



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

# Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants

## Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros

Yolanda Hernández-Gago<sup>1</sup>, Marina Lombardero-Pin<sup>1</sup>, Casilda Ortega de la Cruz<sup>2</sup>, Pablo A. Maciuniak<sup>3</sup> and Alicia Díez del Pino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Canarias. Avd. Marítima del Sur s/n; 35016, Las Palmas de Gran Canaria. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia del Hospital Regional Universitario de Málaga. Avd. Carlos Haya s/n; 29010, Málaga. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Analítica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Canarias. España.

### Abstract

**Objective:** The main objective was to evaluate the cost-effectiveness of protocol use of palivizumab in premature established by consensus in our Hospital comparing it based on the recommendations of various Scientific Societies. As a secondary objective risk factors and severity of hospitalized patients attending the established protocol in our Hospital were analyzed.

**Methods:** The study period was 4 seasons with the expanded protocol (retrospective data) *versus* 2 with restricted or agreed protocol (prospective data). The perspective of the study was the Health System, including the costs of hospitalization and palivizumab our center. The calculation of the effectiveness was determined with the admission rate of premature patients stratified by weeks of gestational age <29, <32; and <35.

For the analysis of risk factors and severity in patients admitted seasons with the new protocol are collected prospectively clinical data and environmental and social factors.

**Results:** In the range of gestational age <29 years old and <32 greater effectiveness of the extended protocol was not demonstrated against the consensus. Only more effective for EG <35 in the accumulated data and comparing seasons 12/13 and 08/09 to 13/14 for individual data was observed. This range has an associated incremental cost effectiveness ratio of €53 250,07 (range: €14 793,39 to €90 446,47 for singles data and €50 525,53 (€28 688,22 to €211 575,65) for accumulated. The establishment of this protocol in our center meant an average saving per season €169 911,51.

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo principal fue evaluar el coste-efectividad del protocolo de uso de palivizumab en prematuros instaurado por consenso en nuestro hospital comparándolo con el basado en las recomendaciones de diferentes sociedades científicas. Como objetivo secundario se analizaron los factores de riesgo y gravedad de los pacientes hospitalizados atendiendo al protocolo establecido en nuestro centro.

**Material y métodos:** El periodo de estudio fue de cuatro temporadas con el protocolo ampliado (datos retrospectivos) frente a dos con el protocolo restringido o consensuado (datos prospectivos). La perspectiva del estudio fue la del sistema sanitario, incluyendo los costes de hospitalización y del palivizumab en nuestro centro. El cálculo de la efectividad se determinó con la tasa de ingresos de pacientes prematuros estratificados por semanas de edad gestacional: < de 29, <32 y <35.

Para el análisis de los factores de riesgo y gravedad en pacientes ingresados en las temporadas con el nuevo protocolo se recogen, de forma prospectiva, datos clínicos y factores ambientales y sociales.

**Resultados:** En los estratos de edad gestacional <29 y <32 no se demostró una mayor efectividad del protocolo ampliado frente al consensuado. Solamente se objetivó una mayor efectividad para EG<35 en los datos acumulados y al comparar las temporadas 08/09 con la 12/13 y 13/14 para datos individuales. Este estrato lleva asociado un cociente coste eficacia incremental de 53.250,07€ (rango: 14.793,39€ a 90.446,47€ para los datos individuales y 50.525,53€ (28.688,22€ a 211.575,65€) para los acumulados. La instauración de este protocolo en nuestro centro

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yhergag@gobiernodecanarias.org (Yolanda Hernández-Gago).

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 27 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10565



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

A cost-effectiveness of the extended protocol appropriate relationship is found if the cost of palivizumab per patient was less than €1 206,67 (calculated for maximum use of the vial) and a higher rate of hospitalization of 9.21%.

Children entering the season with the new protocol (season 12/13 and 13/14) are 63.4% in children under 3 months and 90% are term infants who do not belong to any population at risk, while many of them have associated risk factors you vary as have school-age siblings, rural residence, parental smoking, poor educational background of parents, lack of artificial feeding and family history of allergy.

**Conclusions:** The consensus protocol has not been a significant increase in hospitalization rates in preterm infants <32 weeks gestational age patients. In those <35 has been observed a higher rate of hospitalization, with a very unfavorable cost-effectiveness for all clinical scenarios valued relationship.

#### KEYWORDS

Respiratory syncytial virus; Palivizumab; Premature; Neonate; Cost-effectiveness; Gestational age

Farm Hosp. 2017;41(2):169-186

## Contribution to scientific literature

Currently there are various protocols for the use of palivizumab for the prevention of the Respiratory Syncytial Virus, either hospital guidelines or by the different Autonomous Communities. This article intends to show for which type of preterm patients it would be cost-effective to use palivizumab in our hospital setting. To this aim, a pharmacoeconomic study has been conducted, with our own effectiveness data, and costs extracted from the databases in our centre. Even though many articles of this type have been published, the majority are based on analytical models of decision making, where various assumptions are made about efficacy, and costs are significantly different from those in our setting. The innovation of this study is that it is based on data collected in our hospital, and therefore can be more easily applied to other healthcare centres in our setting.

The outcomes reached in our study, with the limitations stated, can be useful for other healthcare centres in our setting in order to make decisions regarding the use of palivizumab.

## Introduction

Bronchiolitis is the most frequent lower respiratory tract condition during the first two years of life. It appears as an epidemic during winter, and its etiology is predominantly viral, with the Respiratory Syncytial Virus (RSV) as the cause for over 50% of all cases.<sup>1</sup>

Treatment of acute bronchiolitis is symptomatic, because there is no effective etiological treatment. The prevention of bronchiolitis caused by RSV is currently based

supuso un ahorro medio por temporada de 169.911,51 €.

Se constata una relación coste-efectividad adecuada del protocolo ampliado si el coste del palivizumab por paciente fuese menor de 1.206,67 € (calculados para el máximo aprovechamiento del vial) y para una tasa de hospitalización mayor de 9,21%.

Los niños que ingresan en las temporadas con el nuevo protocolo (temporada 12/13 y 13/14) son en un 63,4% niños menores de 3 meses y el 90% son neonatos a término que no pertenecen a ninguna población de riesgo, mientras que muchos de ellos tienen asociados varios factores de riesgo como tener hermanos en edad escolar, residencia rural, padres fumadores, escasa formación académica de los progenitores, ausencia de lactancia artificial e historia familiar de alergia.

**Conclusiones:** El protocolo consensuado no ha supuesto un aumento significativo en las tasas de hospitalización en los pacientes prematuros <32 semanas de EG. En aquellos <35 se ha observado una mayor tasa de hospitalización, con una relación coste-efectividad muy desfavorable para todos los escenarios clínicos valorados.

#### PALABRAS CLAVE

Virus sincitial respiratorio; Palivizumab; Prematuro; Neonato; Eficiencia; Edad gestacional

Farm Hosp. 2017;41(2):169-186

on hygienic-sanitary measures and passive immunoprophylaxis, indicated for preterm patients, those with chronic pulmonary disease (CPD) and hemodynamically significant congenital heart disease<sup>1-4</sup>.

The efficacy of palivizumab in preterm infants was shown in the IMPact clinical trial, with a reduction in hospital admissions for RSV infection, with no reduction observed in days with oxygen, mechanical ventilation and mortality. The study demonstrated that palivizumab caused a reduction in hospitalizations from 10.6 to 4.8%, with a 5.8% absolute risk reduction (ARR), and the number of patients to treat (NTT) to reduce one admission was 17, with a 1.7 ARR and 59 NTT in the Intensive Care Units<sup>5</sup>.

Efficacy data have been confirmed by subsequent studies<sup>6,7</sup>; however, there is no unanimity in the pharmacoeconomic studies conducted, because their conclusions are very dissimilar, and in many cases contradictory, from incremental cost to important savings per avoided admission; this is basically due to the different methodologies used and assumptions made<sup>8-14</sup>.

Based on a comprehensive review of the scientific literature published at that time, it was decided by consensus to restrict the use of palivizumab in our hospital in the 2012-2013 season (12/13) to preterm patients <9-month-old at the start of the RSV virus season, with CPD and high oxygen requirements.

The primary objective of our study was to evaluate the efficiency (cost-effectiveness) of the new protocol for using palivizumab to prevent the RSV infection in preterm infants with a GA from 29 to 35 weeks; its secondary objective was to conduct an analysis of the risk factors and severity in patients admitted during the seasons with the new protocol.

## Materials and methods

The study was conducted in a third-level hospital covering the paediatric population of the Las Palmas province (*Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil*) located in Gran Canaria, with a population of 851,157 inhabitants.

### Period of study

The period of study included from the bronchiolitis 08/09 season to the 13/14 season: 4 seasons with the extended protocol, and 2 seasons with the new protocol. Appendix 1 details the protocol for use of palivizumab from seasons 08/09 -11/12, from now on called the extended protocol; and Appendix 2 details the protocol for the 12/13 and 13/14 seasons, from now on the protocol by consensus.

### Perspective of the study and costs analyzed

The study was conducted from the perspective of the Health System, including hospitalization costs, which were provided by the Unit of Analytical Management in our hospital; the cost of palivizumab per patient, calculated for each season, was extracted from the Pharmacy Management Application Farmatools®. In our hospital, all doses are prepared individually for a better use of the vial.

### Effectiveness

In order to calculate effectiveness, the admission rate of preterm patients for RSV was estimated, excluding patients with congenital heart conditions, and stratified by GA: <29; <32 and <35.

The admission rate for each season or cumulative was determined as the ratio between admissions for RSV (from October, 1<sup>st</sup> to March, 31<sup>st</sup>) and the total number of preterm infants born in that season (from April, 1<sup>st</sup> to March, 31<sup>st</sup>) for each of the ranges previously mentioned.

The hospital admissions by bronchiolitis due to RSV (ICD-9-CM 466.11) for the seasons from 08/09 to 11/12 were extracted from the Hospital Encoding Systems, and the births from the Obstetrics Unit application.

Patients hospitalized in the seasons with the protocol by consensus, 12/13 and 13/14, were obtained prospectively, through the electronic clinical record, Selene®; the following data were collected: admissions for bronchiolitis due to RSV from October to March, date of birth, admission and discharge, age at admission in months and days, GA in weeks, weight at birth in grams, gender, CPD involvement, indication for palivizumab and risk group according to the extended protocol, prophylaxis with palivizumab and mortality.

During the 13/14 season, the following risk factors were also collected: environmental and social aspects such as exposure to smoking, social living situation, cohabitation with animals, attendance to nursery school,

type of diet, educational level of parents, family history of allergies, and siblings of school age. In order to assess the episode severity, the following were collected: days of hospitalization, admission at the Intensive Care Unit (ICU), requirement of oxygen and/or mechanical ventilation, and the period used with these therapeutical resources.

### Measurement of results: Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

The ICER was calculated as the ratio between the difference in costs (including cost per admission and the cost of palivizumab) and the difference in efficacy (deducting the admission rate with restricted protocol from the admission rate with the extended protocol). This ratio was estimated for individual data (each season with the extended protocol vs. the 12/13 and vs. the 13/14), and for cumulative data of admissions and births (period with extended protocol: from the 08/09 season to the 11/12 season vs. the period with protocol by consensus: seasons 12/13 and 13/14).

### Statistical Analysis

The EPIDAT® 3.1 Program and the Caspe Calculator for Binary Variables were used for statistical analysis. The Microsoft Office Excel® 2013 program was used for the rest of results.

## Results

Table 1 shows the patients admitted for bronchiolitis due to RSV and the total number of preterm births by season, as well as the number of patients treated with palivizumab, the cost per patient with palivizumab, and the daily cost per admission to a Hospitalization Unit.

### Effectiveness Calculation for Individual Data

Based on the data that appear in Table 1, the hospitalization rate for each season was calculated, as well as the ARR and NTT of the 4 seasons with the extended protocol vs. those with the protocol by consensus for each GA range. Only for the GA <35, comparing the 08/09 season vs. the 12/13 and the 13/14, a significant reduction in hospitalization ARR was observed, from 3.6% (CI95%: 7% to 0.2%) and NTT 28 (CI95%: 500 to 15)  $p=0.047$  and ARR 5.6% (CI95%: 9.4% to 1.9%) and NTT 18 (CI95%: 53 to 11)  $p=0.003$  respectively. In the other 30 comparisons between seasons, no significant reduction in hospitalizations was observed; see the figure captions 1, 2 and 3.

### Effectiveness Calculation for Cumulative Data of Admissions and Births

The cumulative rate of admissions with the extended protocol vs. the protocol by consensus for each GA stratum appears in Table 2. Only for GA<35, there was a sig-

**Table 1.** Data stratified by season: births, number of admissions due to RSV infection, patients treated with palivizumab, and costs per admission and palivizumab

Season		08/09	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14
		Extended Protocol				Protocol by Consensus	
GA: < 29	Births*	38	34	28	40	40	27
	Palivizumab	37	26	25	30	18	11
	Admissions**	2	3	1	1	2	1
GA: < 32	Births*	109	88	81	100	85	89
	Palivizumab	104	69	70	64	20	12
	Admissions**	4	3	1	2	4	5
GA: < 35	Births*	314	263	267	236	239	242
	Palivizumab	116	81	117	83	21	12
	Admissions**	7	16	10	5	14	19
Cost/patient palivizumab		2,745.28 €	2,579.68 €	2,165.03 €	2,130.03 €	2,402.62 €	2,894.62 €
Cost admission/day		474.97 €	570.87 €	489.60 €	623.28 €	472.28 €	594.78 €

\*Patients born at each GA stratum from 6 months before the start of the season (from April, 1st to the end of the season, March, 31st)

\*\*Admissions due to RSV in the period from October, 1st to March, 31st.

nificant reduction in hospitalization with the extended protocol ( $p=0.005$ ).

There was no statistical significance estimated for GA <29, because the hospitalization rate was lower for the protocol by consensus than for the extended protocol. For GA < 32, the confidence interval of ARR included zero, and therefore had no statistical significance; one of the NTT limits was negative, therefore including patients for whom the extended protocol was beneficial and those for whom it was detrimental.

#### ICER Calculation for individual and cumulative data

Figures 1, 2 and 3 show the ICER Calculation implementing the median hospital stay of 7 days for each sea-

son with the extended protocol, vs. the 12/13 season and vs. the 13/14 season with the protocol by consensus.

In the GA<29 range (Fig. 1) for the 08/09 and 09/10 seasons vs. the 12/13 and 13/14 seasons, there was a negative result, derived of a higher hospitalization rate with the extended protocol vs. the protocol by consensus. The mean ICER for evaluable data was 51,346.06€ (range: 5,380.33€ to 165,759.00€). For the GA<32 (Fig. 2), the mean ICER was 77,273.61€ (range: 22,648.42€ to 228,396.19€).

The resources needed to achieve a reduction in the percentage of patients hospitalized in the GA<35 range (Fig. 3), the only range where a significant reduction of hospitalizations was observed, was the amount of

**Table 2.** Effectiveness assessment with cumulative data for each GA stratum

	Admission Rate		ARR (CI 95%)	p	NTT (CI 95%)
	Extended Protocol	Protocol by Consensus			
GA: < 29	5.00%	4.48%	-0.5% (5.6% to -6.7%)	Not relevant*	
GA: < 32	2.65%	5.17%	2.5% (6.2% to -1.1%)**	$p=0.207$	40 (17 to -90)
GA: < 35	3.51%	6.86%	3.3% (5.9% to 0.8%)	$p=0.005$	30 (17 to 125)

ARR: Absolute Risk Reduction; CI: Confidence Interval; NTT: Number of patients to treat in order to obtain one additional efficacy unit (in this case, to reduce one admission).

\*Statistical significance has not been calculated, because the admission rate in the protocol by consensus is lower than in the extended protocol.

\*\*The CI of ARR includes zero, and therefore has no statistical significance; one of the NTT limits was negative, therefore including patients for whom the extended protocol was beneficial and those for whom it was detrimental.

53,250.07€ (range: 14,793.39€ to 90,446.47€). It is worth highlighting the negative ARR of the 9/10 season vs. the 12/13 season, derived of a higher hospitalization rate in the season with the extended protocol. The ICER for the cumulative data for GA<35 was 50,525.53€ (28,688.22€ to 211,575.65€).

According to the cost of palivizumab per season, the cost per admission, and the mean 7-day stay per patient, the implementation of the new protocol for using palivizumab represented mean economic savings of 169,911.51 € per each one of the 6 seasons of the study.

Calculation of the efficiency threshold

Based on the costs and effectiveness mentioned, a simulation was conducted to calculate which should be the hospitalization rate or the cost of medication per patient in order to consider that the extended protocol was cost-effective, considering a 30,000€ efficiency threshold. The mean cost of palivizumab per patient considered cost-effective would be 1,206.67€; these costs are

calculated for a maximum use of the vial. The median hospitalization rate estimated to be cost-effective would be 9.21%.

Analysis of risk factors and severity of hospitalized patients with the protocol by consensus

The following are the data collected prospectively from patients hospitalized for bronchiolitis due to RSV in the 12/13 and 13/14 seasons (data between brackets are for the 13/14 season). The number of admissions due to RSV was of 167 (153) patients. The median age in months at admission was 2(0.2–20.1) [2(0.5-18.1)], with 63.47% (63.40 %) of admissions for <3-month-old infants; Table 3. Regarding the distribution by gender, 58% (50.33%) were male. The mean weight of patients in grams was 2.99<sup>0</sup>g±752 (2.93<sup>0</sup>g±930). The mean GA in weeks was 38±3.00 (38.37±2.88), where 91.62% (87.58%) of patients presented a GA> 35 weeks; there is a description in Table 4 of the number of patients according to their GA.

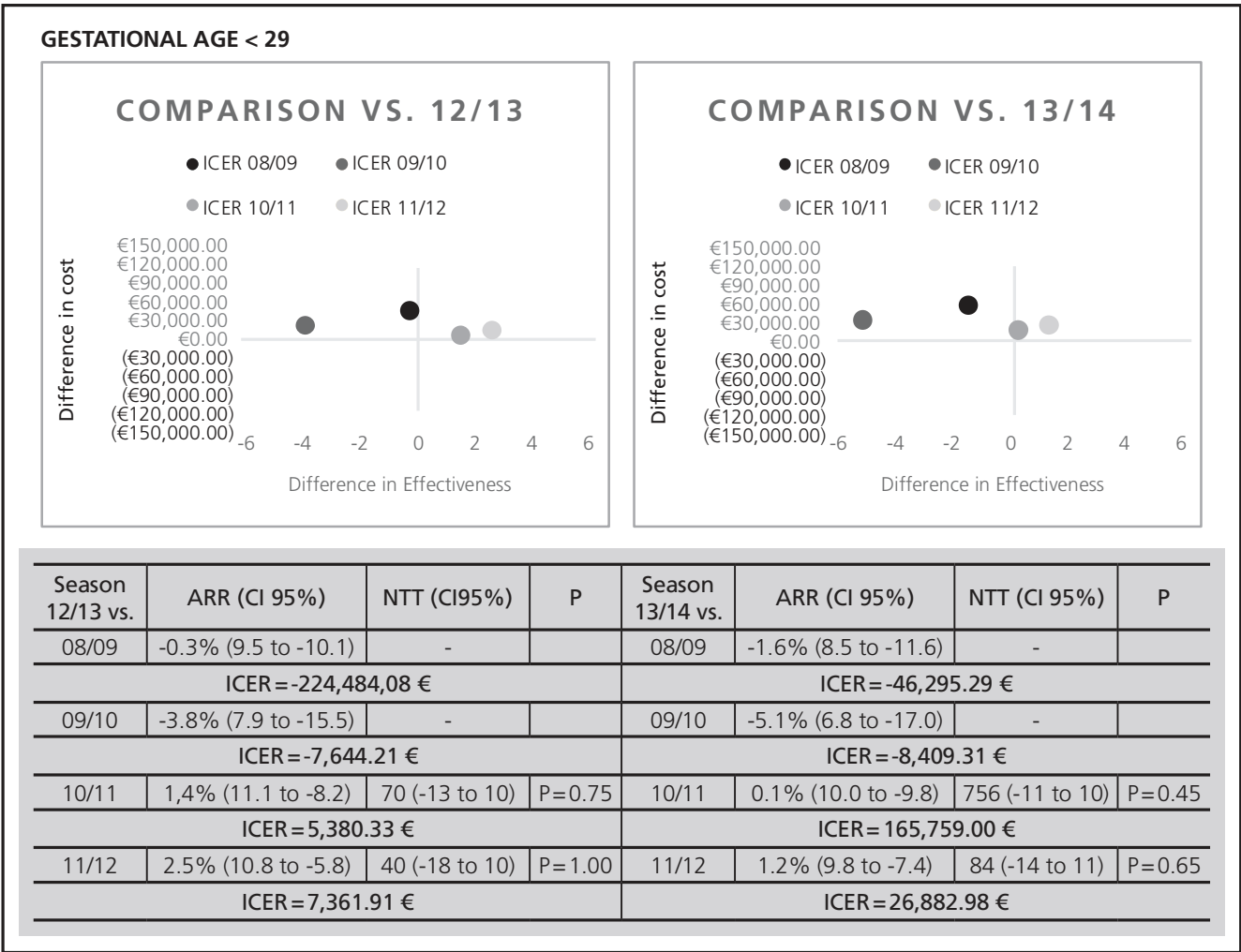
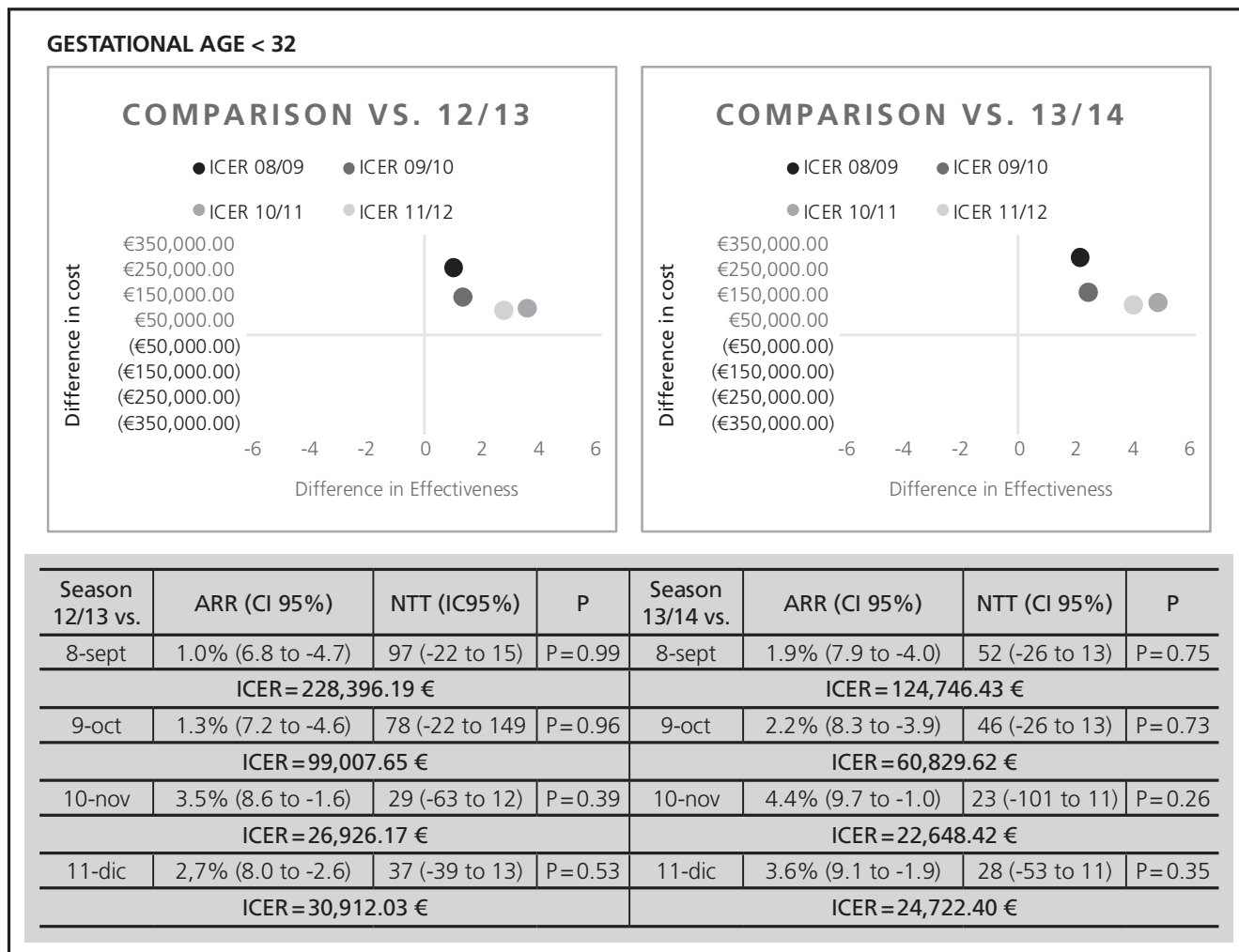


Figure 1. Comparison between seasons for the GA stratum < 29: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.





**Figure 2.** Comparison between seasons for the **GA stratum < 32**: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.

Ten (10) (5,99%) [11 (7,19%)] met the prophylaxis criteria according to the extended protocol. None of the hospitalized patients presented bronchopulmonary dysplasia (BPD). There were no exitus.

During the 13/14 season, 52.28% of patients required oxygen, with a mean of 3.63 days ( $\pm 1.9$ ); none required mechanical ventilation. The mean stay in days in the Hospitalization Unit was 7.12 ( $\pm 3.61$ ); 6 patients were admitted to the ICU (3.9%) for a median of 5 days (2-24).

Regarding environmental risk factors, it was identified that 67.77% were not being breastfed; 46.67% were exposed to smoking; 30.76% lived in overcrowded conditions; 64.71% of parents presented a low educational level, and 6.62% had superior education; 33.33% presented a family history of atopy; 31.53% cohabited with animals, and 58.99% had siblings of school age.

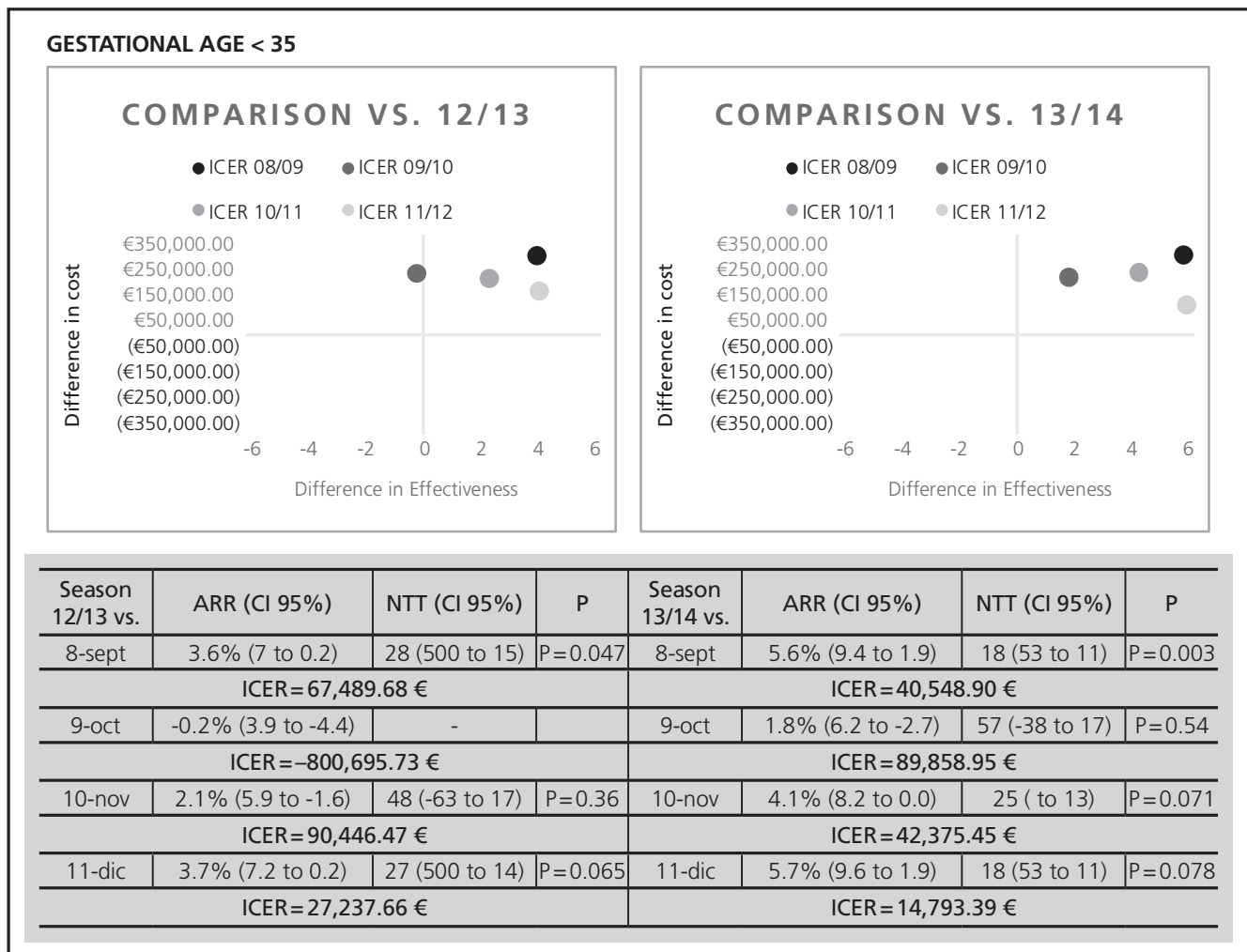
## Discussion

Based on the data from the study, both cumulative (Table 2) as detailed (Figures 1, 2 and 3), we can state that it has not been possible to demonstrate conclusively

that the extended protocol has a superior effectiveness vs. the protocol by consensus in preterm infants with GA<32-weeks.

However, when analyzing the cumulative data in preterm infants with GA<35-weeks, a significant reduction in hospitalization has been confirmed with the extended protocol. In the individual analysis of data, there was only a reduction in hospitalization for preterm infants with GA<35-weeks, when the 08/09 season was compared vs. the 12/13 and 13/14 seasons; this outcome was expected, because the protocol by consensus does not include prophylaxis in this group of preterm infants without any associated conditions.

However, this effectiveness is associated to a NTT in the range of 30 and an incremental ICER of 50,525.53€ in order to achieve one additional unit of efficacy for cumulative data and for individual data by season of 67,489.68€ (12/13 vs. 08/09) and 40,548.90€ (13/14 vs. 08/09). Even though in our country there is no efficiency threshold about what would be acceptable from an economic point of view, these results are excessive for the majority of the clinical assumptions mentioned.



**Figure 3.** Comparison between seasons for the GA stratum < 35: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.

It is worth highlighting the higher index of admissions found with the extended protocol for the cumulative data for GA <29 and when seasons were compared individually; this higher index was observed in the 09/10 season. This can be due to the fact that we were working with a very small number of admissions due to RSV in preterm infants, and that the 09/10 season presented a higher virulence. All this leads us to think of the need to prolong the study over time, in order to minimize the limitations previously described.

We must point out at the bias that can be derived from the fact that the data for the season with extended protocol were retrospective, and those with the protocol by consensus were prospective; therefore, it should be expected to have a real admission rate higher than that described in the seasons with extended protocol. On the other hand, only those preterm infants born in our hospital have been included, and therefore these data could be underestimated by not taking into account those infants born in other healthcare centres.

Our results are compatible with those from other cost-effectiveness studies, such as the one conducted

by the British Health Technology Assessment Agency in 2011, which consisted in a systematic review of scientific evidence in order to assess the cost-effectiveness of palivizumab for immunoprophylaxis of bronchiolitis due to RSV. They included 13 studies and conducted a sub-group analysis with 256 different combinations of risk factors, and reached the conclusion that prophylaxis with palivizumab would only be cost-effective

**Table 3.** Distribution of hospitalizations due to RSV according to age at admission

Age ranges	Season 12/13	Season 13/14
	Number of Admissions (%)	Number of Admissions (%)
0 - <1 month	38 (22.75)	31 (20.26)
1 - <3 months	68 (40.72)	66 (43.14)
3 - <6 months	37 (22.16)	29 (18.96)
6 - <1 year	20 (11.98)	23 (15.03)
> 1 year	4 (2.39)	4 (2.61)

**Table 4.** Distribution of Admissions due to RSV according to GA

GA ranges (in weeks)	Season 12/13	Season 13/14
	Number of Admissions (%)	Number of Admissions (%)
≤28 <sup>+6 days</sup>	2 (1.20)	1 (0.65)
29 – 31 <sup>+6 days</sup>	2 (1.20)	4 (2.61)
32 – 34 <sup>+6 days</sup>	10 (5.99)	14 (9.15)
> 35	153 (91.61)	134 (87.59)

for some sub-groups of patients who presented BPD or congenital heart condition with a specific GA or age at the start of the season<sup>14</sup>.

Another study established that prophylaxis will only be effective in preterm infants with CPD and during the months with high risk of infection, from November to January; the cost per prevented admission in February and March amounted to 47,145€ and 105.120€ respectively<sup>15,16</sup>.

A recent study obtained incremental costs superior to ours: an incremental cost for preventing one admission for bronchiolitis of 202,635\$- primarily due to the higher costs of the medication.<sup>1</sup>

However, we can find pharmacoeconomic studies in literature with a cost-effectiveness or utility balance very favourable to the use of palivizumab. As we have already pointed out, this is due to the different assumptions made, and one of the main ones is the reduction of mortality, as well as the bias found by the payer<sup>8, 11-13</sup>.

Therefore, the study conducted in our country in preterm infants with a GA from 32 to 35 weeks and two or more risk factors estimated the cost per quality-adjusted life year (QALY) in 13.849 € from the perspective of the National Health System, and in 4,605 € from the social perspective<sup>8</sup>. Other studies conducted in Austria, The Netherlands, and the United Kingdom, obtained a QALY cost in the range of 20,704€ (preterm with GA ≤35 weeks), 18,563€ (preterm with GA between 32 and 35 weeks) and 14,883€ (preterm with ≤35 GA), respectively. These studies are designed as analytical models of decision making where different assumptions are made, including a relevant reduction in mortality<sup>11-13</sup>.

We must highlight that the estimated cost of palivizumab per cost-effective patient for a threshold of expenses of 30,000€ would be less than half of the real cost of our data per patient and season. Regarding the hospitalization rate, this should be around 10%; this percentage is even lower than the one published by other authors who established that immunoprophylaxis with palivizumab is only cost-effective in patients with GA between 23 and 36 weeks, with 28 days of oxygen therapy, and discharged from hospital from September

to November, a period in which they have determined a risk of hospitalization between 11 and 24.6%<sup>18-19</sup>.

Regarding the detailed analysis of the children admitted in the 12/13 and 13/14 seasons, we must take into account that these were babies, with a higher prevalence in those <3-month old; and regarding GA, 90% of them were born at term and were not included in a high-risk population; therefore, we must question the need for indiscriminate immunoprophylaxis for all preterm infants. These data coincide with those collected in different publications, where the risk factors associated with acute bronchiolitis are stated, such as having siblings of school age, rural dwelling, smoking parents, low academic training of parents, lack of breastfeeding, and a family history of allergy<sup>20,21</sup>.

The current recommendations by the American Academy of Paediatrics (AAP) about immunoprophylaxis with palivizumab include preterm infants with GA<29 and <12-month-of age at the start of the RSV season. For GA>29, the use of palivizumab must be determined by the existence of some associated risk factor, such as CPD (oxygen required at least during 28 days since birth); these recommendations also highlight the importance of hygienic-sanitary measures. These are similar to the recommendations established by the Canadian Academy, which limits immunoprophylaxis in the GA <29 group to patients <6-month-old at the start of the season, and classifies it as reasonable but not essential when there is no associated condition such as CPD. For patients with GA > 29 weeks, its use is not recommended if there is no associated condition, due to the low incidence of hospitalization. They also insist on health education strategies, similarly to the AAP.<sup>22-24</sup>

The latest guidelines about vaccination against RSV collected in the 2015 Green Book of the United Kingdom still include preterm patients only if they present CPD, delimiting its cost-effectiveness based on chronological age and GA<sup>25</sup>.

The Spanish Society of Neonatology has not conducted any change in the guidelines for use of palivizumab for preterm infants with GA<29 in their first year of life and for their second season only if < 9 month-old. For the group with GA from 29 to 32 weeks, it recommends its use if the age at the start of the season is <6 months, and for the GA of 32-to-35 if they present two major risk factors<sup>26</sup>.

The protocol adopted by consensus in our hospital has not represented a significant increase in hospitalization rates for preterm patients with GA < 32 weeks; a higher hospitalization rate has been observed in those preterm infants with GA > 35 weeks, without being able to demonstrate a higher efficiency of the extended protocol vs. the protocol by consensus.

RSV infection was associated with a significant morbidity in our setting; however, the majority of patients admitted in the seasons with the protocol by consen-



sus did not present certain medical factors such as CPD or premature birth, but other environmental and social risk factors already described, as well as a low postnatal age at the start of the RSV season.

The strategies for prevention of RSV infection must go beyond prophylaxis with palivizumab, and focus on education programs targeted to parents or carers, conducted from the hospital at patient discharge, regardless of their inclusion in a group of risk.

## Appendixes

### Appendix 1: Extended protocol for the seasons 2008/2009 to 2011/2012.

#### 1. Preterm patients

- 1.1 Gestational age  $\leq$  28 weeks and 6 days, and with  $\leq$  12 months at the start of the season, or discharged during said season.
- 1.2 Gestational age from 29 to 31 weeks and 6 days, and with  $\leq$  6 months at the start of the season, or discharged during said season.
- 1.3 Gestational age between 32 and 34 weeks and 6 days, with  $<3$  months at the start of the epidemic season, and meeting at least one of the following criteria:
  - Attending nursery school.
  - Having a sibling or another  $<5$ -year-old child who lives in the same home.

These children will receive monthly immunoprophylaxis until they are 90-day-old or the end of the epidemics (whatever happens first). A maximum of three doses will be administered according to the month of birth (one dose for those born in July and February; two doses for those born in August and January; and three doses for those born in September, October, November and December).

#### 2. Patient with Chronic Pulmonary Disease

- 2.1 Children  $<2$ -year-old with bronchopulmonary dysplasia who have required treatment (oxygen supplements, bronchodilators, diuretics or steroids) during the 6 months before the start of the RSV season, or who are discharged during said season.

### Appendix 2: Protocol by consensus for the 2012/2013 and 2013/2014 seasons.

#### 1.-Preterm patients and pulmonary disease

- 1.1 Preterm patients  $<9$ -month-old at the start of the epidemic season of the Respiratory Syncytial Virus, with chronic pulmonary disease, who have required oxygen during **at least 28 days of treatment since birth.**  
(Specify diagnosis and gestational age in weeks.)

## References

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1456-59.
2. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. En: Protocolos de Neonatología. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 2013] Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>.
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
4. Crowe JE. Respiratory Syncytial virus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-29.
5. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531-7.
6. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, Quero J. and de Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 823-7.
7. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV Bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:1975-81.
8. Lázaro y de Mercado P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial de 32-35 semanas en España. An Pediatr. 2006; 65(4): 316-24.
9. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. J Med Econ. 2010; 13(3): 453-63.
10. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165(6):498-505.
11. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, and Wittenberg W. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria. Clin Ther. 2008; 30: 749-60.
12. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. Journal of Medical Economics 2009; 12(4): 291-300.
13. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children A UK Analysis. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 55-71.
14. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. Health Technology Assessment 2011; vol.15 n°5.
15. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huisman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. Arch Dis Child. 2010; 95: 493-8
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. Evid Pediatr. 2010; 6: 81.
17. Cody Meissner H, Kimberlin D. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? Pediatrics 2013; 132: 915-18.

18. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27.
19. Comas F, Puigventós F, Martínez-López I, De Carlos JC, Fiol M, Delgado O. Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2002; 3 (4): 25-34.
20. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J. Estudios de Casos y Controles de los Factores de Riesgo Relacionados con la Infección por el Virus Respiratorio Sincitial que Precisa Hospitalización en Niños Prematuros de 33-35 Semanas de Edad Gestacional en España. *Pediatric Infect Dis J.* 2004; 23: 815-20
21. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 788-93.
22. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20.
23. Robison JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015; 20 (6): 321-26.
24. Bracht M, Basevitz D, Cranis M, Paulley R, Paes B. Practical Resources for Nurses and Other Health Care Providers Involved in the Care of Children at Risk for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Neonatal Netw.* 2012; 31(6): 387-400.
25. Public Health England. Respiratory Syncytial Virus. Green Book Chapter 27 a. Sep 2015. (acceso enero 2016) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>.
26. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Comité de estándares de la SENEo. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr.* 2015; 82: 199.e1-2.

## VERSIÓN ESPAÑOLA

### Aportación a la literatura científica

En la actualidad existen diferentes protocolos de uso de palivizumab para la prevención del virus respiratorio sincitial, bien sean directrices de los hospitales o bien de diferentes Comunidades Autónomas. El trabajo pretende poner de manifiesto en qué tipo de pacientes prematuros es coste-efectiva la utilización de palivizumab en nuestro medio hospitalario. Para eso se ha realizado un estudio farmacoeconómico con datos de efectividad propios y costes extraídos de las bases de datos de nuestro centro. Aunque ya existen publicados muchos trabajos de este tipo, la mayor parte están basados en modelos analíticos de decisión, donde se realizan varias asunciones sobre la eficacia y los costes difieren sustancialmente a los de nuestro medio. La novedad de este estudio es que nos basamos en datos recabados en nuestro hospital.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, con sus limitaciones expuestas, pueden ayudar a la toma de decisiones de uso de palivizumab a otros centros sanitarios de nuestro entorno.

### Introducción

La bronquiolitis es la enfermedad del tracto respiratorio inferior más frecuente durante los dos primeros años de vida. Aparece de forma epidémica durante el invierno y su etiología es predominantemente viral, siendo el virus respiratorio sincitial (VRS) el responsable de más del 50% de los casos<sup>1</sup>.

El tratamiento de la bronquiolitis aguda es sintomático ya que no existe un tratamiento etiológico efectivo. La prevención de la bronquiolitis producida por el VRS se fundamenta actualmente en las medidas higiénico-sanitarias y la inmunoprofilaxis pasiva, indicada en pacientes prematuros, afectos de enfermedad pulmonar crónica (EPC) y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa<sup>1-4</sup>.

La eficacia de palivizumab en niños prematuros se pone de manifiesto en el ensayo clínico IMpact donde se observó una disminución de los ingresos hospitalarios por infección por VRS, no observándose una disminución en los días con oxígeno, ventilación mecánica y mortalidad. El estudio mostró que palivizumab producía una disminución de los ingresos del 10,6 al 4,8% con una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 5,8% y el número de pacientes a tratar para disminuir un ingreso (NNT) fue de 17; y una RAR de 1,7 y NNT de 59 en las unidades de cuidados intensivos<sup>5</sup>.

Los datos de eficacia se han constatado en estudios posteriores<sup>6,7</sup>, sin embargo, no existe unanimidad en los estudios farmacoeconómicos realizados ya que las conclusiones son muy divergentes y en muchos casos contradictorias -desde un coste incremental hasta ahorros importantes por ingreso evitado- debido, fundamentalmente, a las diferentes metodologías utilizadas y a las asunciones realizadas<sup>8-14</sup>.

En base a una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada en ese momento, se decidió, por consenso, restringir el uso de palivizumab en nuestro hospital en la temporada 2012-2013 (12/13) a pacientes prematuros menores de 9 meses de edad al inicio de la temporada del VRS con EPC y con altas necesidades de oxígeno.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la eficiencia (coste-efectividad) del nuevo protocolo de uso de palivizumab para prevenir la infección por VRS en prematuros de EG de 29 a 35 semanas y como objetivo secundario realizar un análisis de los factores de riesgo y de la gravedad en los pacientes que ingresan en las temporadas con el nuevo protocolo.

### Material y método

El estudio se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel que da cobertura a la población pediátrica de la provin-

cia de Las Palmas (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil) sito en Gran Canaria, que cuenta con una población de 851.157 habitantes.

### Periodo de estudio

El periodo de estudio abarcó desde la temporada de bronquiolitis 08/09 hasta la temporada 13/14; 4 temporadas con el protocolo ampliado y 2 temporadas con el nuevo protocolo. En el anexo 1 se detalla el protocolo de uso de palivizumab desde la temporada 08/09 -11/12, de aquí en adelante protocolo ampliado; y en el anexo 2 se detalla el protocolo de la temporada 12/13 y 13/14, de aquí en adelante protocolo consensuado.

### Perspectiva del estudio y costes analizados

La perspectiva del estudio fue la del Sistema Sanitario, incluyendo los gastos de hospitalización, que fueron proporcionados por la Unidad de Gestión Analítica de nuestro hospital, y el coste de palivizumab por paciente, calculado para cada temporada fue extraído del aplicativo de gestión de farmacia, Farmatools®. En nuestro hospital dosificamos individualmente todas las dosis para un mayor aprovechamiento del vial.

### Efectividad

Para el cálculo de la efectividad se determinó la tasa de ingresos por VRS de pacientes prematuros, excluyendo los pacientes con cardiopatías congénitas, estratificados por EG de la siguiente manera: <29; <32 y <35.

La tasa de ingresos para cada temporada o acumulada se determinó como el cociente entre los ingresos por VRS (desde 1 de octubre hasta 31 de marzo) y el total de prematuros nacidos en esa temporada (desde el 1 de abril hasta el 31 de marzo) para cada uno de los estratos anteriormente reseñados.

Los ingresos por bronquiolitis por VRS (CIE-9-MC 466.11) para las temporadas 08/09 hasta la 11/12 se extrajeron del Servicio de Codificación del Hospital y los nacimientos del aplicativo del Servicio de Obstetricia.

Los pacientes ingresados en las temporadas con el protocolo consensuado, 12/13 y 13/14 se obtuvieron de forma prospectiva, mediante la consulta de la historia clínica electrónica, Selene®; recogiendo: ingresos por bronquiolitis por VRS desde octubre a marzo, fecha de nacimiento, de ingreso y de alta, edad al ingreso en meses y días, EG en semanas, peso al nacer en gramos, sexo, afectación de EPC, indicación de palivizumab y grupo de riesgo según protocolo ampliado, profilaxis con palivizumab y mortalidad.

En la temporada 13/14 se recogieron también los siguientes factores de riesgo: aspectos ambientales y sociales tales como exposición al tabaco, condiciones sociales de la vivienda, convivencia con animales, asistencia a guardería, tipo de alimentación, nivel educativo de los padres, historia familiar de alergias y hermanos

en edad escolar. Para valorar la gravedad del episodio se recoge: días de estancia, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de oxígeno y/o necesidad de ventilación mecánica y el periodo utilizado con estos recursos terapéuticos.

### Medición de los resultados: cociente coste eficacia incremental (CCEI)

El CCEI se calculó como el cociente entre la diferencia de los costes (incluyendo coste por ingreso más coste de palivizumab) y la diferencia de eficacia (tasa de ingresos protocolo ampliado menos tasa de ingresos protocolo restringido). Este cociente se halló para datos individuales (cada temporada con el protocolo ampliado frente a la 12/13 y frente a la 13/14) y para datos acumulados de ingresos y nacimientos (etapa con protocolo ampliado: desde la temporada 08/09 hasta la 11/12 frente a la etapa con protocolo consensuado: temporada 12/13 y 13/14).

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI-DAT® 3.1 y la calculadora Caspe de variables binarias. Para el resto de los resultados se utilizó el programa de Microsoft Office Excell® 2013.

### Resultados

En la tabla 1 se detallan los pacientes ingresados por bronquiolitis por VRS y el total de prematuros nacidos por temporada así como el coste número de pacientes tratados con palivizumab, el coste por paciente con palivizumab y el coste por ingreso al día en una Unidad de Hospitalización.

### Cálculo de la efectividad para los datos individuales

A partir de los datos reflejados en la tabla 1 se calcula la tasa de ingresos para cada temporada, la RAR y el NNT de las 4 temporadas con el protocolo ampliado frente a aquellas con el protocolo consensuado para cada estrato de EG. Solamente para la EG <35 comparando la temporada 08/09 frente a la 12/13 y la 13/14 se observó una disminución significativa de los ingresos RAR de 3,6% (IC95%: 7% a 0,2%) y NNT 28 (IC95%: 500 a 15)  $p=0,047$  y de RAR 5,6% (IC95%: 9,4% a 1,9%) y NNT 18 (IC95%: 53 a 11)  $p=0,003$  respectivamente. En las 30 comparaciones restantes entre temporadas no se observó una disminución significativa de los ingresos; consultar los pies de figura 1, 2 y 3.

### Cálculo de la efectividad para los datos acumulados de ingresos y nacimientos

La tasa de ingresos acumulada con el protocolo ampliado frente al consensuado para cada estrato de EG se

**Tabla 1.** Datos estratificados por temporada: natalidad, número de ingresos por infección del VRS, pacientes tratados con palivizumab y los costes por ingreso y palivizumab

	Temporada	08/09	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14
		Protocolo ampliado				Protocolo consensuado	
EG: <29	Nacimientos*	38	34	28	40	40	27
	Palivizumab	37	26	25	30	18	11
	Ingresos**	2	3	1	1	2	1
EG: <32	Nacimientos*	109	88	81	100	85	89
	Palivizumab	104	69	70	64	20	12
	Ingresos**	4	3	1	2	4	5
EG: <35	Nacimientos*	314	263	267	236	239	242
	Palivizumab	116	81	117	83	21	12
	Ingresos**	7	16	10	5	14	19
Coste/paciente palivizumab		2.745,28 €	2.579,68 €	2.165,03 €	2.130,03 €	2.402,62 €	2.894,62 €
Coste ingreso/día		474,97 €	570,87 €	489,60 €	623,28 €	472,28 €	594,78 €

\*Pacientes nacidos en cada estrato de EG desde 6 meses antes de comienzo de la temporada (desde el 1 de abril hasta el final de la temporada, 31 de marzo).

\*\*Ingresos por VRS en el periodo del 1 de octubre hasta el 31 de marzo.

detalla en la tabla 2. Solamente para la EG <35, la disminución de la hospitalización con el protocolo ampliado fue significativa ( $p=0,005$ ).

Para la EG <29 no se calcula la significación estadística debido a que en el protocolo consensuado la tasa de ingresos es menor que en el ampliado. En la EG <32 el intervalo de confianza de la RAR incluye el cero por lo que no tiene significación estadística, siendo uno de los límites del NNT negativo, por lo que incluiría a pacientes que tanto se benefician como se perjudican con el protocolo ampliado.

### Cálculo de CCEI para los datos individuales y acumulados

El cálculo del CCEI aplicando la estancia media hospitalaria de 7 días para cada temporada con el protocolo am-

pliado, frente a la temporada 12/13 y frente a la 13/14, protocolo consensuado se detalla en las figuras 1, 2 y 3.

El CCEI en el estrato de EG <29 (figura 1) para las temporadas 08/09 y 09/10 vs las temporadas 12/13 y 13/14 resultó negativo derivado de una mayor tasa de ingresos con el protocolo ampliado frente al consensuado. La media del CCEI para los datos valorables fue de 51.346,06€ (rango: 5.380,33€ a 165.759,00€). Para la EG <32 (figura 2) la media del CCEI fue de 77.273,61€ (rango: 22.648,42€ a 228.396,19€).

Los recursos necesarios para conseguir una reducción en el porcentaje de pacientes ingresados en el estrato de EG <35 (figura 3), único estrato donde se observó una reducción significativa de los ingresos, son de 53.250,07€ (rango: 14.793,39€ a 90.446,47€). Cabe destacar la RAR negativa de la temporada 9/10 frente a las 12/13 derivado de una mayor tasa de ingresos en

**Tabla 2.** Valoración de la efectividad con los datos acumulados por cada estrato de EG

	Tasa de ingresos		RAR (IC del 95%)	p	NNT (IC del 95%)
	Protocolo ampliado	Protocolo consensuado			
EG: <29	5,00%	4,48%	-0,5% (5,6% a -6,7%)	No procede*	
EG: <32	2,65%	5,17%	2,5% (6,2% a -1,1%)**	$p=0.207$	40 (17 a -90)
EG: <35	3,51%	6,86%	3,3% (5,9% a 0,8%)	$p=0.005$	30 (17 a 125)

RAR: diferencia del riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes a tratar para obtener una unidad de eficacia adicional (en este caso para disminuir un ingreso).

\*No se calcula la significación estadística debido a que en el protocolo consensuado la tasa de ingresos es menor que en el ampliado.

\*\*El IC de la RAR incluye el cero por lo que no tiene significación estadística, siendo uno de los límites del NNT negativo, por lo que incluiría a pacientes que tanto se benefician como se perjudican con el protocolo ampliado.

la temporada con el protocolo ampliado. El CCEI para los datos acumulados para la EG < 35 fue de 50.525,53€ (28.688,22€ a 211.575,65€).

Atendiendo al coste por temporada de palivizumab, al coste por ingreso y a la estancia media por paciente de 7 días, la instauración del nuevo protocolo de uso de palivizumab supuso un ahorro económico medio por cada una de las 6 temporadas del estudio de 169.911,51€.

Cálculo del umbral de eficiencia

En base a los costes y efectividad reseñados se ha realizado una simulación para calcular cuál debería ser la tasa de ingreso o el coste del medicamento por paciente para considerar el protocolo ampliado coste-efectivo; considerando el umbral de eficiencia en 30.000€. La mediana del coste de palivizumab por paciente considerado coste-efectivo sería de 1.206,67€; estos costes están calculados para el máximo aprovechamiento del vial. La mediana de la tasa de hospitalización estimada coste-efectiva calculada sería de 9,21%.

Análisis de los factores de riesgo y gravedad de los pacientes hospitalizados con el protocolo consensuado

A continuación se detallan los datos recopilados de forma prospectiva de los pacientes ingresados por bronquiolitis por VRS en las temporadas 12/13 y 13/14 (el dato entre paréntesis corresponde a la temporada 13/14). El número de ingresos por VRS fue 167 (153) pacientes. La mediana de edad al ingreso en meses fue de 2(0,2–20,1) [2(0,5-18,1)] correspondiendo el 63,47% (63,40 %) de los ingresos a niños menores de 3 meses; tabla 3. En cuanto a la distribución por sexo un 58% (50,33%) fueron varones. La media del peso en gramos de los pacientes fue de 2.990g±752 (2.930g±930). La media de la EG en semanas fue 38±3,00 (38,37±2,88), donde un 91,62% (87,58%) de los pacientes presentó una EG > 35 semanas; en la tabla 4 se describe el número de pacientes en función de su EG.

El 10 (5,99%) [11 (7,19%)] cumplían criterios de profilaxis según el protocolo ampliado. Ninguno de los pa-

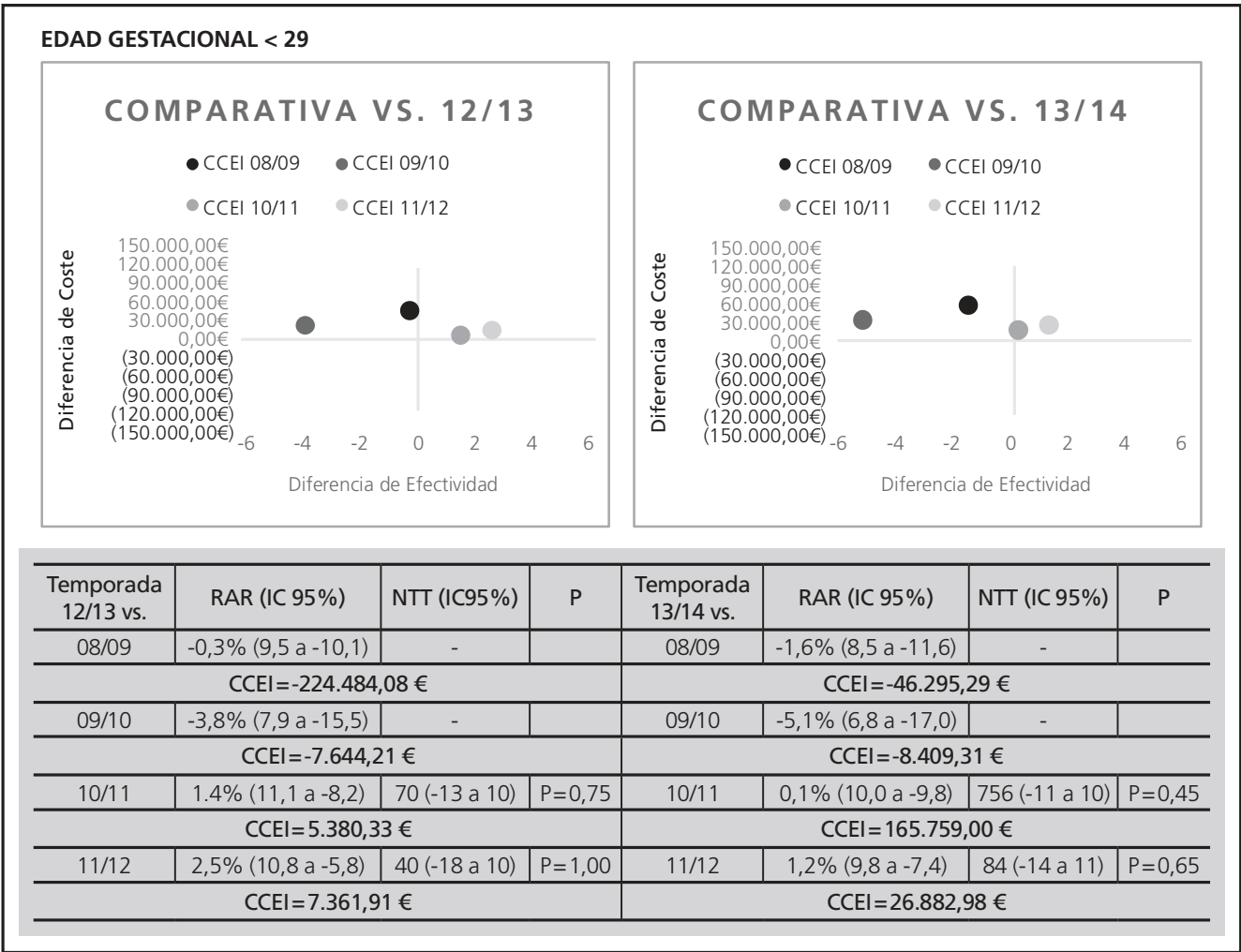
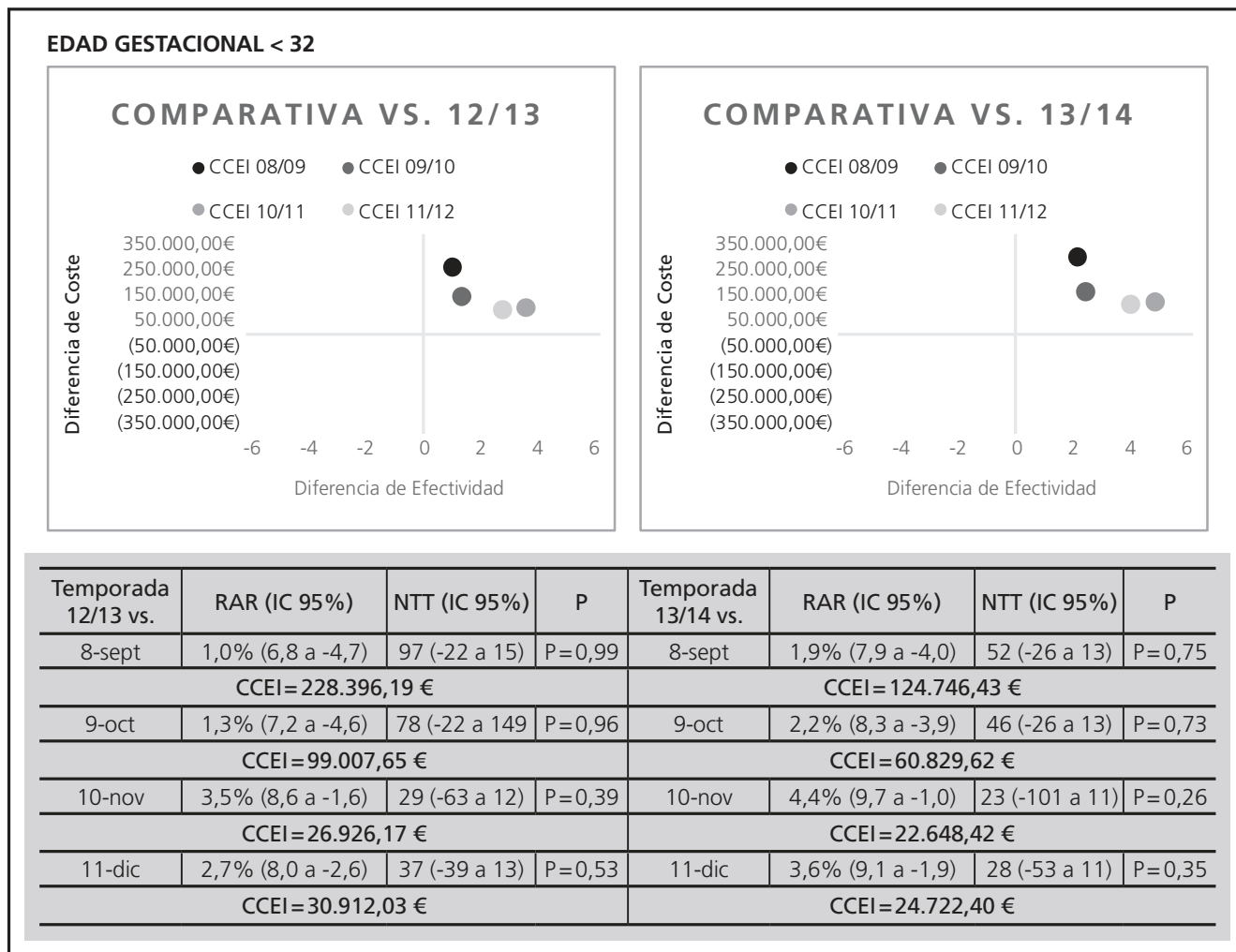


Figura 1. Comparativa entre temporadas para el estrato de EG <29: efectividad y cociente coste efectividad incremental.





**Figura 2.** Comparativa entre temporadas para el estrato de **EG < 32**: efectividad y cociente coste efectividad incremental.

cientes ingresados presentó displasia broncopulmonar (DBP). No se registró ningún éxito.

Durante la temporada 13/14 necesitaron oxígeno un 52,28%, con una media en días de 3,63 ( $\pm 1,9$ ), ninguno precisó ventilación mecánica. La estancia media en días en la Unidad de Hospitalización fue de 7,12 ( $\pm 3,61$ ); ingresaron en UCI 6 pacientes (3,9%) con una mediana de 5 días (2-24).

Según factores de riesgo ambientales se identificó que el 67,77% no recibía lactancia materna; el 46,67% estaba expuesto al tabaco; el 30,76% vivía bajo condiciones de hacinamiento; el 64,71% de los padres presentaban nivel educativo bajo y 6,62% superiores; el 33,33% presentaban historia familiar de atopía; el 31,53% convivía con animales y el 58,99% tenía hermanos en edad escolar.

## Discusión

Del análisis de los datos del estudio, tanto acumulados (tabla 2) como pormenorizados (figuras 1, 2 y 3),

podemos afirmar que no se ha podido demostrar de forma concluyente una mayor efectividad del protocolo ampliado frente al consensuado en prematuros < 32 semanas de EG.

No obstante, al analizar los datos acumulados en prematuros < 35 semanas de EG si se ha constatado una disminución significativa de la hospitalización con el protocolo ampliado. En el análisis individual de los datos solo se objetivó una disminución de la hospitalización en prematuros < 35 semanas de EG cuando se compara la temporada 08/09 frente a la 12/13 y la 13/14; siendo este resultado esperable ya que el protocolo consensuado no abarca la profilaxis en este grupo de prematuros sin patología asociada.

Sin embargo, esa efectividad lleva asociada una NNT del orden de 30 y un CCEI incremental de 50.525,53€ para conseguir una unidad de eficacia adicional para los datos acumulados y para los datos individuales por temporada de 67.489,68€ (12/13 versus 08/09) y 40.548,90€ (13/14 versus 08/09). Aunque en nuestro país no existe un umbral de eficiencia sobre lo que resul-



Debemos destacar los sesgos que se puedan derivar de que los datos de la etapa con el protocolo ampliado fueron retrospectivos y con el protocolo consensuado prospectivos, por lo que cabría esperar una tasa real de ingresos mayor a la descrita en las temporadas con el protocolo ampliado. Por otro lado, solamente se han contemplado los niños prematuros nacidos en nuestro

Nuestros resultados son compatibles con otros estudios coste efectividad, como el realizado por la Agencia de Valoración de Tecnologías de la Salud Británica de 2011, que llevó a cabo una revisión sistemática de la

Rangos de edad	Temporada 12/13	Temporada 13/14
	Nº ingresos (%)	Nº ingresos (%)
0 -< 1 mes	38 (22,75)	31 (20,26)
1 -< 3 meses	68 (40,72)	66 (43,14)
3 -< 6 meses	37 (22,16)	29 (18,96)
6 -< 1 año	20 (11,98)	23 (15,03)
> 1 año	4 (2,39)	4 (2,61)

**Tabla 4.** Distribución de ingresos por VRS por EG

Rangos de EG (semanas)	Temporada 12/13	Temporada 13/14
	Nº ingresos (%)	Nº ingresos (%)
≤ 28 +6 días	2 (1,20)	1 (0,65)
29 – 31 +6 días	2 (1,20)	4 (2,61)
32 – 34 +6 días	10 (5,99)	14 (9,15)
> 35	153 (91,61)	134 (87,59)

evidencia científica para valorar el coste efectividad de palivizumab para la inmunoprofilaxis de la bronquiolitis del VRS. Incluyeron 13 estudios y realizaron un análisis por subgrupos con 256 combinaciones diferentes de factores de riesgo, llegando a la conclusión de que la profilaxis con palivizumab sólo sería coste-efectiva en ciertos subgrupos de pacientes que presenten DBP o cardiopatía congénita con una determinada EG o edad al inicio de la temporada<sup>14</sup>.

Otro estudio establece que la profilaxis sólo es efectiva en los prematuros con EPC y en los meses de alto riesgo de infección, de noviembre a enero, ascendiendo el coste por ingreso evitado en febrero y marzo a 47.145€ y 105.120€ respectivamente<sup>15,16</sup>.

Un estudio reciente obtiene unos costes incrementales superiores a los nuestros -coste incremental para evitar un ingreso por bronquiolitis de 202.635\$- debido, principalmente, a costes más elevados del medicamento.<sup>1</sup>

No obstante, podemos encontrar en la literatura estudios farmacoeconómicos con un balance coste efectividad o utilidad muy favorable al uso de palivizumab, que como ya hemos apuntado, se debe a las diferentes asunciones realizadas, siendo una de las principales la reducción de la mortalidad, además del sesgo encontrado por el financiador<sup>8,11-13</sup>.

Así el estudio realizado en nuestro país en prematuros de EG de 32-35 semanas y dos o más factores de riesgo estimó el coste del año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) en 13.849 € con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y en 4.605 € con la perspectiva social<sup>8</sup>. Otros estudios realizados en Austria, Holanda y el Reino Unido obtienen unos coste del AVAC del orden de 20.704€ (prematuros ≤ 35 semanas de EG), 18.563€ (prematuros entre 32-35 semanas de EG) y 14.883€ (prematuros ≤ 35 semanas de EG) respectivamente. El diseño de estos estudios son modelos analíticos de decisión donde se realizan diferentes asunciones, entre ellas, una reducción relevante de la mortalidad<sup>11-13</sup>.

Debemos destacar que el coste calculado de palivizumab por paciente coste-efectivo para un umbral de gasto de 30.000€ sería menos de la mitad del coste real de nuestros datos por paciente y temporada. Respecto a la tasa de ingresos debería ser alrededor del 10%; este dato es incluso menor al publicado por otros autores que establecen que la inmunoprofilaxis con palivizumab so-

lamente es coste-efectiva en pacientes de 23-36 semanas de EG, con 28 días de oxigenoterapia y dados de alta en los meses de septiembre a noviembre, periodo en el que el riesgo de hospitalización lo han establecido entre el 11-24,6%<sup>18-19</sup>.

Respecto del análisis pormenorizado de los niños que ingresaron en las temporadas 12/13 y 13/14, debemos tener en cuenta que son niños de corta de edad, con una mayor prevalencia de menores de 3 meses y que, respecto a la EG, un 90% son neonatos a término que no pertenecen a una población de alto riesgo, por lo que no podemos dejar de cuestionarnos la necesidad de la inmunoprofilaxis indiscriminada a todos los niños prematuros. Estos datos son acordes con los recogidos en diversas publicaciones donde se ponen de manifiesto los factores de riesgo asociados a la bronquiolitis aguda, como son tener hermanos en edad escolar, residencia rural, padres fumadores, escasa formación académica de los progenitores, ausencia de lactancia materna e historia familiar de alergia<sup>20,21</sup>.

Las actuales recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) sobre la inmunoprofilaxis con palivizumab incluyen a prematuros de EG < 29 y de edad inferior a 12 meses al inicio de la temporada VRS. Para la EG > 29 el uso de palivizumab debe venir determinado por la existencia de algún factor de riesgo asociado como EPC (necesidad de oxígeno al menos durante 28 días desde el nacimiento); destacando asimismo entre estas recomendaciones la importancia de las medidas higiénico-sanitarias. Estas recomendaciones son similares a las establecidas por la Academia Canadiense, que en el grupo de EG < 29 acota la inmunoprofilaxis a pacientes con menos de 6 meses al inicio de la temporada y la clasifica como razonable pero no esencial cuando no tienen una patología asociada como EPC. Para pacientes de > 29 semanas de EG su uso no se recomienda si no tienen una enfermedad asociada, debido a la baja incidencia de hospitalización. Al igual que la AAP incide en las estrategias de educación sanitaria<sup>22-24</sup>.

Las últimas directrices sobre inmunización frente al VRS recogidas en el Green Book de 2015 del Reino Unido continúan incluyendo a pacientes prematuros sólo si presentan EPC, delimitando su coste-efectividad en base a la edad cronológica y EG<sup>25</sup>.

La Sociedad Española de Neonatología no ha realizado ningún cambio en las directrices de uso de palivizumab en los prematuros de EG < 29 en el primer año de vida y para su segunda estación solamente si son < 9 meses. Para el grupo de 29-32 semanas de EG recomienda su uso si la edad al inicio de la estación es < de 6 meses y para la EG de 32-35 si tienen presentes dos factores de riesgo mayores<sup>26</sup>.

El protocolo adoptado por consenso en nuestro hospital no ha supuesto un aumento significativo en las tasas de hospitalización en los pacientes prematu-

ros < 32 semanas de EG; en aquellos prematuros > de 35 semanas de EG se ha observado una mayor tasa de hospitalización sin que se haya podido demostrar una mayor eficiencia del protocolo ampliado frente al consensuado.

La infección por VRS se asoció con una sustancial morbilidad en nuestro medio, sin embargo la mayor parte de los pacientes ingresados en las temporadas con el protocolo consensuado no presentaban ciertos condicionantes médicos como EPC o prematuridad, sino otros factores de riesgo ambientales y sociales ya descritos, así como una corta edad postnatal al comienzo de la estación del VRS.

Las estrategias de prevención de la infección por el VRS deben ir más allá de la profilaxis con palivizumab y centrarse en programas de educación dirigidos a los padres o cuidadores, realizados desde los centros hospitalarios al alta del paciente, con independencia de su pertenencia a un grupo de riesgo.

## Anexos

### Anexo 1: protocolo ampliado para las temporadas 2008/2009 a 2011/2012.

#### 1. Pacientes pretérmino

- 1.1 Edad gestacional  $\leq$  de 28 semanas y 6 días y con  $\leq$  12 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.2 Edad gestacional entre 29-31 semanas y 6 días y con  $\leq$  6 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.3 Edad gestacional entre 32 y 34 semanas y 6 días, con menos de 3 meses al inicio de la temporada epidémica y que cumpla al menos uno de los criterios siguientes:
  - Asistir a guardería.
  - Tener algún hermano u otro niño menor de 5 años que conviva en el mismo domicilio.

Estos niños recibirán inmunoprofilaxis mensual hasta cumplir 90 días de vida o finalice la epidemia (lo que ocurra antes). Se administrarán un máximo de tres dosis según el mes de nacimiento (los nacidos en Julio y Febrero, una dosis; los nacidos en Agosto y Enero dos dosis y los nacidos en Septiembre, Octubre, Noviembre y Diciembre tres dosis).

#### 2. Paciente con enfermedad pulmonar crónica.

- 2.1 Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma.

### Anexo 2: protocolo consensuado para las temporadas 2012/2013 y 2013/20014.

#### 1.-Pacientes prematuros y enfermedad pulmonar

- 1.1 Pacientes prematuros menores de 9 meses de edad al inicio de la temporada epidémica del virus respiratorio sincitial, con enfermedad pulmonar crónica que hayan necesitado oxígeno durante, **al menos 28 días de tratamiento desde el nacimiento.** (Especifiquen diagnóstico y edad gestacional en semanas).

## Referencias

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1456-59.
2. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. En: Protocolos de Neonatología. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 2013] Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>.
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
4. Crowe JE. Respiratory Syncytial virus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-29.
5. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531-7.
6. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, Quero J. and de Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 823-7.
7. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV Bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:1975-81.
8. Lázaro y de Mercado P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial de 32-35 semanas en España. An Pediatr. 2006; 65(4): 316-24.
9. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. J Med Econ. 2010; 13(3): 453-63.
10. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165(6):498-505.
11. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, and Wittenberg W. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria. Clin Ther. 2008; 30: 749-60.
12. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. Journal of Medical Economics 2009; 12(4): 291-300.
13. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children A UK Analysis. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 55-71.

14. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment* 2011; vol.15 n°5.
15. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huisman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 493-8
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. *Evid Pediatr*. 2010; 6: 81.
17. Cody Meissner H, Kimberlin D. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? *Pediatrics* 2013; 132: 915-18.
18. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27.
19. Comas F, Puigventós F, Martínez-López I, De Carlos JC, Fiol M, Delgado O. Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2002; 3 (4): 25-34.
20. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J. Estudios de Casos y Controles de los Factores de Riesgo Relacionados con la Infección por el Virus Respiratorio Sincitial que Precisa Hospitalización en Niños Prematuros de 33-35 Semanas de Edad Gestacional en España. *Pediatric Infect Dis J*. 2004; 23: 815-20
21. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 788-93.
22. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20.
23. Robison JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015; 20 (6): 321-26.
24. Bracht M, Basevitz D, Cranis M, Paulley R, Paes B. Practical Resources for Nurses and Other Health Care Providers Involved in the Care of Children at Risk for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Neonatal Netw*. 2012; 31(6): 387-400.
25. Public Health England. Respiratory Syncytial Virus. Green Book Chapter 27 a. Sep 2015. (acceso enero 2016) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>.
26. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Comité de estándares de la SENEo. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr*. 2015; 82: 199.e1-2.