

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. También 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 relación con el análisis exploratorio del subgrupo de niños con DBP, que mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hospitalizaciones por VSR a favor de palivizumab en comparación con placebo, se advierte que los autores no corrigieron 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). Además, se debe tomar en cuenta la naturaleza exploratoria de este análisis, que impide establecer una relación causal entre los resultados reportados y la intervención, dado que el estudio no reporta las características basales de los grupos por separado; por lo que, no es posible evaluar si existió un adecuado balance de confusores entre los grupos de palivizumab y placebo. En consecuencia, los resultados del análisis exploratorio del subgrupo de niños con DBP tienen un alto grado de incertidumbre lo que dificulta que estos resultados puedan ser considerados en toma de decisión del presente dictamen.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) actualmente, no existe tratamiento para la infección por VSR, por lo que, es indispensable contar con tecnologías que ayuden a prevenir el desarrollo de enfermedad grave; ii) la población objetivo de la presente evaluación, niños menores de 2 años de edad con DBP, presenta un riesgo incrementado de desarrollo de enfermedad grave causada por VSR que requiere hospitalización; iii) la evidencia disponible proveniente del ECA IMPACT muestra que palivizumab reduciría la incidencia de hospitalizaciones por VSR en niños con alto riesgo enfermedad grave por VSR. Dado que la población objetivo del presente dictamen (niños menores de 2 años con DBP que han requerido tratamiento en los últimos 6 meses) está incluida en la población total analizada en el ensayo, y los resultados en esta última muestran un beneficio clínico, se considera que los niños con DBP también se beneficiarían de la intervención; iv) la evidencia disponible muestra un perfil de seguridad similar entre palivizumab y placebo en niños con alto riesgo de enfermedad grave por VSR; v) Las GPC coinciden en recomendar el uso profiláctico de palivizumab en niños menores de 2 años de edad con DBP que han recibido tratamiento para la DBP en los seis meses previos al inicio de la estación del VSR; vi) La ETS realizada por CONITEC optó por incluir a palivizumab en el sistema nacional de Brasil en niños de hasta dos años de edad con enfermedad pulmonar crónica condicional a una reducción significativa del precio de palivizumab; vii)

Finalmente, existe experiencia previa de uso de palivizumab en población pediátrica para la prevención de enfermedad grave causada por el virus sincital respiratorio.

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 sincital respiratorio en niños menores de 2 años de edad con displasia broncopulmonar que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Chávez-Bueno, Susana, Asunción Mejías, Ruth A. Merryman, Naveed Ahmad, Hasan S. Jafri, y Octavio Ramilo. 2007. «Intravenous Palivizumab and Ribavirin Combination for Respiratory Syncytial Virus Disease in High-Risk Pediatric Patients». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26 (12): 1089-93.

<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181343b7e>.

- 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.
- DIGEMID. 2023. «Ficha Técnica: Información para el profesional Synagis 100 mg/mL (palivizumab) Solución inyectable».
- 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». https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/I3006_tr_Palivizumab_e.pdf.
- EMA, European Medicines Agency. 2004. «SCIENTIFIC DISCUSSION: SYNAGIS». https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf. ———. 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.
- FDA, Food and Drug Administration. 1998. «Annotated Clinical Review of Biological License Application». <https://web.archive.org/web/20161024173533/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>. ———. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: SYNAGIS». 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 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., J. López Sastre, C. Medrano López, R. Bermúdez-Cañete Fernández, L. Fernández Pineda, A. Bonillo Perales, E. G. Pérez-Yarza, C. Díaz de Heredia, y J. Sánchez de Toledo. 2008. «[Spanish multidisciplinary consensus on the prevention of respiratory syncytial virus infection in children]». *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)* 69 (1): 63-71. <https://doi.org/10.1157/13124223>.

Grimaldi, Marianne, Béatrice Gouyon, Francis Michaut, Frédéric Huet, Jean-Bernard Gouyon, y the Burgundy Perinatal Network. 2004. «Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Epidemiologic Variations Associated With the Initiation of Palivizumab in Severely Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23 (12): 1081. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000145406.74341.c7>.

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.

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>.

Meng, Jia, Christopher C. Stobart, Anne L. Hotard, y Martin L. Moore. 2014. «An Overview of Respiratory Syncytial Virus». *PLoS Pathogens* 10 (4): e1004016. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004016>.

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>.

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 (1): 106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-106>.

NHLBI, National heart, lung, and blood institute. 2022. «Newborn Breathing Conditions - Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)». 24 de marzo de 2022. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/bronchopulmonary-dysplasia>.

Paes, Bosco, Brigitte Fauroux, Josep Figueras-Aloy, Louis Bont, Paul A. Checchia, Eric A.

- F. Simões, Paolo Manzoni, y Xavier Carbonell-Estrany. 2016. «Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease». *Infectious Diseases and Therapy* 5 (4): 453. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0137-7>.
- 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>.
- Siffel, Csaba, Kristin D. Kistler, Juliana F. M. Lewis, y Sujata P. Sarda. 2021. «Global Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia among Extremely Preterm Infants: A Systematic Literature Review». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 34 (11): 1721-31. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>.
- SIGN. 2006. «Bronchiolitis in children A national clinical guideline». https://www.24hmb.com/voimages/web_image/upload/file/20140628/52181403925974306.pdf.
- Simpson, S., y A. Burls. 2001. «A Systematic Review of the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Palivizumab (Synagis) in the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Infants at High Risk of Infection». En *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK68498/>.
- 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.
- 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>.
- Subramanian, K. N., L. E. Weisman, T. Rhodes, R. Ariagno, P. J. Sánchez, J. Steichen, L. B. 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* 17 (2): 110-15. <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>.
- 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, D., C. Cummins, S. Bayliss, J. Sandercock, y A. Burls. 2008. «Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus (RSV) with Palivizumab in Children: A Systematic Review and Economic Evaluation». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 12 (36): iii, ix-x, 1-86. <https://doi.org/10.3310/hta12360>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir una dosis mensual de palivizumab 15 mg/kg¹, 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.º 003-1ETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente pediátrico con displasia broncopulmonar
Grupo etario	Menores de 2 años de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por virus respiratorio sincial ²
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: - Displasia broncopulmonar: requerimiento de oxígeno suplementario a los 28 días de edad postnatal o 36 semanas de edad postmenstrual. - Tratamiento previo para la displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario, 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.º 07	Se debe enviar un informe a los dos meses de iniciada la administración de palivizumab y al término de la administración, adjuntando la siguiente información: - Registro en historia clínica de infección por el virus respiratorio sincial, 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 neonatólogo, neumólogo pediatra o pediatra, 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. Los establecimientos de salud deben poder asegurar las condiciones óptimas de conservación de palivizumab (refrigeración de 2°C a 8°C).

¹ Se sugiere que la administración de palivizumab se realice el mismo día de cada mes.

² En las estaciones de otoño-invierno (basado en los reportes del CDC Perú desde el 2020 hasta el 2024), de acuerdo a la epidemiología local (basado en informes internos de cada institución) o según el riesgo de la población.

*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.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

∂ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 14 de octubre de 2024		Resultado
#1	(Palivizumab[Mesh] OR Palivizumab[tiab] OR MEDI*493[tiab] OR Synagis[tiab]) AND (Bronchopulmonary Dysplasia[Mesh] OR Bronchopulmonary Dysplasia[tiab] OR Ventilator Induced[tiab] OR Lung Dysplasia[tiab] OR Pulmonary Dysplasia[tiab]) AND (Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Preterm*[tiab] OR Prematur*[tiab] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab] OR Child*[tiab] OR Babies[tiab] OR Toddler*[tiab])	136

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 14 de octubre de 2024		Resultado
#1	MH Palivizumab	7
#2	Palivizumab:ti,ab,kw	166
#3	MEDI-493:ti,ab,kw	11
#4	MEDI493:ti,ab,kw	0
#5	Synagis:ti,ab,kw	35
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	174
#7	MH Bronchopulmonary Dysplasia	132
#8	(Bronchopulmonary NEAR/1 Dysplasia):ti,ab,kw	1953
#9	(Ventilator NEAR/1 Induced):ti,ab,kw	350
#10	(Lung NEAR/1 Dysplasia):ti,ab,kw	656
#11	(Pulmonary NEAR/1 Dysplasia):ti,ab,kw	55
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2493
#13	MH Infant	1293
#14	Infant*:ti,ab,kw	78954
#15	Neonat*:ti,ab,kw	30247
#16	Newborn*:ti,ab,kw	37659
#17	Preterm*:ti,ab,kw	18072
#18	Prematur*:ti,ab,kw	30253
#19	Pediatric*:ti,ab,kw	41053
#20	Paediatric*:ti,ab,kw	9265
#21	Child*:ti,ab,kw	210894
#22	Babies:ti,ab,kw	6563
#23	Toddler*:ti,ab,kw	2446
#24	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	282879
#25	#6 AND #12 AND #24	26

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 14 de octubre de 2024		Resultado
#1	((mh:(palivizumab) OR (palivizumab) OR (medi-493) OR (synagis)) AND (mh:(bronchopulmonary dysplasia) OR (bronchopulmonary dysplasia) OR (displasia broncopulmonar) OR (ventilator induced) OR (provocada por ventilador) OR (induzida por ventilador) OR (lung dysplasia) OR (pulmonary dysplasia) OR (displasia pulmonar)) AND (mh:(infant) OR (infant*) OR (niño*) OR (crianza*) OR (neonat*) OR (newborn*) OR (recien nacido*) OR (recém nascido*) OR (preterm*) OR (prematuro*) OR (pediatric*) OR (paediatric*) OR (child*) OR (babies) OR (bebés) OR (toddler*))) AND (db:("LILACS"))	12